República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

# (21) PI 0809094-7 A2

(22) Data de Depósito: 19/03/2008
**(43) Data da Publicação: 09/09/2014**
**(RPI 2279)**

***(51) Int.Cl.:***
**A61K 9/20**
**A61K 31/135**
**A61K 31/192**
**A61K 9/16**

**(54) Título:** TABLETE COM PELO MENOS DOIS ATIVOS TENDO ESTABILIDADE APERFEIÇOADA

**(57) Resumo:**

**(30) Prioridade Unionista:** 24/03/2007 GB 0705714.4

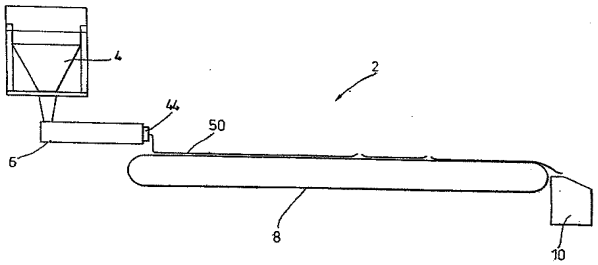
**(73) Titular(es):** Reckitt Benckiser Healthcare (UK) Limited

**(72) Inventor(es):** Gurmeet Rajput, Huw Jones

**(74) Procurador(es):** Di Blasi, Parente, Vaz e Dias & AL.

**(86) Pedido Internacional:** PCT GB2008000933 de 19/03/2008

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/117018de 02/10/2008



Relatório Descrito da Patente de Invenção para: "**TABLETE COM PELO MENOS DOIS ATIVOS TENDO ESTABILIDADE APERFEIÇOADA**"

A presente invenção se refere a uma nova forma de dosagem combinando dois produtos farmacêuticos ativos. Em particular, uma combinação de uma anti-histamina e um NSAID é descrita.

Em muitos casos, percebe-se que é vantajoso tratar um paciente com mais de um produto farmacêutico na mesma forma de dosagem. Uma forma de dosagem única é mais conveniente para o paciente e tem a segurança adicional de reduzir a possibilidade de erros na dosagem do fármaco ou semelhantes causados por regimes complexos de múltiplas dosagens. Contudo, produtos farmacêuticos ativos são, com freqüência, altamente ativos quimicamente e a mistura de dois ou mais ativos em uma forma de dosagem única pode apresentar problemas no processo de fabricação e/ou a estabilidade da forma de dosagem final.

Cada ativo único tem um processo de produção ótimo e excipientes vantajosos os quais auxiliam na vida útil e ajudam a manter a eficácia e estabilidade. Contudo, ter dois ou mais ativos em um único processo de produção pode significar comprometimento do processo e condições ótimas

para cada ativo separado. Isso pode causar problemas com a estabilidade, reação química, excipientes ótimos, etc.

Uma solução para os problemas de interação é formar um tablete com bi-camada produzindo cada ativo separadamente sob condições ótimas e, então, comprimir os ativos formados e excipientes em duas camadas distintas. Tal solução é divulgada nos documentos US 200.2/177.626, US 4.844.907 e WO 96/24375. Embora tabletes com bi-camada resolvam alguns desses problemas com formas de dosagem contendo múltiplos ativos, eles são de produção cara havendo, na verdade, dois processos de produção os quais são unidos no estágio final. Além disso, eles têm a deficiência de permitir interação na interface da bi-camada.

Outro aspecto importante de um tablete é a sua taxa de distribuição. Contudo, a interação entre dois ativos, uma vez que a forma de dosagem misturada tenha sido produzida, pode fazer com que o tempo de desintegração aumente e, portanto, afete a velocidade de ação dos ativos.

Portanto, é desejável produzir uma forma de dosagem com múltiplos ativos a qual impede a interação entre os ativos farmacêuticos.

De acordo com um primeiro aspecto da presente invenção, é proporcionado um tablete compreendendo pelo menos um primeiro e um segundo ativos, o primeiro estando

na forma de um granulado não aquoso, o segundo ingrediente ativo estando na forma de grânulos extrudados por fusão ou um granulado (aquoso ou não aquoso), as referidas primeira e segunda formas de ativo tendo sido misturadas juntas, opcionalmente com outros excipientes, e transformadas em um tablete.

De acordo com um segundo aspecto da invenção, é proporcionado um método de produção de uma forma de dosagem unitária, tal como um tablete, compreendendo as etapas de:

(i) produção de um granulado não aquoso de um primeiro ativo;

(ii) produção de grânulos extrudados por fusão de um segundo ativo;

(iii) mistura dos primeiro e segundo grânulos ativos; e

(iv) transformação dos grânulos em uma forma de dosagem unitária.

De preferência, qualquer um dos estágios (i)-(iv) pode incorporar excipientes opcionais conforme aqui definido.

Grânulos extrudados por fusão são conhecidos e descritos nos documentos PCT/EP00/12193 e WO 02/098391. Técnicas de extrusão por fusão são descritas aqui e incorporadas por referência. Por grânulos extrudados por fusão entenda-se uma composição granular obtida através de:

(a) extrusão-fusão do referido segundo ativo, opcionalmente com excipientes;

(b) formação de um extrudado homogêneo;

(c) resfriamento do referido extrudado; e

(d) transformação do referido extrudado esfriado em grânulos.

De preferência, na etapa (a), o referido segundo ativo é totalmente fundido. Tipicamente, o extrudado na etapa (b) é transformado em duas ou mais fitas finas tendo uma profundidade de 10 mm ou menos e as quais solidificam em 5 minutos ou menos.

Vantajosamente, descobriu-se que a mistura de dois ativos na forma de um granulado úmido não aquoso e um extrudado fundido triturado, respectivamente, impede a interação química entre uma mistura de outro modo quimicamente instável. Além disso, mistura dos ativos dessa maneira melhora o tempo de desintegração entre dois ativos capazes de interação química para prevenir ou impedir o processo de desintegração.

De preferência, o primeiro ativo pode ser selecionado de anti-histaminas, simpatomiméticos (descongestionantes), supressores de tosse/anti-tussígenos e expectorantes selecionados de clorfeniramina, bronfeniramina, dexclorfeniramina, dexbronfeniramina, triprolidina,

difenidramina, doxilamina, tripelenamina, ciproheptadina, carbinoxamina, bromodifenidramina, fenindamina, pirilamina, azatadina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina, fenilefrina, caramifeno, dextromethorphan, codeína, hidrato de terpina, guaifenesina. De preferência, o primeiro ativo é uma anti-histamina da lista antes mencionada, mais preferivelmente difenidramina ou sais farmaceuticamente aceitáveis de todos os primeiros ativos precedentes.

Mais preferivelmente, o primeiro ativo é difenidramina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, particularmente o sal de HCl.

De preferência, o segundo ativo é selecionado de um fármaco anti-inflamatório não esteroidal adequado.

Os fármacos anti-inflamatórios não esteroidais para uso nas composições farmacêuticas e métodos de uso da presente invenção podem ser selecionados de qualquer uma das seguintes categorias:

(1) Derivados de ácido propiônico;

(2) Derivados de ácido acético;

(3) Derivados de ácido fenâmico;

(4) Derivados de ácido bifenilcarboxílico; e

(5) Oxicames.

Consequentemente, o termo "NSAID", conforme usado aqui, se destina a significar qualquer composto anti-

inflamatório não esteroidal analgésico não narcótico, incluindo os sais não tóxicos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos que caem dentro de uma das cinco categorias estruturais acima, mas excluindo aspirina, acetominofeno e fenacetina.

Embora alguns desses compostos sejam primariamente usados no momento como agentes anti-inflamatórios e outros sejam primariamente usados como analgésicos, na verdade todos os compostos considerados têm atividade analgésica e anti-inflamatória e podem ser usados em níveis de dosagem apropriados para qualquer uma das finalidades nas composições e métodos da presente invenção. Os compostos nos grupos (1) a (4) contêm, tipicamente, uma função ácido carboxílico; contudo, esses ácidos são, algumas vezes, administrados na forma de seu sal de adição de ácido ou sais de metal alcalino farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo, sais de sódio.

Os compostos específicos que caem dentro da definição precedente dos fármacos anti-inflamatórios não esteroidais para uso na presente invenção são bem conhecidos por aqueles versados na técnica e referência pode ser obtida de várias fontes da literatura quanto à suas estruturas químicas, atividades farmacológicas, efeitos colaterais, faixas normais de dosagem, etc. Ver, por exemplo,

Physician's Desk Reference, 35ª Edição (1981); The Merck Index, 9ª Edição, Merck and Company, Rahway, New Jersey (1976); e Cutting's Handbook of Pharmacology, 6ª Edição, Ed. T.Z. Czacky, M.D., Appleton-Century-Crofts, New York (1979), Capítulo 49: 538-550.

Os derivados de ácido propiônico aqui utilizados incluem, mas não estão limitados a, ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, cetoprofeno, indoprofeno, pirprofeno, carprofeno, oxaprozina, prarioprofeno, miroprofeno, tioxaprofeno, suprofeno, alminoprofeno, ácido tiaprofênico, fluprofeno e ácido buclóxico. Derivados de ácido propiônico estruturalmente relacionados tendo propriedades analgésicas e anti-inflamatórias similares também se destinam a ser abrangidos por esse grupo.

Membros presentemente preferidos do grupo de ácido propiônico incluem ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e fenbufeno.

Assim, "derivados de ácido propiônico", conforme aqui definido, são fármacos anti-inflamatórios analgésicos/não esteroidais não narcóticos tendo um grupo $-CH(CH_3)COOH$ ou $CH_2CH_2COOH$ (o qual, opcionalmente, pode estar na forma de um grupo de sal farmaceuticamente aceitável, por exemplo, $-CH(CH_3)COO^-Na^+$ ou $-CH_2CH_2COO^-Na^+$), tipicamente ligado

diretamente ou via uma função carbonila a um sistema de anel, de preferência a um sistema de anel aromático.

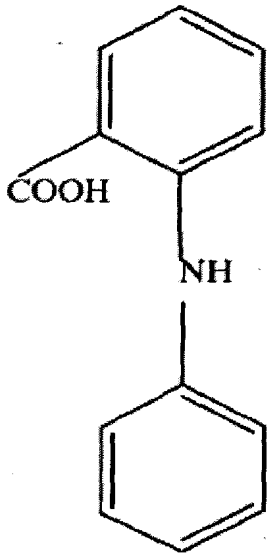
Os derivados de ácido acético aqui utilizados incluem, mas não estão limitados a, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, diclofenac, fericlofenac, alclofenac, ibufenac, isoxepac, furofenac, tiopinac, zidometacina, acemetacina, fentiazac, clidanac e oxpinac. Derivados de ácido acético estruturalmente relacionados tendo propriedades analgésicas e anti-inflamatórias similares também se destinam a ser abrangidos por esse grupo. Membros presentemente preferidos do grupo de ácido acético incluem tolmetina sódica, sulindac e indometacina.

Assim "derivados de ácido acético", conforme aqui definidos, são fármacos analgésicos/anti-inflamatórios não esteroidais não narcóticos tendo um grupo $CH_2COOH$ (o qual, opcionalmente, pode estar na forma de um grupo de sal farmaceuticamente aceitável, por exemplo, $-CH_2COO-Na^+$), tipicamente preso diretamente a um sistema de anel, de preferência a um sistema de anel heteroaromático.

Os derivados de ácido fenâmico aqui utilizados incluem, mas não estão limitados a, ácido mefenâmico, ácido meclofenâmico, ácido flufenâmico, ácido niflúmico e ácido tolfenâmico. Derivados de ácido fenâmico estruturalmente relacionados tendo propriedades analgésicas e anti-

inflamatórias similares também se destinam a ser abrangidos por esse grupo. Membros presentemente preferidos do grupo de ácido fenâmico incluem ácido mefenâmico e meclofenamato de sódio (ácido meclofenâmico, sal de sódio).

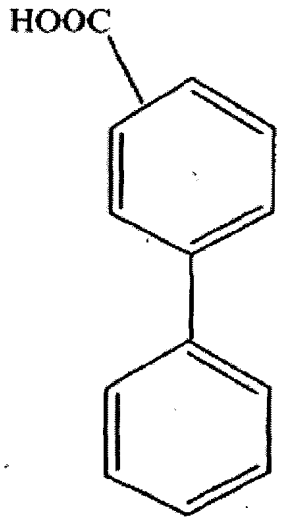
Assim, "derivado de ácido fenâmico", conforme aqui definido, são fármacos analgésicos/anti-inflamatórios não esteroidais não narcóticos os quais contêm a estrutura básica:




a qual pode trazer uma variedade de substituintes e na qual o grupo -COOH livre pode estar na forma de um grupo de sal farmaceuticamente aceitável, por exemplo, $-COO-Na^{+}$.

Os derivados de ácido bifenilcarboxílico aqui utilizados incluem, mas não estão limitados a, diflunisal e flufenisal. Derivados de ácido bifenilcarboxílico estruturalmente relacionados tendo propriedades analgésicas e anti-inflamatórias similares também se destinam a ser abrangidos por esse grupo. Membros preferidos desse grupo são diflunisal e flufenisal.

Assim, "derivado de ácido bifenilcarboxílico", conforme aqui definido, são fármacos analgésicos/anti-inflamatórios não esteroidais não narcóticos os quais contêm a estrutura básica:

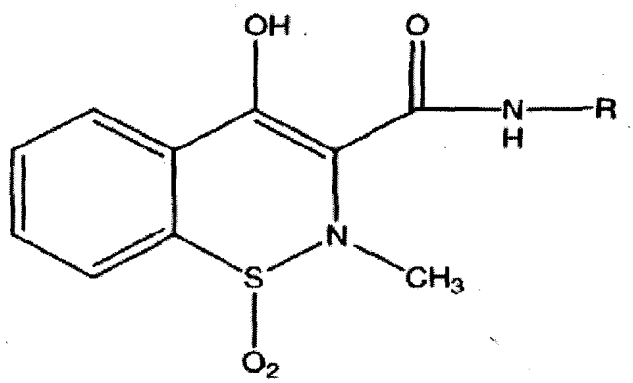


a qual pode trazer uma variedade de substituintes e na qual o grupo -COOH livre pode estar na forma de um grupo de sal farmaceuticamente aceitável, por exemplo, $-COO-Na^+$.

Os oxicames aqui utilizados incluem, mas não estão limitados a, piroxicam, sudoxicam, isoxicam e CP-14.304. Oxicames estruturalmente relacionados tendo propriedades analgésicas e anti-inflamatórias similares também se destinam a ser abrangidos por esse grupo.

Um membro preferido desse grupo é piroxicam.

Assim, "oxicames", conforme aqui definidos, são fármacos analgésicos/anti-inflamatórios não esteroidais não narcóticos os quais têm a fórmula geral:




onde R é um sistema de anel arila ou heteroarila.

Naturalmente, será apreciado por aqueles versados na técnica que qualquer um dos compostos precedentes pode ser

utilizado na forma de sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Mais preferivelmente, um NSAID é usado, tal como um ácido fenil propiônico selecionado de ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno e flurbiprofeno; ainda mais preferivelmente ibuprofeno é usado.

Descobriu-se que a forma cristalina do segundo ativo muda quando de fusão e, então, resfriamento. Por exemplo, os cristais se tornam menores e a área de superfície do segundo ativo no granulo fundido é aumentada comparado com aquela de cristais convencionais do segundo ativo. Além disso, quando de resfriamento, mudanças na estrutura cristalina levam a um grânulo mais poroso.

A estrutura de cristalina dos grânulos fundidos formados a partir de solidificação do segundo ativo totalmente fundido difere da estrutura cristalina onde o segundo ativo é apenas parcialmente fundido. No caso de fusão parcial, a estrutura cristalina do segundo ativo fundido é interrompida pelo segundo ativo não fundido, assim, contanto que o segundo ativo não tenha uma estrutura cristalina única, o segundo ativo é totalmente fundido de modo que, quando de resfriamento, uma fase contínua única do segundo ativo é formada. Isto é, a estrutura cristalina do segundo ativo não é interrompida por outra estrutura

cristalina do segundo ativo. Os grânulos fundidos estão, assim, na forma de um fundido solidificado do segundo ativo compreendendo o segundo ativo unicamente como uma fase contínua.

A invenção permite a formulação de qualquer segundo ativo de fusão relativamente baixa em uma composição de desintegração rápida, com sabor aceitável. Em geral, considera-se que o ponto de fusão de tais compostos será baixo o bastante para permitir a fusão dos mesmos usando equipamento padrão. Também é importante que não haja um efeito prejudicial sobre o segundo ativo em si - ou quaisquer ingredientes incorporados no segundo ativo fundido, por exemplo, um desintegrante. Assim, espera-se que os pontos de fusão típicos do segundo ativo com baixo ponto de fusão caiam dentro da faixa de 30-300°C.

Segundos ativos preferidos têm pontos de fusão menores, de modo que o processo de fusão não usa quantidades significativas de energia o que, assim, reduz os custos de produção. Uma classe favorita de compostos são os ácidos 2-arilpropiônicos os quais são, em geral, substancialmente insolúveis e têm pobres propriedades de sabor. Segundos ativos preferidos têm pontos de fusão na faixa de 30-200°C (tal como naproxeno racêmico, ponto de fusão de 156°C), mais preferivelmente 30-150°C, ainda mais

preferivelmente 40-120°C (tal como flurbiprofeno racêmico, ponto de fusão 114°C), mais preferivelmente 40-110°C (tal como ibuprofeno racêmico (ponto de fusão de 75-77°C), S(+)ibuprofeno (ponto de fusão de 52-54°C) e cetoprofeno racêmico (ponto de fusão de 96°C)). Segundos ativos com baixo ponto de fusão preferidos são naproxeno, cetoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno. De preferência, o segundo ativo está na forma de uma mistura racêmica ou um enantiômero (especialmente os S(+)enantiômeros) do mesmo. Sais racêmicos de segundos ativos e enantiômeros dos mesmos também podem ser usados. Sais preferidos são os sais de sódio, sais de potássio e os sais de lisina.

A invenção é especialmente adaptada para um medicamento ibuprofeno. O termo "medicamento ibuprofeno" inclui, de preferência, ibuprofeno racêmico e S(+)ibuprofeno e seus sais de sódio, potássio e lisina os quais têm baixos pontos de fusão e um sabor residual muito baixo na boca e garganta. Resultados mais vantajosos são obtidos com ibuprofeno racêmico, o qual tem propriedades de alta dosagem combinado com pobre solubilidade.

Na etapa (a), o segundo ativo é fundido e extrudado. Sob condições de pressão, o fármaco pode ser fundido em uma temperatura abaixo de seu ponto de fusão normal. A temperatura máxima é determinada pela estabilidade do

fármaco fundido e dos ingredientes combinados com o mesmo. O fármaco pode ser aquecido para qualquer temperatura conveniente. Em geral, quanto maior a temperatura, mais rapidamente o fármaco se fundirá, embora isso deva ser equilibrado pela entrada de energia requerida para aquecer o fármaco. Para maior eficiência, geralmente considera-se que o segundo ativo será aquecido para não mais do que 50°C, de preferência 1-25°C e, ainda mais preferivelmente, 5-20°C acima de seu ponto de fusão para manter os custos de energia em um mínimo. Uma faixa de aquecimento preferida é 30-180°C, mais preferivelmente 35-140°C e, ainda mais preferivelmente, 40-120°C.

O segundo ativo é, em geral, fundido no barril de uma extrusora aquecida tendo uma entrada para o fármaco sólido e uma saída para o extrudado fundido. O barril pode ser dividido em diferentes zonas de aquecimento conforme desejado. Além disso, o trabalho sobre o segundo ativo pela configuração da rosca na extrusora também contribuirá para a fusão do segundo ativo, desse modo, reduzindo seu requisito de temperatura externa aplicada. Consequentemente, o barril da extrusora pode ser aquecido para uma temperatura menor do que o ponto de fusão do SEGUNDO ATIVO. Por exemplo, o ponto de fusão normal do ibuprofeno racêmico é de 75-77°C, contudo, sob condições de

força/pressão (tal como pode ser encontrado em uma extrusora ou dispositivo de processamento similar), o calor externo aplicado necessário para fundir o ibuprofeno pode ser reduzido significativamente através do calor mecânico gerado pela ação de mistura intensa dentro da extrusora. Em geral, considera-se que a extrusora será aquecida para uma temperatura não menor do que 25°C abaixo do ponto de fusão do fármaco, de preferência na faixa de 20°C abaixo do ponto de fusão do fármaco a 50°C acima do ponto de fusão do fármaco, mais preferivelmente de 15°C abaixo do ponto de fusão do fármaco a 25°C acima de seu ponto de fusão e, ainda mais preferivelmente, para uma temperatura na faixa de 10°C sobre cada limite do ponto de fusão do fármaco. Algumas extrusoras permitem que diferentes zonas sejam aquecidas para diferentes temperaturas na extrusora. Essas temperaturas podem ser escolhidas conforme desejado para assegurar que o segundo ativo seja totalmente fundido na etapa (a). De preferência, o fármaco e excipientes opcionais, por exemplo, um desintegrante, são aquecidos para uma temperatura na faixa de 80-130°C, mais preferivelmente 100-120°C, para fundir o referido fármaco. Quando o segundo ativo é ibuprofeno, ele pode, convenientemente, ser aquecido na faixa de 50-130°C, mais preferivelmente 60-100°C. A temperatura do ibuprofeno no

barril da extrusora está, de preferência, na faixa de 66-96°C, de preferência 70-82°C.

A extrusora pode também ter uma ou mais zonas de resfriamento. As zonas de resfriamento podem ser necessárias para remover o calor gerado pela ação de malaxagem sobre o material que está sendo extrudado, particularmente para assegurar que há um bom fluxo de material entrando na extrusora e saindo da extrusora.

Em um processo preferido de acordo com a presente invenção, a extrusora é fornecida com uma zona de resfriamento e uma zona de aquecimento. Ainda de preferência, é proporcionada uma zona de resfriamento na porção de entrada da extrusora, de modo que o material que entra na extrusora pode ser transportado ou transferido ao longo da extrusora para uma zona de aquecimento. Na zona de resfriamento, o calor interno gerado dentro do material que está sendo extrudado é disperso, de modo que fusão parcial do segundo ativo não pode ocorrer, o que pode ser prejudicial para o rendimento do material na extrusora.

De preferência, a extrusora é fornecida com uma zona de transferência resfriada e uma zona de fusão aquecida.

Em outro processo preferido, é proporcionada uma zona aquecida em uma porção terminal da extrusora em ou adjacente à saída. O material extrudado pode ser aquecido

para assegurar que o extrudado que passa através da saída da extrusora está suficientemente aquecido, de modo que a diferença de temperatura entre o extrudado fundido e o meio de resfriamento de extrudado é maximizada, conforme apropriado, para aperfeiçoar o processo de resfriamento. Por exemplo, o barril pode ser aquecido para fazer com que o extrudado que passa através da saída seja, de preferência, totalmente fundido ou substancialmente totalmente fundido. A pressão dentro da extrusora pode causar uma diminuição do ponto de fusão do segundo ativo. Consequentemente, de preferência, a temperatura do extrudado que passa através da saída está na faixa de 20°C sobre cada limite do ponto de fusão normal do fármaco, de preferência dentro de 10°C sobre cada limite do ponto de fusão do fármaco.

A extrusora é, adequadamente, fornecida com pelo menos um eixo de rosca fornecido com meios dispostos para gerar calor dentro do segundo ativo. Isso pode, usualmente, ser obtido através de uma combinação de pás de malaxagem e roscas helicoidais. Geralmente, é preferido proporcionar roscas helicoidais na porção de entrada para transportar o material para longe da entrada. O material pode ser extrudado no barril da extrusora com roscas e/ou com pás. É preferido usar mais de um eixo de rosca, por exemplo, um

eixo de rosca duplo, a fim de maximizar o efeito de extrusão sobre o material que está sendo extrudado. As pás podem ser inclinadas em qualquer ângulo desejado ou combinação de ângulos para gerar calor interno dentro do fármaco, conforme apropriado, para fundir o fármaco. A configuração e/ou tamanho das pás dependerão de fatores tais como o diâmetro e/ou comprimento da extrusora, a proporção do comprimento para o diâmetro, a velocidade da extrusora, o torque aplicado e a temperatura desejada para fundir o segundo ativo. As roscas e/ou pás podem estar na direção dianteira e/ou reversa a fim de maximizar a pressão dentro da zona de mistura, conforme desejado.

Uma disposição preferida compreende roscas de transferência helicoidais na porção de entrada da extrusora, uma pluralidade de pás as quais podem ter diferentes tamanhos e graus aos quais elas são inclinadas e, ainda, roscas de transferência helicoidais na porção de saída para transportar o extrudado para fora da extrusora. Ainda, de preferência, as roscas de transferência helicoidal na porção de saída podem compreender uma hélice reversa, seguido por uma hélice dianteira.

Uma característica preferida da etapa (a) é que um desintegrante também é combinado com o referido fármaco na forma fundida. Em outra característica preferida da etapa

(a), pelo menos um de um tensoativo e um diluente é combinado com o referido fármaco na forma fundida.

Convenientemente, o segundo ativo pode ser desaerado à medida que ele é transferido para a zona de fusão.

Em outro processo, o segundo ativo pode ser combinado com excipientes opcionais, por exemplo, um diluente e, então, aquecidos juntos até que o segundo ativo esteja fundido. Em ainda outro processo, o segundo ativo e excipientes opcionais podem ser combinados no estado sólido e extrudados juntos até que o referido segundo ativo esteja fundido e quaisquer outros excipientes desejados uniformemente misturados com a mistura.

Alternativamente, o segundo ativo pode ser fundido antes que ele seja combinado com quaisquer excipientes opcionais.

Na etapa (b), um extrudado homogêneo é formado, o qual passa através da saída da extrusora. De preferência, o segundo ativo é totalmente fundido à medida que ele sai da extrusora. O extrudado pode consistir do referido segundo ativo, sem ingredientes adicionais, em que o segundo ativo está presente como uma fase contínua única. Opcionalmente, o extrudado pode conter excipientes adicionais, por exemplo, um ou mais de um desintegrante, um tensoativo e um

diluente, os quais são misturados dentro do segundo ativo fundido.

Na etapa (b), o extrudado é transformado em duas ou mais fitas finas. Isso é, de preferência, obtido passando o extrudado fundido através de canais na saída, os quais formam correntes ou fitas de extrudado, as quais podem ser direcionadas para os meios de resfriamento, de preferência uma correia de resfriamento ou um tambor de resfriamento.

As fitas de extrudado fundido são esfriadas rapidamente pelos referidos meios de resfriamento, isto é, as fitas solidificam em 5 minutos ou menos, de preferência em 3 minutos ou menos, mais preferivelmente em 1 minuto ou menos (por exemplo, 0-60 segundos), de preferência em 50 segundos ou menos (por exemplo, 1-50 segundos), mais preferivelmente 1-40 segundos e, ainda mais preferivelmente, 1-30 segundos.

Adequadamente, a largura de cada fita de extrudado fundido é maior do que a profundidade da fita, de modo que o resfriamento é otimizado. A largura de cada fita dependerá, pelo menos até algum ponto, da viscosidade do extrudado fundido. De preferência, cada fita de extrudado fundido tem uma profundidade, sobre o meio de resfriamento, de 10 mm ou menos, de preferência até 6 mm (por exemplo,

0,1-6 mm), de preferência 0,5-5 mm, por exemplo, 3-4 mm e, ainda mais preferivelmente, 1-3 mm, por exemplo, 2 mm.

O resfriamento normalmente ocorrerá primeiro sobre o lado da fita próximo ao meio de resfriamento. Consequentemente, a superfície inferior das fitas usualmente solidifica, enquanto a superfície superior da fita ainda está fundida. À medida que a fita é adicionalmente esfriada, o extrudado solidifica por toda a sua profundidade.

A fim de maximizar o rendimento, uma pluralidade de fitas é proporcionada se estendendo paralelas umas às outras, por exemplo, sobre uma correia de resfriamento. De preferência, existem mais de duas fitas, por exemplo, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove ou dez ou mais fitas de acordo com o tamanho da extrusora. O número de fitas pode ser limitado pela largura da fita formada e a largura toda do meio de resfriamento, o que proporciona um número máximo de fitas. Descobriu-se que as fitas de segundo ativo fundido não dispersam sobre o meio de resfriamento, consequentemente, é requerido apenas um pequeno espaço entre as fitas.

Conforme discutido aqui acima, é preferido ter uma diferença de temperatura significativa entre o extrudado fundido e o meio de resfriamento à medida que o extrudado

entra em contato com o meio de resfriamento, por exemplo, pelo menos 25°C, de preferência pelo menos 35°C, mais preferivelmente pelo menos 45°C e, ainda mais preferivelmente, pelo menos 55°C. A extremidade superior das faixas acima é limitada pelo ponto de fusão do fármaco, mas não é desejado aquecer o material extrudado para uma temperatura muito alta, uma vez que os custos extras de energia não serão equilibrados por qualquer vantagem de processamento. Consequentemente, um limite máximo prático para cada uma das faixas acima é 100°C, mais usualmente 80°C.

Geralmente, espera-se que a mistura fundido seja esfriada para uma temperatura abaixo do ponto de fusão do fármaco antes de ser transformada em grânulos. O segundo ativo fundido pode ser entornado sobre bandejas de resfriamento, as quais podem ser estáticas ou estar em movimento contínuo. Bandejas estáticas podem ser colocadas em câmaras de resfriamento. Bandejas ou correias móveis podem ter meios de resfriamento adicionais, tal como água gelada. O fundido esfriado forma um sólido e pode ser raspado da correia ou coletado à medida que ele cai de uma extremidade de uma correia em movimento contínuo. De preferência, a mistura de fármaco fundida pode ser esfriada passando a mistura fundida sobre uma correia de

resfriamento móvel, de preferência uma correia de resfriamento continuamente giratória. De preferência, a correia é resfriada com água. A água pode ser aplicada ao lado inferior da correia ao longo de seu comprimento ou parcialmente ao longo de seu comprimento conforme desejado e de acordo com o comprimento da correia, a quantidade de mistura de fármaco fundido e a velocidade da correia. É especialmente preferido esfriar a mistura de fármaco fundida, pelo menos inicialmente, através de meios de resfriamento, por exemplo, até que ela tenha começado a solidificar. Vantajosamente, a correia é resfriada com água substancialmente ao longo de todo seu comprimento e é de um comprimento mínimo requerido (por exemplo, 3-7 m) para permitir que a mesma esfrie para o estado sólido.

O fundido solidificado pode ser transformado em grânulos através de uma pluralidade de métodos. Por exemplo, ele pode ser pulverizado ou triturado em grânulos. Ele pode ser moído e/ou peneirado. Se ele é esfriado sobre uma correia móvel ou tambor, o fundido esfriado pode ser quebrado em pedaços convenientemente dimensionados, seguido por moagem e/ou peneiramento.

A composição granular pode ser peneirada para assegurar que os grânulos fundidos são do tamanho apropriado para formação eficiente de tabletes. Os grânulos

produzidos quando de resfriamento do fármaco fundido são, de preferência, de um tamanho adequado para formação de tabletes, de preferência em uma máquina de formação de tabletes de larga escala padrão. Os grânulos fundidos na composição granular têm, de preferência, um tamanho médio de partícula na faixa de 10-2000 μl, mais preferivelmente 50-1000 μm e, ainda mais preferivelmente, 100-400 μm. Resultados valiosos são obtidos quando a densidade volumétrica dos grânulos fundidos está na faixa de 0,1-1 $gml^{-1}$, mais preferivelmente 0,3-0,6 $gml^{-1}$. Outras propriedades preferidas são obtidas quando a densidade empacotada está na faixa de 0,3-0,7 $gml^{-1}$ (mais preferivelmente 0,4-0,6 $gml^{-1}$). Ainda, de preferência, os grânulos fundidos têm uma porosidade de 0,5-2,0 g/ml.

A proporção de segundo ativo nos grânulos fundidos dependerá da dose desejada para efeito terapêutico. Fármacos de baixa dose tais como flurbiprofeno e cetoprofeno podem formar tão pouco quanto 1% em peso, se uma forma de dosagem relativamente grande for requerida. Contudo, vantagens particulares da presente invenção são obtidas permitindo uma redução no número e/ou quantidade de excipientes. Consequentemente, o segundo ativo pode formar até 100% peso/peso dos grânulos fundidos. Consequentemente,

em geral, considera-se que o segundo ativo formará 10-100% peso/peso do grânulo fundido, de preferência 50-100% peso/peso, mais preferivelmente 70-100% peso/peso do grânulo fundido. Uma característica preferida da invenção é que segundos ativos com baixo ponto de fusão de alta dose, tal como ibuprofeno, podem ser formulados com um desintegrante em formas de dosagem menores. Consequentemente, o segundo ativo formará, adequadamente, 60-95% peso/peso dos grânulos fundidos, de preferência 70-95% peso/peso e, ainda mais preferivelmente, 80-95% peso/peso dos grânulos fundidos.

Os grânulos fundidos solidificados podem ser formulados diretamente na formulação combinada ou eles podem ser combinados com uma composição extra-granular e formulados em uma dose unitária. Os grânulos fundidos são, de preferência, combinados totalmente com uma composição extra-granular contendo o primeiro ativo de modo a formar uma mistura uniforme de ingredientes. Isso pode ser obtido através de técnicas convencionais de mistura e composição. Exemplos de aparelhos que podem ser usados para facilitar esse processo são: Fita Blender, IBC Blender, V-Bender e Plough Benders. Exemplos incluem enchimento da mistura em pó frouxa em um sachê ou uma cápsula ou compressão da mesma em um tablete. Tabletes são a forma de dosagem unitária

preferida de acordo com a invenção. Eles podem ser engolidos ou eles podem ser mastigados. Inesperadamente, descobriu-se que o sabor do segundo ativo foi substancialmente disfarçado, o que permite que a forma de dosagem seja mantida na cavidade oral durante um período de tempo enquanto a formulação é engolida.

A composição de tablete comprimido da presente invenção pode, opcionalmente, ser revestida com um revestimento de filme, por exemplo, baseado em um polímero de celulose convencional, tal como hidroxipropilmetil celulose, ou um revestimento de açúcar convencional, por exemplo, baseado em sacarose ou lactose.

A composição granular da invenção também pode compreender um desintegrante. A adição de um desintegrante melhora adicionalmente a taxa na qual o tablete decompõe quando adicionado a um meio líquido. Exemplos de desintegrantes incluem um ou mais de amido e amido modificado (tal como amido de trigo, amido de milho, amido de batata), amido glicolato de sódio, hidroxipropil celulose com baixo grau de substituição, ácido algínico, polivinilpirrolidona reticulada, silicato de magnésio alumínio, bentonita e croscarmelose sódica. Desintegrantes preferidos são aqueles os quais intumescem quando de ação da água, assim, fazendo com que os ingredientes no tablete

sejam separados e caiam no meio de desintegração aquoso. Exemplos preferidos de desintegrantes são croscarmelose sódica e/ou amido glicolato de sódio, especialmente croscarmelose sódica. O desintegrante está presente em uma quantidade eficaz para desintegração, por exemplo, até 50% peso/peso da formulação (por exemplo, 1-50% peso/peso), mais preferivelmente 1-25% peso/peso, mais preferivelmente 2-20% peso/peso e, ainda mais preferivelmente, 2-15% peso/peso da formulação.

O desintegrante é um ingrediente opcional dos grânulos fundidos e/ou da composição extra-granular. O desintegrante formará, adequadamente, 0,1-25% peso/peso dos grânulos fundidos, de preferência 3-15% peso/peso e, ainda mais preferivelmente, 4-10% peso/peso dos grânulos fundidos. O desintegrante pode estar presente na composição extra-granular em uma quantidade de 0,1 a 25% peso/peso, de preferência 1-15%, mais preferivelmente 2-10% peso/peso.

A proporção dos primeiro e segundo ativos para desintegrante dependerá da proporção dos primeiro e segundo ativos na forma de dosagem. Assim, dependendo da dosagem dos dois ativos, pode ser esperado que a proporção esteja na faixa de 20:1 a 1:20, convenientemente 10:1 a 1:10. Para fármacos de dose relativamente alta, a proporção dos primeiro e segundo ativos para desintegrante pode estar na

faixa de 20:1 a 2:1, de preferência 10:1 a 5:1 partes em peso. Para fármacos de dose relativamente baixa, a proporção dos primeiro e segundo ativos para desintegrante é, adequadamente, 1:10 a 10:1, de preferência 1:1 a 1:5 partes em peso.

Embora não necessário para a produção de composições de acordo com a presente invenção, se desejado, a forma de dosagem pode ainda compreender um diluente. O diluente pode ser solúvel em água ou insolúvel em água. Materiais diluentes solúveis em água adequados incluem os álcoois de açúcar (tais como xilitol, sorbitol, manitol, eritritol), ciclodextrina, maltodextrina e sais de ácidos orgânicos (por exemplo, citrato de sódio e citrato de potássio). Lactose, citrato de sódio e citrato de potássio são diluentes solúveis em água particularmente preferidos. Materiais diluentes insolúveis em água adequados incluem derivados de celulose (tal como celulose microcristalina), amido e derivados do mesmo (tal como amido pré-gelatinizado), fosfato de dicálcio, fosfato de tricálcio, sulfato de cálcio, carbonato de cálcio. Celulose microcristalina e fosfato de dicálcio são diluentes insolúveis em água preferidos.

O diluente pode, de preferência, incluir um ingrediente básico, tal como um sal de metal alcalino, por

exemplo, um carbonato, bicarbonato ou citrato de metal alcalino, presente até o ponto de até 50% em peso (por exemplo, na faixa de 1-50% em peso), de preferência até 40% em peso (por exemplo, na faixa de 1-40% em peso) da formulação (mais preferivelmente, 2-35% peso/peso e, ainda mais preferivelmente, 10-20% peso/peso). De preferência, o sal de metal alcalino é sódio ou potássio. Ainda de preferência, o sal é um sal de citrato, carbonato ou bicarbonato de sódio ou potássio, mais preferivelmente bicarbonato ou citrato de sódio. A proporção dos primeiro e segundo ativos (especialmente medicamento difenidramina/ibuprofeno) para sal de metal alcalino pode estar na faixa de 100:1 a 1:1 parte em peso, de preferência 5:1 a 1:1 parte em peso. De preferência, o sal de metal alcalino é incorporado em qualquer quantidade até uma quantidade equimolar com relação aos primeiro e segundo ativos (por exemplo, ibuprofeno). Convenientemente, uma quantidade sub-molar de sal de metal alcalino é incorporada. Assim, o composto de metal alcalino pode formar até 100% peso/peso dos primeiro e segundo ativos, de preferência 50% peso/peso, mais preferivelmente até 10% peso/peso dos primeiro e segundo ativos. Em um tablete comprimido preferido de acordo com a presente invenção, os primeiro e segundo ativos (especialmente um medicamento de

difenidramina/ibuprofeno) estão em mistura com o sal de metal alcalino. O sal de metal alcalino é, de preferência, incorporado nos grânulos fundidos.

Em uma formulação adaptada para dispersar em água antes de administração, o nível de diluente pode ser muito alto, por exemplo, até 50% (tal como 0-50% peso/peso, de preferência 0-40% peso/peso) em peso da formulação de modo a obter as propriedades de dispersão desejadas. De preferência, o diluente não forma mais de 25% em peso da formulação (por exemplo, 0-25% peso/peso), uma vez que isso aumenta os custos da composição e custos de produção. Assim, para minimizar os custos, pode ser preferido que o diluente seja adicionado à formulação em uma quantidade de 0-20% em peso da formulação, mais preferivelmente 0-10% peso/peso. Se presente, ele pode, de preferência, ser usado até o ponto de 0,1-25% em peso da formulação, mais preferivelmente 0,1-20% peso/peso, mais preferivelmente 0,1-10% peso/peso e, ainda mais preferivelmente, 1-5% em peso da formulação.

O diluente pode estar contido no granulado não aquoso, no grânulo fundido e/ou pode ser parte da composição extra-granular ou pode ser incorporado conforme desejado em todos os componentes. Se desejado, o diluente pode, de preferência, ser adicionado em uma quantidade de até 30%

peso/peso do componente extra-granular (isto é, 0,1-30% peso/peso) embora, a fim de minimizar o tamanho e custo da forma de dosagem, seja desejado incluir uma quantidade mínima de tais excipientes adicionais. Consequentemente, se empregado, o diluente pode, adequadamente, ser incluído na composição extra-granular na faixa de até 30% peso/peso (isto é, 0,1-30%), de preferência 0,1-15% peso/peso, mais preferivelmente 0,1-10% peso/peso. Conforme discutido aqui acima, o diluente pode estar presente no granulado não aquoso e/ou grânulos fundidos, por exemplo, em uma quantidade de 0-30% peso/peso (tal como 0,1-30%) em peso dos grânulos não aquoso e/ou grânulos fundidos. Se presente, o diluente forma, convenientemente, 1-20%, mais preferivelmente 1-10% peso/peso do granulado não aquoso e/ou grânulos fundidos.

A formulação também pode incluir um tensoativo na quantidade apropriada às propriedades do tensoativo, de preferência 0,05-10% em peso da formulação. O tensoativo pode ser incluído no granulado não aquoso, grânulos fundidos e/ou na composição extra-granular. Tensoativos preferidos são lauril sulfato de sódio, poloxâmero, óleo de mamona hidrogenado e derivados do mesmo, tensoativos de polioxietileno (incluindo óleos de polioxietileno, ésteres de ácido graxo, incluindo estearatos) e sorbitan ésteres.

Eles podem ser usados até o ponto de 0,05-5% peso/peso, de preferência 0,1-3% peso/peso, mais preferivelmente 0,2-2% peso/peso de qualquer um ou mais ou todos dos grânulos fundidos, granulado fundido não aquoso e da composição extra-granular.

A composição extra-granular compreende os ingredientes incorporados na formulação os quais não estão contidos nos grânulos fundidos solidificados e/ou granulado não aquoso. Os ingredientes da composição extra-granular podem ser misturados com os grânulos ativos simultaneamente ou em estágios sequenciais no processo para preparar a formulação. Uma vantagem particular da presente invenção é, de preferência, que todos os ingredientes da composição extra-granular são combinados com os grânulos ativos em um único estágio no processo de fabricação. Também, é preferido que, nesse estágio, os ingredientes na composição extra-granular sejam combinados sequencialmente com os grânulos ativos. A formulação compreende uma mistura uniforme de grânulos de ativo e composição extra-granular. A composição extra-granular está, adequadamente, distribuída uniformemente por toda a formulação.

A composição extra-granular também pode compreender auxiliares de fluxo, tais como dióxido de silício coloidal e talco. O dióxido de silício coloidal é insolúvel e tem,

adequadamente, uma área de superfície maior do que 50 $m^2g^{-1}$, mais preferivelmente mais de 100 $m^2g^{-1}$, especialmente na faixa de 150-250 $m^2g^{-1}$.

Opcionalmente, um lubrificante pode ser incorporado na composição extra-granular para mistura com os grânulos fundidos. Lubrificantes convencionais para os primeiro e segundo ativos podem ser usados, por exemplo, ácido esteárico, lauril sulfato de sódio, polietileno glicol, óleo vegetal hidrogenado, estearil fumarato de sódio, estearato de magnésio ou estearato de cálcio. Esses podem estar presentes em uma quantidade de 0,05-5% em peso, de preferência 0,1-2% em peso da formulação. Anti-aderentes, tal como talco, podem ainda ser incluídos em uma quantidade de até 4% em peso da forma de dosagem, por exemplo, 0,5-2% em peso da forma de dosagem, de preferência como parte do componente extra-granular.

Outros excipientes convencionais para formação de tablete conhecidos por aqueles versados na técnica podem ser incorporados na composição de tablete comprimido de acordo com a presente invenção conforme desejado, embora seja apreciado que uma vantagem primordial da presente invenção é que o número de excipientes necessários para obter um tablete de desintegração rápida com boas características de dissolução é mínimo.

Um desintegrante é, de preferência, o único ingrediente incorporado dentro dos grânulos de primeiro e segundo ativos (de preferência difenildramina/ibuprofeno) ou eles podem ser combinados com um diluente e opcionalmente um tensoativo e outros excipientes de formação de tablete. Consequentemente, em uma modalidade preferida, os grânulos podem compreender (ser feitos de) mais de 90% peso/peso dos primeiro e segundo ativos e desintegrante (isto é, 90-100% peso/peso). Grânulos fundidos preferidos compreendem um segundo ativo (de preferência ibuprofeno), um desintegrante e opcionalmente um tensoativo e/ou um diluente. Em outra modalidade preferida, a formulação compreende mais de 90% peso/peso (isto é, 95-100% peso/peso) da combinação de primeiro e segundo ativos, componente ácido e desintegrante. Ainda de preferência, a formulação consiste essencialmente de (isto é, 98-100% peso/peso) da combinação de primeiro e segundo ativos e desintegrante. Grânulos fundidos mais preferidos consistem essencialmente de um segundo ativo (de preferência ibuprofeno), um desintegrante e um tensoativo. Grânulos mais preferidos consistem essencialmente de um segundo ativo (de preferência ibuprofeno), um desintegrante e um tensoativo. De preferência, o segundo ativo é ibuprofeno.

Ibuprofeno e seus derivados são primariamente agentes anti-inflamatórios, analgésicos e anti-piréticos, mas também foi proposto para outros usos terapêuticos, incluindo o tratamento de perda óssea periodontal, prurido e mal de Alzheimer. As formas de dosagem da presente invenção são, portanto, indicadas para uso no tratamento de todos os usos terapêuticos para os quais o ibuprofeno é eficaz, incluindo artrite reumatóide, osteoartrite, espondilite anquilosante, artropatias soro-negativas, distúrbios peri-articulares e lesões de tecido mole. Elas também podem ser usadas no tratamento de dor pós-operatória, dor pós-parto, dor dental, dismenorréia, dor de cabeça, enxaqueca, dor reumática, dor muscular, dor nas costas, neuralgia e/ou dor músculo-esquelética ou a dor ou desconforto associado ao seguinte: infecções respiratórias, resfriados ou influenza, gota ou fibromialgia.

Consequentemente, em outro aspecto da presente invenção, é proporcionada uma composição de acordo com a presente invenção para uso no tratamento de dor e/ou inflamação e/ou febre. Além disso, a invenção também proporciona um método de tratamento de dor e/ou inflamação e/ou febre compreendendo a administração de uma composição de acordo com a presente invenção a um mamífero que precisa da mesma.

Dosagens unitárias para terapia eficaz são conhecidas por aqueles versados na técnica para cada segundo ativo. Por exemplo, elas podem compreender o segundo ativo até o ponto de 5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg e 800 mg. Onde derivados são empregados, normalmente as dosagens unitárias precisas são escolhidas para proporcionar as doses equivalentes de segundo ativo fornecidas acima. Para os tratamentos descritos aqui, a dose diária máxima de ibuprofeno é, em geral, de 3200 mg. Uma dose diária única pode ser 100 mg. Doses unitárias preferidas estão na faixa de 100-400 mg, mais preferivelmente 100-300 mg e, especialmente, 200 mg de ibuprofeno. A dose diária máxima de flurbiprofeno é geralmente de 300 mg. Uma dose unitária única pode ser de 12,5 mg. Doses unitárias preferidas estão na faixa de 12,5-150 mg, mais preferivelmente 25-100 mg e, especialmente, 50 mg de flurbiprofeno. A dose diária máxima de naproxeno é, em geral, de 1500 mg. Uma dose unitária única pode ser de 125 mg. Doses unitárias preferidas estão na faixa de 220-750 mg, mais preferivelmente 220-500 mg e, especialmente, 220-250 mg de naproxeno. A dose diária máxima de cetoprofeno é, em geral, de 200 mg. Uma dose unitária única pode ser 25 mg. Doses unitárias preferidas estão na faixa

de 25-100 mg, mais preferivelmente 25-75 mg e, especialmente, 50 mg de cetoprofeno.

Em uma característica preferida, a composição extra-granular ainda compreende pelo menos um de dióxido de silício, ácido esteárico ou um sal do mesmo, um tensoativo e diluente.

Em um processo preferido da presente invenção, o referido segundo ativo compreende ibuprofeno.

De preferência, o granulado úmido não aquoso incluem, além do primeiro ativo, outros excipientes necessários, tais como desintegrantes selecionados de ácido algínico, fosfato de cálcio tribásico, carbóximetil celulose de cálcio, carbóximetil celulose de sódio, celulose em pó, quitosana, dióxido de silício coloidal, croscarmelulose de sódio, croscarmelose sódica, crospovidona, docusato de sódio, goma guar, hidróxipropil celulose, silicato de magnésio alumínio, metilcelulose, celulose microcristalina, povidona, alginato de sódio, amido glicolato de sódio, amido pré-gelatinizado; aglutinantes selecionados de lactose BP, acácia, ácido algínico, carbômeros, carbóximetil celulose de sódio, carrageenana, ftalato de acetato de celulose, ceratonia, quitosana, açúcar de confeiteiro, óleo de semente de algodão, dextratos, dextrina, dextrose, etil celulose, gelatina, glicose

líquida, beenato de glicerila, goma guar, hidróxietil celulose, hidróxietilmetil celulose, hidróxipropil celulose, hipromelose, silicato de magnésio alumínio, maltodextrina, maltose, metilcelulose, celulose microcristalina, poloxâmero, polidextrose, óxido de polietileno, polimetacrilatos, povidona, alginato de sódio, amido pré-gelatinizado, ácido esteárico, sacarose, óleo de girassol, zeína.

Solventes adequados para o granulado não aquoso incluem: álcool isopropílico (IPA) e outros solventes conhecidos por aqueles versados na técnica de granulação ou misturas do mesmo.

De preferência, álcool isopropílico é usado como o solvente de granulação a úmido.

Por não aquoso entenda-se que a granulação a úmido ocorre em um solvente tendo menos de 30% de água, mais preferivelmente menos de 10% de água, ainda mais preferivelmente menos de 1% de água.

De preferência, o extrudado fundido pode ser produzido através de qualquer técnica adequada a qual extruda o ativo fundido, opcionalmente junto com outros excipientes, em que os referidos outros excipientes podem ser extrudados enquanto fundidos ou não fundidos e são, de preferência, não fundidos. Por grânulos úmidos entenda-se um extrudado

fundido sólido o qual foi reduzido para um tamanho de partícula adequado usando qualquer processo adequado, de preferência através de ruptura física, tal como pulverização, bombardeamento, etc.

De preferência, a faixa de dosagem para o primeiro ativo no tablete pode ser qualquer dosagem adequada de acordo com a segurança e eficácia. De preferência, a faixa de dosagem no tablete par ao segundo ativo pode ser qualquer dosagem adequada de acordo com a segurança e eficácia. Faixas adequadas para ambos os ativos incluem, independentemente, 0,1 mg-2000 mg, mais preferivelmente 0,5-1000 mg, ainda mais preferivelmente 1 mg-500 mg.

Uma faixa de dosagem preferida para ibuprofeno em um único tablete é 25-500 mg, mais preferivelmente 50-400 mg, ainda mais preferivelmente 200-300 mg, tipicamente 50 mg.

Uma faixa de dosagem preferida para difenidramina em um único tablete é 1-200 mg, mais preferivelmente 5-100 mg, ainda mais preferivelmente 20-50 mg, tipicamente 50 mg.

A dosagem diária preferida de difenidramina é de 50-400 mg, mais preferivelmente 100-300 mg, especialmente 200 mg.

A proporção dos primeiro e segundo ativos em um único tablete pode estar dentro de uma ampla faixa, dependendo da segurança e eficácia, por exemplo, a proporção de

primeiro:segundo ativos pode estar entre 1:1000 e 1000:1 peso/peso, mais preferivelmente 1:100, ainda mais preferivelmente 1:50 e 50:1.

Em uma combinação de ibuprofeno:difenidramina, a proporção preferida é 50:1 a 1:2, mais preferivelmente 20:1 a 1:1, ainda mais preferivelmente 15:1 a 2:1, tipicamente 8:1.

De preferência, a proporção de granulado úmido:grânulos fundidos está na faixa de 1:10 a 5:1, mais preferivelmente 1:5 a 2:1, ainda mais preferivelmente 1:1 a 1:3.

De preferência, outros excipientes opcionais podem ser selecionados daqueles conhecidos por aqueles versados na técnica.

Tipicamente, outros excipientes incluem lubrificantes, tais como ácido esteárico e estearato de cálcio.

A invenção será agora ilustrada, sem limitação, com referência aos exemplos e desenhos em anexo, nos quais:

A Figura 1 é uma elevação lateral esquemática do aparelho de produção de extrudado fundido;

A Figura 2 representa uma vista em perspectiva de uma extrusora com a porção superior do barril removida mostrando detalhes da configuração da rosca.

A Figura 3 representa uma vista plana de uma placa terminal montada sobre a extrusora.

A Figura 4 representa uma vista em perspectiva mostrando o extrudado sendo alimentado a partir da placa terminal montada sobre a extrusora sobre a correia de resfriamento e usando fitas no extrudado.

Tempo de Desintegração (Minutos)

O tempo de desintegração é medido usando o método de desintegração descrito na Farmacopéia Européia 1986, Ref V.5.1.1 (atualizada em 1995) usando água corrente (pH de aproximadamente 7) como o líquido. O método mede o tempo (segundos) pelo qual seis tabletes preparados com cada um dos desintegrantes de formulação exemplificativos.

Aparelho de Extrusão

Fazendo referência à Figura 1, o aparelho de extrusão (2) compreende um alimentador (4), uma extrusora (6) com uma placa terminal (44) montada sobre a mesma, uma correia de resfriamento (8) para esfriar o extrudado (50) e um alimentador de coleta (10).

Fazendo referência à Figura 2, a extrusora era uma extrusora APV MCP40 de rosca dupla (tendo um barril com diâmetro de 40 mm; um comprimento; proporção de diâmetro do barril de 1:20 e usada em uma velocidade da extrusora de 600 rpm). A extrusora incluía um barril de extrusora (12),

eixos de rosca dupla (14, 16), uma entrada de pó (18), uma zona de transferência (20) (44 cm de comprimento) revestida por uma camisa resfriada à água (24), uma zona de mistura aquecida (28) (36 cm de comprimento) revestida por uma camisa térmica (30) e uma saída de extrusora (42).

Na zona de transferência (20), os eixos de rosca são, cada um, guarnecidos com roscas helicoidais giratórias dianteiras interpenetrantes (22) pelas quais o segundo ativo, opcionalmente misturado com excipientes, é transferido para a zona de mistura aquecida (28). Durante a transferência, o segundo ativo é desaerado e o calor gerado dentro do ativo é removido pela camisa resfriada à água (24). Na zona de mistura aquecida (28), os eixos de rosca são, cada um, guarnecidos com uma disposição de pás de raspagem positiva (31, 32, 33) inclinadas a 30°, 60° e 90°, respectivamente, para misturar o material na zona de mistura aquecida, pás de tamanho mediano (34) para processar adicionalmente a mistura e gerar calor interno dentro da mistura de fármaco, pás de malaxagem interpenetrantes (36) dispostas de uma forma tal a proporcionar uma ação de mistura completa, roscas helicoidais reversas (38) para proporcionar fluxo reverso para manter a pressão dentro da zona de mistura e, ainda, roscas giratórias dianteiras helicoidais (40) para

transportar o extrudado fundido através da saída (42) da extrusora.

Fazendo referência à Figura 3, uma modalidade mais específica usando extrudados em fita é mostrada. A placa terminal (44) é montada na extremidade do barril da extrusora de modo que o extrudado líquido passe para a placa terminal a partir do barril da extrusora. A placa terminal é aquecida através de transferência térmica do bloco principal da extrusora. Canais (46) na placa terminal dividem o extrudado fundido em uma pluralidade de correntes finas.

Fazendo referência à Figura 4, as correntes de extrudado fundido fluem da placa terminal (44) para formar fitas (50) sobre uma correia de resfriamento de aço inoxidável continuamente giratória (8) (na taxa de 6,6 m/min) resfriada com água ao longo de seu comprimento todo. O comprimento da correia a partir da placa terminal (44) para o alimentador de coleta (10) é de 4 m. Uma grade de proteção (46) protege a interrupção do fluxo de extrudado da placa terminal.

Exemplo Comparativo 1

Tabletes de 25 mg de cloridrato de difenidramina/200 mg de ibuprofeno

O Exemplo comparativo 1 é quimicamente estável, mas fisicamente instável. A Tabela 1 mostra a composição do Exemplo comparativo 1. A Tabela 3 mostra o nível de benzofenona (produto da degradação de Cloridrato de difenidramina) e o tempo de desintegração dos tabletes em comparação com tabletes Nytol (comparativo 3) após 6 meses a 4°C e 40°C/RH de 75%.

Tabela 1. Exemplo comparativo 1

| Ingrediente | mg/tab | % peso/peso |
|---|---|---|
| cloridrato de difenidramina | 25 | 8,27 |
| Ibuprofeno 38 | 200 | 66,23 |
| Croscarmelose sódica | 30 | 9,93 |
| Citrato de sódio BP em pó | 43,5 | 14,40 |
| Lauril sulfato de sódio | 0,5 | 0,17 |
| Sílica coloidal anidra | 1 | 0,33 |
| Ácido esteárico | 2 | 0,66 |
| Total | 302 mg | |

Método de Fabricação

Ibuprofeno, croscarmelose sódica, citrato de sódio e lauril sulfato de sódio foram totalmente pré-misturados em um misturador por centrifugação para formar uma mistura homogênea. A mistura em pó sólida foi alimentada através do

alimentador (4) à entrada de pó (18) em uma taxa de 120-180 kg/h na zona de transferência resfriada por água (20) da extrusora. Na zona de transferência (20), a mistura em pó foi totalmente amassada entre as roscas helicoidais e transportada para a zona de mistura aquecida da extrusora, onde o barril da extrusora foi aquecido para 100°C. Na zona de mistura aquecida, a mistura foi processada entre as pás interpenetrantes (31, 32, 33), o que gerou calor induzido por cisalhamento para assegurar que o ibuprofeno fosse totalmente fundido. A temperatura do material extrudado atingiu aproximadamente 10-30°C. O material extrudado foi, então, ainda processado pelas pás de tamanho mediano (34), as pás de malaxagem (36) e as roscas helicoidais reversas (38), o que criou uma contra pressão no sistema, pressurizando adicionalmente a zona aquecida. O extrudado foi alimentado pelas roscas giratórias dianteiras (40) através da saída da extrusora (42) sob pressão e através de uma placa terminal.

Os comprimentos do extrudado solidificado foram moídos e peneirados através de uma peneira com um tamanho de furo redondo de 1 mm para proporcionar um material granulado.

O Cloridrato de difenidramina em pó é, então, triturado no extrudado. Ácido esteárico e sílica coloidal

anidra são adicionados e a mistura toda misturada usando um misturador turbular.

Exemplo comparativo 2

O exemplo comparativo 2 é fisicamente estável, mas quimicamente instável. A Tabela 2 mostra a composição do Exemplo Comparativo 2. A Tabela 3 mostra o nível de benzofenona (produto da degradação de Cloridrato de difenidramina) e o tempo de desintegração dos tabletes em comparação com tabletes Nytol (comparativo 3) após 6 meses a 4°C e 40°C/RH de 75%.

Tabela 2. Exemplo comparativo 2

| Ingrediente | mg/tab | % peso/peso |
|---|---|---|
| cloridrato de difenidramina | 25 | 5,49 |
| Ibuprofeno 50 | 200 | 43,96 |
| Croscarmelose sódica | 15 | 3,30 |
| Celulose microcristalina | 140 | 30,77 |
| Lactose BP | 70 | 15,38 |
| Estearato de cálcio | 3 | 0,66 |
| Ácido esteárico | 2 | 0,44 |
| Total | 455 mg | |

Métodos de Fabricação

O cloridrato de difenidramina do exemplo comparativo 2 é misturado com a croscarmelose sódica, celulose microcristalina e lactose. Essa mistura é, então, granulada usando água. Quando o grânulo está seco, o ibuprofeno, estearato de cálcio e ácido esteárico são adicionados e a mistura toda é misturada usando um misturador turbular.

Tabela 3: Formulações ensaiadas no ponto de tempo de 6 meses

| Exemplo | Tabletes de 200 mg de ibuprofeno/25 mg de Cloridrato de difenidramina | | Nível de benzofenona | | Tempo de proporção de desintegração |
|---|---|---|---|---|---|
| | Fonte de ibuprofeno | Fonte de difenidramina | % a 4°C | % a 40°C/RH de 75% | |
| Comp. 1 | Extrudado de ibuprofeno | Cloridrato de difenidramina em pó | 0,035 | 0,085 | Não desintegra |
| Comp. 2 | 50 mg de ibuprofeno em pó | Granulado de difenidramina ($H_2O$ como fluido de | 0,13 | 1,25 | < 2 min |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | granulação) | | | |
| Comp. 3 | N/A | Tabletes Nytol (50 mg de cloridrato difenidramina) | Nada | 0,04 | < 2 min |

O Exemplo 1 é física e quimicamente estável. A Tabela 4 mostra a composição do Exemplo 1. A Tabela 5 mostra o nível de benzofenona (produto da degradação de Cloridrato de difenidramina) e o tempo de desintegração dos tabletes em comparação com tabletes Nytol (comparativo 3) após 5 dias em condições aceleradas de calor e umidade.

Tabela 4. Exemplo 1

| Ingrediente | mg/tab | % peso/peso |
|---|---|---|
| Cloridrato de difenidramina | 25 | 5,52 |
| Celulose microcristalina | 100 | 22,08 |
| Lactose BP | 50 | 11,04 |
| Ibuprofeno | 200 | 44,16 |
| Croscarmelose sódica | 30 | 6,62 |
| Citrato de sódio BP em pó | 43,5 | 9,60 |
| Estearato de cálcio | 2 | 0,44 |
| Ácido esteárico | 2 | 0,44 |
| Total | 453 mg | |

Método de fabricação

O Cloridrato de difenidramina é misturado com a celulose microcristalina e lactose. Essa mistura é, então, granulada usando IPA. O grânulo seco é mistura do com o extrudado moído (conforme no exemplo comparativo 1), ácido esteárico e estearato de cálcio.

Tabela 5. Dados de Estabilidade Acelerada (50 °C) após 5 Dias: Exemplo 1 Versus Exemplo Comparativo 3

| Exemplo | Tabletes de 200 mg de ibuprofeno/25 mg de Cloridrato de difenildramina | | Duração | Nível de benzofenona | Tempo de desintegração |
|---|---|---|---|---|---|
| | Fonte de ibuprofeno | Fonte de difenidramina | | | |
| 1 | Extrudado de ibuprofeno | Grânulo de difenidramina (IPA como fluido de granulação) | Inicial | 0,01 | < 2 min |
| | | | 5 dias | 0,06 | < 2 min |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Comp. 3 | | Tabletes Nytol (tabletes de 50 mg de Cloridrato de difenidramina) | Inicial | Nenhum | < 2 min |
| | | | 5 dias | 0,04 | < 2 min |

Os jarros foram vedados e contidos em um frasco de 1 ml de água.

Processo de Extrusão

Conforme mencionado acima, a mistura em pó do ibuprofeno é introduzida na câmara aquecida de uma extrusora APV com rosca dupla, de 40 mm de diâmetro via um sistema alimentador de alimentação por rosca. Apenas o ibuprofeno se funde, enquanto que a croscarmelose sódica, lauril sulfato de sódio e citrato de sódio são insolúveis e permanecem dispersos dentro do ibuprofeno fundido. A taxa de alimentação é ajustada para assegurar que o ibuprofeno é satisfatoriamente fundido quando sai da extrusora. Taxas de alimentação típicas estão na faixa de 120-180 kg por hora. Os ingredientes na extrusora são aquecidos, tipicamente dentro da faixa de temperatura de 110°C a 130°C e também processados pela disposição de rosca na extrusora até que o

dentro da faixa de temperatura de 110°C a 130°C e também processados pela disposição de rosca na extrusora até que o ibuprofeno esteja totalmente fundido. Uma fita fundida contínua de extrudado é descarregada da extrusora sobre a superfície de uma correia de aço inoxidável resfriada. Diagramas do sistema de extrusão são mostrados nas Figuras 1-4.

O extrudado esfria e permanece sólido à medida que ele trafega pelo comprimento da correia resfriada em movimento. Ao final da correia, a massa sólida é coletada, moída usando um moinho de cone para produzir um granulado adequado e transferida para mistura.

Atenção é dirigida a todos os artigos e documentos os quais são depositados concorrentemente com, ou antes, do presente relatório descritivo com relação ao presente pedido e os quais são abertos à inspeção pública com o presente relatório descritivo e os conteúdos de todos de tais artigos e documentos são aqui incorporados por referência.

Todas as características divulgadas no presente relatório descritivo (incluindo quaisquer reivindicações, resumo e desenhos em anexo) e/ou todas as etapas de qualquer método ou processo assim divulgado, podem ser combinadas em qualquer combinação, exceto combinações onde

pelo menos algumas de tais características e/ou etapas são mutuamente exclusivas.

Cada característica divulgada no presente relatório descritivo (incluindo quaisquer reivindicações, resumo e desenhos em anexo) podem ser substituídos por características alternativas que servem às mesmas finalidades, equivalentes ou similares, a menos que de outro modo expressamente estabelecido. Assim, a menos que expressamente estabelecido de outro modo, cada característica divulgada é um exemplo apenas de uma série genérica de características equivalentes ou similares.

A invenção não está restrita aos detalhes da(s) modalidade(s) precedente(s). A invenção se estende a qualquer uma ou qualquer combinação nova das características divulgadas no presente relatório descritivo (incluindo reivindicações, desenhos e resumo em anexo) ou a qualquer uma ou qualquer nova combinação das etapas do método ou processo assim divulgado.

## REIVINDICAÇÕES

1. Tablete compreendendo pelo menos um primeiro e segundo ativos **caracterizado pelo** fato do primeiro ativo estar na forma de um granulado não aquoso, do segundo ingrediente ativo estar na forma de grânulos extrudados por fusão ou um granulado (aquoso ou não aquoso), em que as referidas primeira e segunda formas de ativo são misturadas juntas, opcionalmente com outros excipientes e transformadas em um tablete.

2. Tablete, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que o primeiro ativo é selecionado de anti-histaminas, simpatomiméticos (descongestionantes), supressores de tosse/anti-tussígenos e expectorantes selecionados de clorfeniramina, bronfeniramina, dexclorfeniramina, dexbronfeniramina, triprolidina, difenidramina, doxilamina, tripelenamina, ciproheptadina, carbinoxamina, bromodifenidramina, fenindamina, pirilamina, azatadina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina, fenilefrina, caramifeno, dextromethorphan, codeína, hidrato de terpina, guaifenesina.

3. Tablete, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado pelo** fato de que o primeiro ativo é

difenidramina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

4. Tablete, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado pelo** fato de que o segundo ativo é selecionado de um fármaco anti-inflamatório não esteroidal adequado.

5. Tablete, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado pelo** fato de que o fármaco anti-inflamatório não esteroidal é selecionado de qualquer uma das seguintes categorias:

a. derivados de ácido propiônico;

b. derivados de ácido acético;

c. derivados de ácido fenâmico;

d. derivados de ácido bifenilcarboxílico; e

e. oxicames.

6. Tablete, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 ou 5, **caracterizado pelo** fato de que um ácido fenil propiônico é o NSAID e selecionado de ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno e flurbiprofeno.

7. Tablete, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado pelo** fato de que a proporção em peso de granulado úmido:grânulos fundidos está na faixa de 1:10 a 5:1.

8. Tablete, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizado pelo** fato de que o granulado úmido é ibuprofeno e a proporção em peso de ibuprofeno:difenidramina está entre 50:1 a 2:1.

9. Método de produção de uma forma de dosagem unitária tal como um tablete **caracterizado pelo** fato de compreender as etapas de:

(i) produção de um granulado não aquoso de um primeiro ativo;

(ii) produção de grânulos extrudados por fusão de um segundo ativo;

(iii) mistura dos referidos primeiro e segundo grânulos ativos; e

(iv) transformação dos grânulos em uma forma de dosagem unitária.

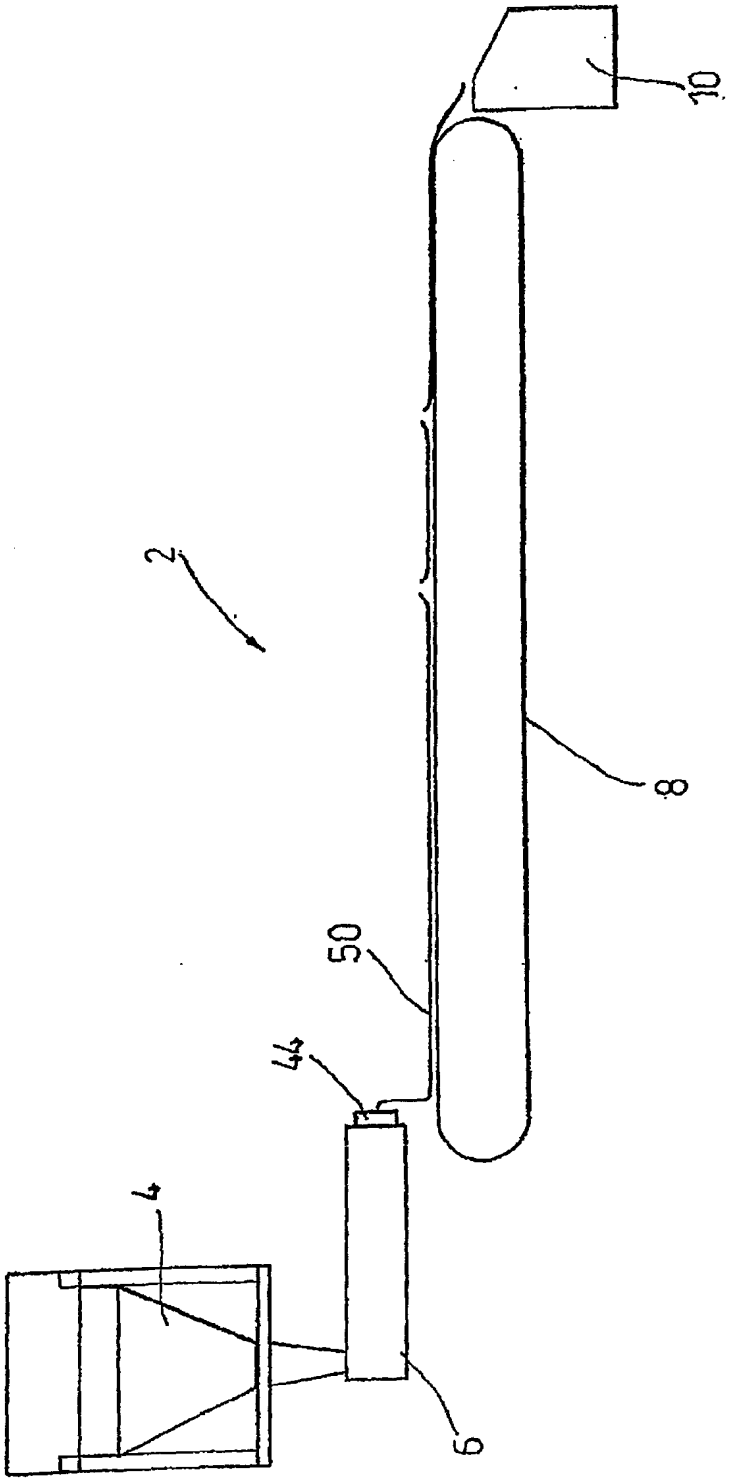



Fig. 1

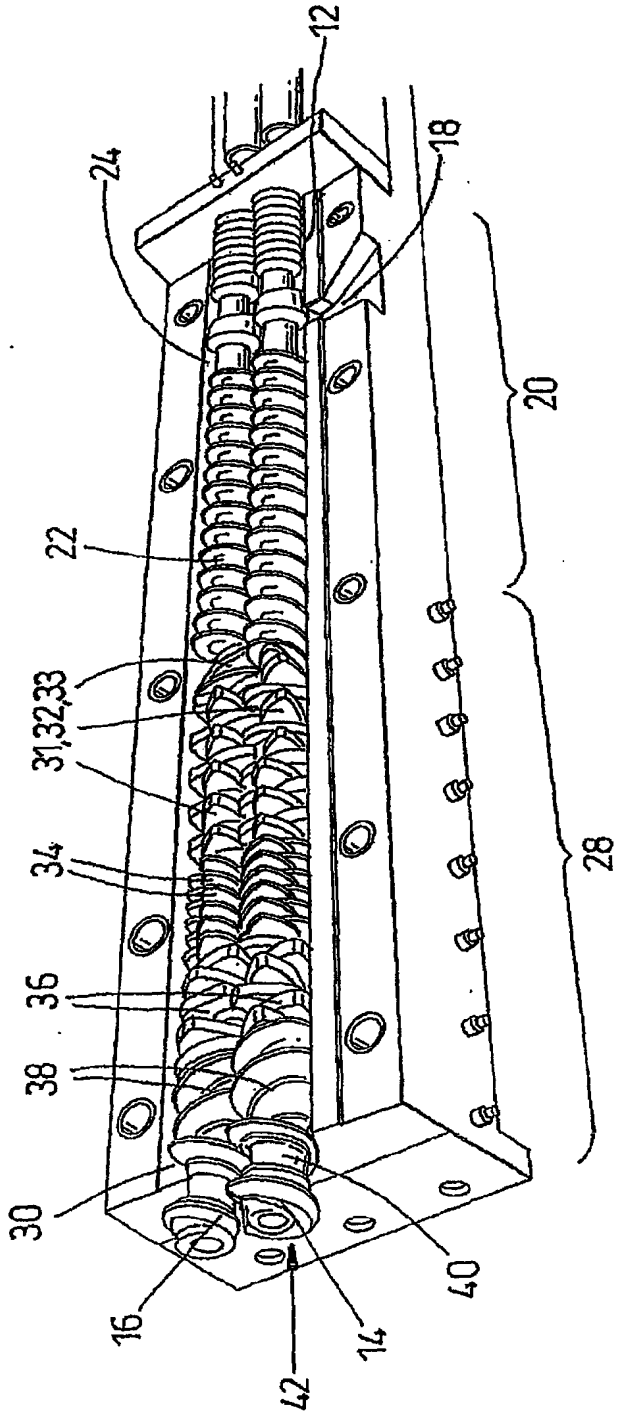



Fig. 2

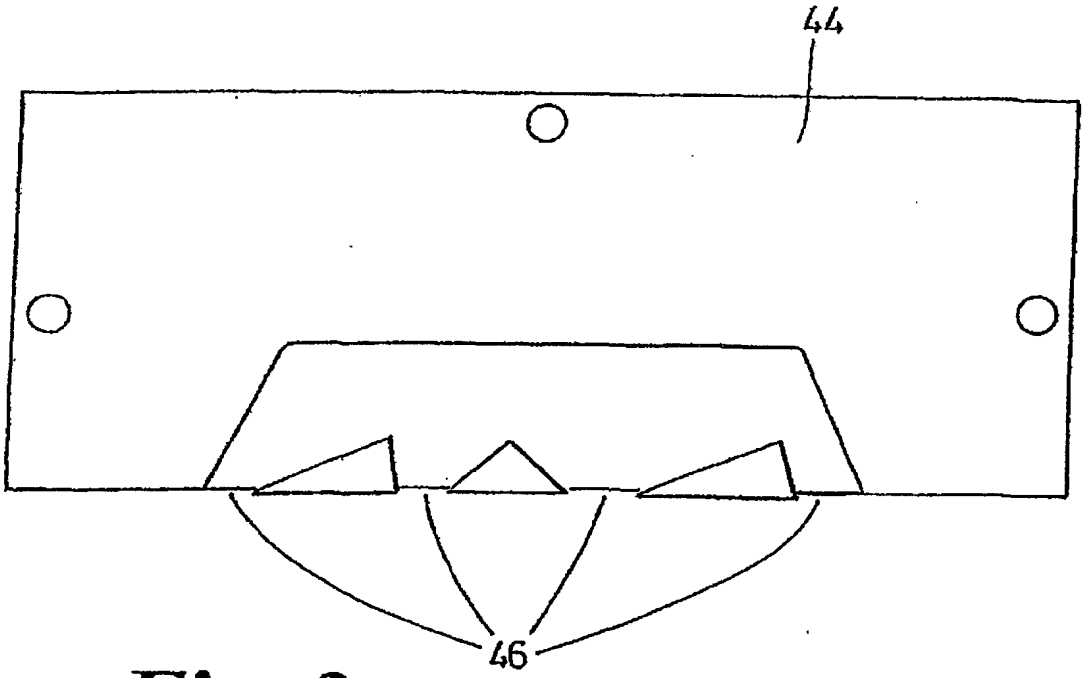



Fig. 3

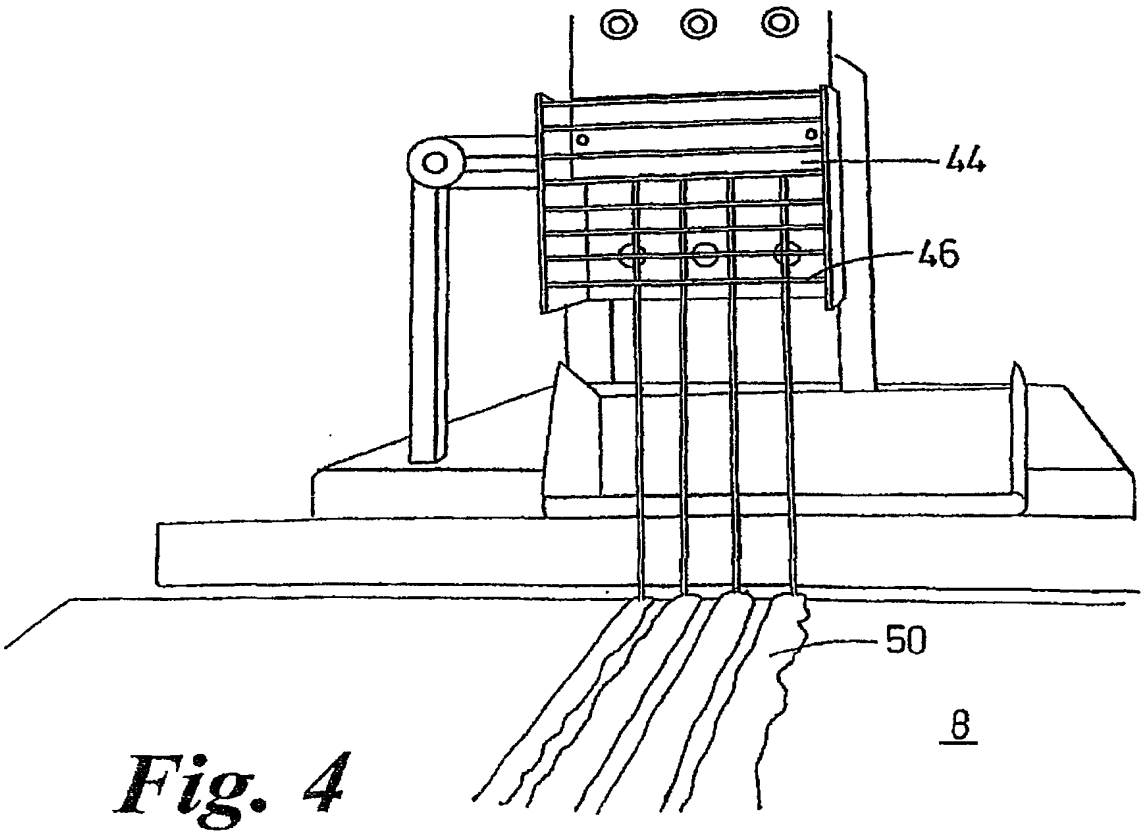



Fig. 4

Resumo da Patente de Invenção para: **"TABLETE COM PELO MENOS DOIS ATIVOS TENDO ESTABILIDADE APERFEIÇOADA"**

A presente invenção se refere a um tablete compreendendo pelo menos um primeiro e segundo ativos, o primeiro ativo estando na forma de um granulado não aquoso, o segundo ingrediente ativo estando na forma de grânulos extrudados por fusão ou um granulado (aquoso ou não aquoso). As formas dos primeiro e segundo ativos são misturadas juntas. A presente invenção é ainda dirigida a um método de produção do referido tablete.