



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

(21) **PI0618273-9 A2**

(22) Data de Depósito: 17/10/2006
(43) Data da Publicação: 23/08/2011
(RPI 2120)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/28 2006.01
A61K 9/68 2006.01

(54) Título: **FORMULAÇÕES DE DOSAGEM ORAL DE IBUPROFENO ORGANOLEPTICAMENTE ACEITÁVEIS, MÉTODOS DE PRODUÇÃO E USO DAS MESMAS**

(30) Prioridade Unionista: 02/11/2005 US 60/733,127,
01/06/2006 US 60/810,417

(73) Titular(es): Teikoku Pharma Usa, INC.

(72) Inventor(es): Toru Hibi

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemens, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006041024 de 17/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/055887 de 18/05/2007

(57) Resumo: FORMULAÇÕES DE DOSAGEM ORAL DE IBUPROFENO ORGANOLEPTICAMENTE ACEITÁVEIS, MÉTODOS DE PRODUÇÃO E USO DAS MESMAS. São providos formulações de dosagem oral sólida organolepticamente aceitáveis de ibuprofeno, e métodos de mascaramento e uso das mesmas. Uma característica das formulações objeto é que elas incluem ibuprofeno e um componente de mascaramento. Em certas concretizações, o componente de mascaramento inclui um ou mais agente de resfriamento, um ácido orgânico e uma ciclodextrina. A presente invenção encontra uso em uma variedade de aplicações.



PI0618273-9

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "FORMULAÇÕES DE DOSAGEM ORAL DE IBUPROFENO ORGANOLEPTICAMENTE ACEITÁVEIS, MÉTODOS DE PRODUÇÃO E USO DAS MESMAS".

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

5 De acordo com U.S.C. § 119 (e), esse pedido reivindica prioridade das datas de depósito de: Pedido de Patente Provisório U.S. Nº de série 60/733.127 depositado em 2 de novembro de 2005 e Pedido de Patente Provisório U.S. Nº de série 60/810.417 depositado em 1 junho de 2006; cujas descrições são incorporadas por referência.

10 **INTRODUÇÃO**

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Garganta inflamada, laringite, úlceras na boca e na garganta, muco excessivo e outras irritações de boca e de garganta tipicamente acompanham resfriados comuns, gripe e doenças semelhantes. Uma variedade de 15 medicações diferentes, incluindo medicações disponíveis através da venda, foram desenvolvidas para tratar esses tipos de enfermidades. Tais medicações incluem: losangos de Diclonina (por exemplo, como vendidas sob a marca registrada SUCRETS®); losangos de benzocaína + mentol (por exemplo, como vendidas sob a marca registrada CEPACOL®); losangos de 20 mentol (por exemplo, como vendidas sob a marca registrada VI CKS®; e aspirina contendo goma de mascar (por exemplo, como vendidas sob a marca registrada ASPERGUM®).

Ibuprofeno (ácido 2-(p-isobutilfenil)propiónico) é um agente anti-inflamatório não esteroideal (NSAID) que é conhecido como possuindo atividades analgésicas ou antipiréticas. É útil no tratamento de dor e inflamação associada a várias enfermidades, incluindo resfriado comum, dores de dente, 25 dores de cabeça, dores lombares, cólicas menstruais (Dismenorréia), as dores musculares e dores associadas à síndrome pré-menstrual, artrite reumatóide e osteoartrite, bem como na redução de febre.

30 Como tal, como outros NSAIDs, ibuprofeno se tornou amplamente usado na prescrição e nas formulações de venda livre para o tratamento de dor associada a inflamação, tanto secundária quanto crônica. Uma de

suas desvantagens, no entanto, é que ibuprofeno tem um gosto amargo, desagradável que tende a limitar sua aceitabilidade em muitas formas de dosagem oral. Métodos de alívio dessa limitação incluía tentativas de mascarar o gosto amargo com meios adoçados e/ou aromatizados ou por revestimento de ibuprofeno com substâncias que evitam-o do contato dos estados iniciais de gosto durante a administração oral. Por exemplo, formulações de ibuprofeno correntemente disponíveis através de venda livre incluem suspensões de ibuprofeno em formulações contendo xarope de açúcar oral.

A JP 4-26618 descreve losangos contendo ibuprofeno e seu uso no tratamento de garganta inflamada. Para superar o amargor do agente ativo de ibuprofeno e desse modo tornar o losango organolepticamente aceitável, as formulações de losango descritas incluem uma quantidade significativa de ciclodextrina (por exemplo, pelo menos duas vezes tanto ciclodextrina quanto ibuprofeno) como um agente de mascaramento.

Por causa do custo relativamente alto de ciclodextrina, há um interesse contínuo no desenvolvimento de novas formulações de ibuprofeno orais organolepticamente aceitáveis, por exemplo, formulações em que a ciclodextrina está presente em quantidades menores do que aquela ensinada na JP -4-26618, se é que são.

LITERATURA RELEVANTE

Nas Patentes U.S. N^{os} 5.024.997; 5.055.461; 5.780.046; 6.166.083; 6.194.003; 6.517.870; e 6.616.083. Também de interesse são publicações de Patente japonesa N^{os} Sho.62-298528 e Hei. 4-26618. Outras referências de interesse incluem: Breslin e outros, Chem. Senses (2001) 26:55-65; Hahn, Int. J. Clin. Pharm. Res. VI(1) 81-86(1986); Schactel e outros, Clin. Pharmacol. Ther. (1988) 44: 704-711 ; e Wilson e outros, Drugs produzidos na Alemanha 38, N^o 3(1995).'

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

São providas formulações de dosagem oral sólida organolepticamente aceitáveis de ibuprofeno, e métodos de produzir e usar as mesmas. Uma característica das formulações objeto é que elas incluem ibuprofeno e um componente de mascaramento. Em certas concretizações, o componen-

te de mascaramento inclui um ou mais de um agente de resfriamento, um ácido orgânico e uma ciclodextrina. A presente invenção encontra uso em uma variedade de aplicações.

DESCRIÇÃO DETALHADA

5 São providas formulações de dosagem oral sólida organolepticamente aceitáveis de ibuprofeno, e métodos de produção e uso das mesmas. Uma característica das formulações objeto é que elas incluem ibuprofeno e um componente de mascaramento. Em certas concretizações, o componente de mascaramento inclui um ou mais de um agente de resfriamento, um ácido orgânico e uma ciclodextrina. A presente invenção encontra
10 uso em uma variedade de aplicações.

Antes que a presente invenção seja descrita em maiores detalhes, deve ser entendido que essa invenção não é limitada a concretizações particulares descritas, como tais podem, naturalmente, variar. Deve também
15 ser entendido que a terminologia usada aqui é para a finalidade de descrever concretizações particulares apenas, e não pretende-se que seja limitante, uma vez que o escopo da presente invenção será limitado apenas pelas reivindicações anexas.

Onde uma faixa de valores é provida, é entendido que cada valor de intervenção, até a décima parte da unidade do limite inferior a não ser
20 que o contexto claramente dite de outra maneira, entre o limite superior e inferior naquela faixa e qualquer outro valor afirmado ou intervenção, está incluído dentro da invenção. Os limites superior e inferior dessas faixas menores podem independentemente ser incluídos nas faixas menores e são
25 também incluídos dentro da invenção, sujeito a qualquer limite especificamente excluído na faixa afirmada. Onde a faixa afirmada inclui um ou ambos os limites, faixas excluindo qualquer um ou ambos daqueles limites incluídos são também incluídos na invenção.

A não ser que de outra maneira afirmado, todos os termos técnicos e científicos usados aqui têm os mesmos significados como comumente
30 entendidos por aqueles versados na técnica à qual essa invenção pertence. Embora quaisquer métodos e materiais similares ou equivalentes para aque-

les descritos aqui possam também ser usados na prática ou na testagem da presente invenção, métodos e materiais ilustrativos representativos são agora descritos.

5 Todas as publicações e patentes citadas nesse relatório são aqui incorporadas por referência como se cada publicação ou patente fosse especificamente ou individualmente indicada para ser incorporada por referência e é incorporada aqui por referência para revelar ou descrever os métodos e/ou materiais em ligação com os quais as publicações são citadas. A citação de qualquer publicação é para sua descrição antes da data de depósito e não seria interpretada como uma admissão que a presente invenção
10 não seja intitulada para antecipar tal publicação em virtude da invenção anterior. Além disso, as datas da publicação providas podem ser diferentes das datas da publicação real que podem necessitar ser independentemente confirmadas.

15 É observado que, como usado aqui e nas reivindicações anexas, as formas singulares "um", "uma", "o" e "a" incluem referentes de plural a não ser que o contexto claramente dite de outra maneira. É ulteriormente observado que as reivindicações podem ser projetadas para excluir qualquer elemento opcional. Como tal, pretende-se que essa afirmação sirva como
20 base de antecedente para o uso de tal terminologia exclusiva como "unicamente", "apenas" e similares em ligação com a relação dos elementos de reivindicação, ou uso de uma limitação "negativa".

Como será aparente por aqueles versados na técnica na leitura dessa descrição, cada uma das concretizações individuais descritas e ilustradas aqui tem componentes discretos de qualquer uma das várias concretizações sem se afastar do escopo e espírito da presente invenção. Qualquer método relatado pode ser realizado na ordem dos eventos relatados ou
25 em qualquer outra ordem que é logicamente possível.

Como revisto acima, a presente invenção provê formulações de dosagem oral sólida de ibuprofeno organolepticamente aceitáveis, bem como métodos para o mascaramento e uso das mesmas. Em outras concretizações representativas descritas da invenção em mais detalhes, as formula-
30

ções organolepticamente aceitáveis são primeiro revistas em maiores detalhes, seguido por uma revisão de protocolos representativos para a produção das formulações e uma revisão das aplicações representativas em que as formulações encontram uso.

5 FORMULAÇÕES DE DOSAGEM SÓLIDA ORAL DE IBUPROFENO ORGANOLEPTICAMENTE ACEITÁVEIS

Como sumarizado acima, a presente invenção provê formulações de dosagem sólida oral de ibuprofeno organolepticamente aceitáveis. Como as formulações são organolepticamente aceitáveis, elas podem entrar em contato com os receptores de gosto de boca e podem ser consideradas em geral aceitáveis em relação aos sentidos do receptor particularmente em relação ao sentido de gosto. Mais particularmente, as formulações organolepticamente aceitáveis dessa invenção são aquelas formulações orais sólidas em que o sabor amargo e desagradável de ibuprofeno é suficientemente mascarado. Especificamente, quando do uso de protocolos de avaliação relatados na Seção Experimental abaixo, o gosto desagradável e amargo de ibuprofeno é considerado ser suficientemente mascarado se a composição classificar a 1 ou menos, por exemplo, 0 ou menos, tal como -1 ou menos, incluindo -2.

Em um sentido geral, as formulações objeto não são limitadas a formulações de ibuprofeno, mas ao invés disso podem ser revistas como formulações de derivado de ácido propiônico. Derivados de ácido propiônico são uma classe bem conhecida de compostos analgésicos. Como usado aqui derivados de ácido propiônico são entendidos como incluindo, mas não são limitados a, ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, naproxeno sódico, flurbiprofeno, fenoprofeno, fenbuprofeno, cetoprofeno, indoprofeno, pirprofeno, carprofeno, oxaprofeno, pranoprofeno, microprofeno, tioxaprofeno, suproprofeno, alminoprofeno, ácido tiaprofênico, fluprofeno e ácido buclóxico. A fórmula estrutural é indicada na patente U.S. Nº 4.923.898, aqui incorporada por referência. Derivados de ácido propiônico como definidos aqui são definidos como analgésicos/fármacos antiinflamatórios não esteroidais farmacologicamente aceitáveis tendo um grupo $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$

OH livre ou um grupo de sal farmaceuticamente aceitável, tal como -
CH(CH₃)COO-Na⁺ ou CH₂ CH₂ COO-Na⁺, que estão ligados diretamente ou
via uma funcionalidade de carbonila a um sistema de anel aromático.

Para conveniência e facilidade da descrição, a presente inven-
5 ção é descrita aqui, principalmente em termos de concretizações de formu-
lação de ibuprofeno. Como tais, as formulações objetos dessas concretiza-
ções de formulação de ibuprofeno representativas incluem uma quantidade
de ibuprofeno. Ibuprofeno é um derivado de ácido propiônico de antiinflama-
tório não esteroideal bem conhecido, amplamente usado. Ibuprofeno é quimi-
10 camente conhecido como ácido 2-(4-isobutilfenol)-propiônico. Como usado
aqui, ibuprofeno é entendido como incluindo ácido 2-(4-
isobutilfenol)propiônico bem como seus sais farmaceuticamente aceitáveis.
Sais de ibuprofeno adequados incluem arginina, lisina, histidina, bem como
outros sais descritos nas patentes U.S. N^{os} 4.279.926, 4.873.231, 5.424.075
15 e 5.510.385, cujo conteúdo é incorporado por referência. Deve ser observa-
do que o agente ativo de ibuprofeno pode estar presente como uma mistura
racêmica ou como um estereoisômero, por exemplo, como esterisômeros de
ibuprofeno S(+) ou R(-).

A quantidade de ibuprofeno presente nas formulações objeto
20 pode variar, contanto que ela seja eficaz de alcançar a finalidade pretendida
da formulação, por exemplo, para prover alívio de dor de garganta inflamada
para um indivíduo que necessista da mesma, como ulteriormente revisto a-
baixo. Em concretizações representativas, a quantidade de ibuprofeno pre-
sente na formulação varia de cerca de 5 a cerca de 600 mg, tais como de
25 cerca de 20 a cerca de 400 mg, incluindo de cerca de 50 a cerca de 200 mg.

Além do agente ativo de ibuprofeno, as formulações objeto tam-
bém incluem um componente de mascaramento. Por componente de masca-
ramento quer se dizer um componente que seja formado de um ou mais a-
gentes que provê mascaramento suficiente da amargura de ibuprofeno para
30 produzir a formulação organolepticamente aceitável. Em concretizações re-
presentativas, o componente de mascaramento é produzido de um ou mais
de um agente de resfriamento, um ácido orgânico e uma ciclodextrina. Em

certas concretizações, o componente de mascaramento inclui dois ou mais de um agente de resfriamento, um ácido orgânico e uma ciclodextrina, incluindo a totalidade de três de um agente de resfriamento, um ácido orgânico e uma ciclodextrina.

5 Como tais, certas concretizações da invenção objeto incluem um ou mais agentes de resfriamento. Por "agente de resfriamento" quer se dizer que um agente, quanto é posto em contato com a pele de um indivíduo, confere uma sensação ou efeito de resfriamento para o indivíduo. Agentes de resfriamento podem ser selecionados de qualquer de uma ampla variedade
10 de materiais. Incluídos entre tais materiais são carboxamidas, mentol, cetais, dióis, e misturas dos mesmos. Em certas concretizações, o agente de resfriamento é uma amida acíclica, onde amidas acíclicas representativas incluem compostos de fórmula:

(copiar a fórmula da pág. 6)

15 onde R_1 , R_2 e R_3 são cada um C_1 - C_5 alquila e juntos provêem um total de pelo menos 5, tais como de cerca de 5-10 átomos de carbono; e R_1 é C_1 - C_5 alquila, C_1 - C_8 hidroxialquila ou alquilcarboxialquila de até 8 átomos de carbono. Nesse grupo, R_1 está em concretizações representativas, metila, etila ou n-propila e um ou ambos de R_2 e R_3 são ramificados na posi-
20 ção alfa ou beta em relação ao átomo de carbono marcado (*). Em concretizações representativas, o agente de resfriamento é N,2,3-trimetil-2-isopropilbutamida (também conhecida como WS-23; CAS # 51115-67-4). Os compostos acima podem ser produzidos usando-se qualquer protocolo conveniente, onde protocolos representativos são descritos na Patente U.S. Nº
25 4.296.255. Outros agentes de resfriamento representativos de interesse incluem, mas não são limitados a: linalol, geraniol, hidroxicitronelal, ciclohexanocarboxamida, N-etil-5-metil-2-(1-metiletil) (também conhecida como WS-3; CAS # (39711-79-0), Flescolat MGA (Haarman & Reimer), Frescolat ML (Haarmann & Reimer), PMD38 (Takasago), CoolactP (Takasago) e Agente
30 de Resfriamento 10 (Takasago). Agentes de resfriamento preferidos adicionais são selecionados do grupo que consiste de mentol, 3-1- mentoxipropano-1,2-diol conhecido como TK-10 fabricado pela Takasago; mentóis e men-

tilas, onde esses como usados aqui incluem dextro- e isômeros levorrotativos desses compostos e misturas racêmicas dos mesmos. TK-10 é descrito na Patente U.S. Nº 4.459.425, Amano e outros, expedida em 10 de julho de 1984. WS-3 e outros agentes são descritos na Patente U.S. Nº 4.136.163,
5 Watson, e outros, expedida em 23 de janeiro 1979; cujas descrições são incorporadas aqui por referência, bem como vários óleos, tais como óleo de hortelã-pimenta, óleo de hortelã e similares.

A quantidade de agente de resfriamento que está presente na formulação é uma quantidade suficiente (por exemplo, por si mesmo ou em
10 combinação com outros agentes de mascaramento do componente de mascaramento) para mascarar ou ocultar a amargura de ibuprofeno e desse modo produzir a formulação organolepticamente aceitável. Em concretizações representativas, com base na razão para ibuprofeno, a razão de quantidade de agente de resfriamento para ibuprofeno presente na formulação varia de
15 cerca de 0,25 a cerca de 2, tais como de cerca de 0,5 a cerca de 1,5, e incluindo de cerca de 0,5 a cerca de 1.

O componente de mascaramento pode também incluir um ou mais ácidos orgânicos, incluindo aminoácidos. Ácidos orgânicos de interesse incluem, mas não são limitados a: ácido glicólico, ácido láctico, ácido metil
20 láctico, ácidos policarboxílicos, por exemplo, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartrônico, ácido tartárico, ácido succínico etc. Aminoácidos de interesse incluem, mas não são limitados a: glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, cisteína, cistina, metionina, ácido aspártico, asparagina, ácido glutâmico, glutamina, arginina, lisina, 5-hidroxilisina, histidina, fenilala-
25 nina, tirosina, triptofano, 3-hidroxi prolina, 4-hidroxi prolina, prolina, homocisteína, homocistina, homoserina, ornitina, citrulina, creatina, ácido asparagínico, ácido 3-aminopropanóico, teanina, ácido 2-aminobutanóico, ácido 4-aminobutanóico, ácido 2-amino-2-metilpropanóico, ácido 2-metil-3-aminopropanóico, ácido 2,6-diaminopimélico, ácido 2-amino-3-
30 fenilbutanóico, fenilglicina, canavanina, canalina, 4-hidroxiarginina, 4-hidroxiornitina, homoarginina, 4-hidroxi homoarginina, beta-lisina, ácido 2,4-diaminobutanóico, ácido 2,3-diaminopropanóico, 2-metilserina, 3-fenilserina

betaína, aminoácidos contendo enxofre, tais como taurina, ácido cisteínas-sulfínico, sulfóxido de metionina e metionina sulfona.

A quantidade de ácido orgânico (incluindo aminoácido) agente de mascaramento que está presente na formulação é uma quantidade suficiente (por exemplo, por si mesmo ou em combinação com outros agentes de mascaramento do componente de mascaramento) para mascarar ou ocultar a amargura de ibuprofeno e desse modo produzir a formulação organolepticamente aceitável. Em concretizações representativas, com base na razão para ibuprofeno, a razão de quantidade de ácido orgânico para ibuprofeno presente na formulação varia de cerca de 0,5 a cerca de 4, tais como de cerca de 1 a cerca de 3, e incluindo de cerca de 1 a cerca de 2.

Em concretizações representativas, o componente de mascaramento inclui uma ciclodextrina. A ciclodextrina pode ser qualquer ciclodextrina conveniente ou mistura de ciclodextrinas, incluindo alfa-, beta- ou gama-ciclodextrinas. Em concretizações representativas, ciclodextrina é beta-ciclodextrina. Uma característica de concretizações da invenção é que, quando presente, a quantidade total de ciclodextrina em uma dada formulação é menos do que duas vezes a quantidade de agente ativo de ibuprofeno na formulação, tais como menos do que cerca de 1,5 vezes a quantidade de agente ativo de ibuprofeno, incluindo menos do que cerca de 1 vezes a quantidade de agente ativo de ibuprofeno, em termos de massa.

Como sumarizado acima, as formulações objetos são formulações sólidas oralmente aceitáveis. As formulações sólidas podem estar presentes em numerosos formatos diferentes, onde formatos representativos incluem, mas não são limitados a: losangos, trociscos, comprimidos, formulações líquidas, tais como gargarejos e sprays, e gomas de mascar. O termo "pastilha" como usado aqui destina-se a incluir todas as formas de dosagem onde o produto é formado por resfriamento de uma massa fundida à base de açúcar ou à base de álcool de açúcar (por exemplo, sorbitol) contendo o material ativo. O termo "comprimido" como usado aqui destina-se a incluir formas de dosagem unitária produzido a partir de pós ou grânulos prensados ou pastas prensadas. Formas de dosagem sólidas podem ser preparadas por

métodos que são bem conhecidos na técnica para a produção de losangos, comprimidos, trociscos, cápsulas ou gomas de mascar e podem conter outros ingredientes conhecidos em tais formas de dosagem tais como reguladores de acidez, opacificantes, agentes de estabilização, agentes de tamponamento, adoçantes, aromatizantes, agentes de coloração, agentes de tamponamento, adoçantes e conservantes.

Por exemplo, formulações sólidas da presente invenção podem ser preparadas como losangos por aquecimento da base de losango (por exemplo, uma mistura de açúcar e glicose líquida) sob um vácuo para remover água em excesso. Os componentes restantes são combinados na mistura. A mistura resultante é então removida para dentro de uma massa cilíndrica contínua a partir da qual os losangos individuais são formadas. Os losangos são então resfriados, são submetidas a uma checagem visual e são embaladas em uma embalagem adequada. Uma forma de embalagem adequada é uma embalagem de blister de um material de plástico impermeável a água (por exemplo, cloreto de polivinila) fechado por uma folha metálica, por exemplo, alumínio. O paciente remove o losango por aplicação de pressão à blister para forçar o losango a romper e passar através do selo da folha de metal. Losangos normalmente serão chupados pelo paciente para liberar o ibuprofeno. Onde desejado, etanol pode ser usado para dissolver ibuprofeno, mentol, WS-23 e WS-3.

Para a preparação de um losango, um método de granulação por via úmida pode ser usado em geral para preparar grânulos para a formação de comprimidos para formar uma formulação de trocisco. Etanol pode ser usado para dissolver ibuprofeno, mentol, WS-23 e WS-3, se necessário. Depois da granulação, o grânulo único é seco, então é misturado com lubrificante e finalmente é formado comprimido para formar um losango.

Formulações de dosagem sólida mastigáveis podem ser produzidas pelos métodos usados para preparar produtos de bala mastigáveis ou gomas de mascar. Por exemplo, uma forma de dosagem sólida mastigável pode ser preparada a partir de uma mistura extrudada de xarope de açúcar ao qual o ibuprofeno foi adicionado com adição opcional de agentes espumantes.

mantes, umectantes, lubrificantes, sabores e colorações. (Vide, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Volume 1, Second Edition edited by H A Lieberman, L Lachman and J B Schwartz publicado em 1989).

5 Como tal, uma variedade de formulações de dosagem sólida
diferentes são providas pela presente invenção. Além do mais, as formula-
ções de dosagem sólida não necessitam um procedimento especial para sua
preparação, como elas podem ser prontamente produzidas usando-se pro-
cedimentos convencionais. Por exemplo, agentes de mascaramento de gos-
to, diluentes, aglutinantes, ou outros aditivos apropriados podem ser adicio-
10 nados a ibuprofeno, ao qual água ou solventes orgânicos são adicionados,
se necessário, e então são misturados finalmente para serem compactados
ou para serem granulados, e então misturados com lubrificante para serem
compactados. Para um diluente, açúcar é principalmente usado e um ou
mais tipos de açúcar tais como açúcar branco, açúcar em pó, lactose, fruto-
15 se, xarope de amido, açúcar de malte reduzido, D-manitol, D-sorbitol, e sa-
carose. Para um aglutinante, polivinil pirrolidona, hidroxipropilcelulose, hidro-
xipropilmetilcelulose, amido de milho, gelatina e goma arábica são usados.
Para um lubrificante, estearato de magnésio, talco éster de ácido graxo de
sacarose e tais são adequadamente selecionados e usados.

20 Em muitas concretizações, os métodos de fabricação podem ser
caracterizados por incluir uma primeira etapa de produção de uma composi-
ção intermediária, composição essa que inclui o agente ativo e o componen-
te de mascaramento, e então uma segunda etapa de produção de formula-
ção de dosagem oral a partir da composição intermediária.

25 MÉTODOS DE USO DE FORMULAÇÕES OBJETOS

As formulações de dosagem oral sólida de ibuprofeno organo-
lepticamente aceitável objeto encontram uso em aplicações de fornecimento
de ibuprofeno a um indivíduo que necessita das mesmas, particularmente a
uma localização de laringofaringe (por exemplo, garganta) de um indivíduo.
30 Na prática da invenção, a dosagem pode ser colocada na boca do indivíduo,
por exemplo, pelo próprio indivíduo ou um acompanhante, portanto, após o
que o indivíduo mantém a formulação em sua boca para se obter o benefício

desejado, onde o termo manter é usado amplamente para incluir chupar, mastigar, etc. dependendo do tipo particular de formulação. Desse modo, a ação direta de ibuprofeno dissolvido na saliva ou na cavidade oral é prolongada sobre a membrana de mucosa, por exemplo, para o tratamento de garganta inflamada.

Na prática dos métodos objeto, uma formulação pode ser administrada uma única vez ou uma pluralidade de vezes durante um dado período de tempo, por exemplo, o curso da condição da doença, por exemplo, inflamação, sendo tratada, onde a escala de administração dosada quando uma pluralidade de formulações são administradas durante um dado período de tempo pode ser por hora, diariamente etc.

As formulações e os métodos descritos acima encontram uso em qualquer aplicação em que a administração de ibuprofeno a um indivíduo, particularmente a localização de laringofaringe dos mesmos, é desejada. Entre outras aplicações, os métodos objeto como descritos aqui são eficazes para o tratamento de inflamação, dores, etc., incluindo as enfermidades revistas na seção de introdução dessa aplicação, por exemplo, garganta inflamada, voz rouca, etc.

Em geral tais indivíduos são "mamíferos" ("mammals") ou "mamíferos" ("mammalian"), onde esses termos são usados amplamente para descrever organismos que estão dentro da classe de mamíferos, incluindo as ordens de carnívoro (por exemplo, cachorros e gatos), roedores (por exemplo, camundongos, cobaias e ratos), e primatas (por exemplo, humanos, chimpanzés e macacos). Em muitas concretizações, os hospedeiros serão seres humanos.

Em concretizações representativas, os métodos objeto encontram uso no tratamento de uma garganta inflamada. Em ainda outras concretizações, os métodos objeto encontram uso no tratamento de voz rouca, por exemplo, como pode ocorrer a partir de períodos prolongados de uso de voz, por exemplo, falar, cantar etc. Por tratamento quer se dizer pelo menos um melhoramento da dor que aflige o hospedeiro, onde melhoramento é usado em um amplo sentido para referir-se a pelo menos uma redução na magni-

tude de dor. Como tal, tratamento também inclui situações onde a dor é totalmente inibida, por exemplo, evita que aconteça, ou pare, por exemplo, termine, de modo que o hospedeiro não mais sofra da dor. Como tal, tratamento inclui tanto cura e controle de uma dor, por exemplo, de uma garganta inflamada.

ESTOJOS

Também providos são estojos, onde os estojos objetos pelo menos incluem uma ou mais, por exemplo, uma pluralidade de, formulações de dosagem sólida oral oganolepticamente aceitáveis, como descritas acima.

As formulações objeto nos estojos podem estar presentes em uma embalagem. As formulações dos estojos são tipicamente apresentadas em bolsas individuais ou recipientes análogos, para preservar a composição das formulações até o uso. Os estojos objeto também em geral incluem instruções para como usar as formulações, onde as instruções tipicamente incluem informação sobre como administrar a formulação, escalas de administração dosada etc. As instruções são em geral registradas sobre um meio de registro adequado. Por exemplo, as instruções podem ser impressas sobre um substrato tal como papel ou plástico, etc. Como tais, as instruções podem estar presentes nos estojos como um inserto de embalagem, na marcação do recipiente do estojo ou componentes dos mesmos (isto é, associado à embalagem ou subembalagem), etc. Em outras concretizações, as instruções estão presentes como um arquivo de dados de armazenagem eletrônica presentes em um meio de armazenagem legível por computador adequado, por exemplo, CD-ROM, disquete, etc.

Os seguintes exemplos práticos e comparativos são oferecidos a título de ilustração e não a título de limitação.

EXEMPLOS

1. EXEMPLO DE TRABALHO 1

Depois que 1,0 g de ibuprofeno e 0,5 g de l-mentol foram dissolvidos em 2 ml de EtOH, a solução resultante foi adicionada a 4 g de D-sorbitol em um motor, e a solução resultante foi bem amassada. Depois que a composição foi seca à temperatura ambiente de um dia para o outro, ela

foi pulverizada por motor, foi peneirada com abertura de 0,5 mm, e então foi misturada com 0,1 g de Mg-st (estearato de magnésio) por 10 segundos. Os grânulos preparados foram postos em um moldador para a formação de comprimido (13 mm de diâmetro, em pressão de 1,5-2,0t por 20 s), para se obter 20 trociscos, cada uma das quais pesava 200 mg (36,4 mg de ibuprofeno, 18,2 mg de l-mentol).

2. EXEMPLO DE TRABALHO 2

1,0 g de ibuprofeno e 0,5 g de WS-23 (composto de resfriamento comercializado; N,2,3-trimetil-2-isopropil butamida; de Millennium Specialty Chemicals) foram dissolvidos em 2 ml de EtOH, e a solução resultante foi adicionada a 4 g de D-sorbitol em um motor. A composição resultante foi então bem amassada. Posteriormente, a composição foi seca à temperatura ambiente de um dia para o outro, foi pulverizada por motor e foi peneirada com abertura de 0,5 mm. As partículas resultantes foram então misturadas com 0,1 g de Mg-st (estearato de magnésio) por 10 s. Os grânulos preparados foram então postos em um moldador para a formação de comprimido (13 mm de diâmetro, em pressão de 1,5-2,0t por 20 s) para se obter 20 trociscos, cada uma das quais pesava 200 mg (36,4 mg de ibuprofeno, 18,2 mg de WS- 23).

3. EXEMPLO DE TRABALHO 3

1,0 g de ibuprofeno e 0,5 g de WS-3 (composto de resfriamento comercializado; cicloexanocarboxamida, N-etil-5-metil-2-(1-metiletila); da Millennium Specialty Chemicals) foram dissolvidos em 2 ml de EtOH, e a solução resultante foi adicionada a 4 g de D-sorbitol em um motor. A composição resultante foi então bem amassada. Posteriormente, a composição foi seca à temperatura ambiente de um dia para o outro, foi pulverizada por motor e foi peneirada com abertura de 0,5 mm. As partículas resultantes foram então misturadas com 0,1 g de Mg-st (estearato de magnésio) por 10 segundos. Os grânulos preparados foram então postos em um moldador para a formação de comprimido (13 mm de diâmetro, em pressão de 1,5-2,0t por 20 s), para se obter 20 trociscos, cada um dos quais pesava 200 mg (36,4 mg de ibuprofeno, 18,2 mg de WS-3).

4. EXEMPLO DE TRABALHO 4

1,0 g de ibuprofeno foi dissolvido em 2 ml de EtOH e 1,0 g de ácido cítrico foi dissolvido em 1 ml de água purificada, respectivamente. Ambas as soluções foram combinadas e foram misturadas totalmente usando-se um misturador de turbilhonamento. A solução resultante foi adicionada a 4 g de D-sorbitol em um motor. A composição resultante foi então bem amassada. Posteriormente, a composição foi então seca a 50°C sob pressão reduzida por 5 dias. A composição foi pulverizada por um motor, foi peneirada com abertura de 0,5 mm, então foi misturada com 0,1 g de Mg-st(estearato de magnésio) por 10 segundos. Os grânulos preparados foram então postos em um moldador para a formação de comprimido (13 mm de diâmetro, em pressão de 1,5-2,0t por 20 s), para se obter 25 trociscos, cada um dos quais pesava 200 mg (33,3 mg de ibuprofeno, 33,3 mg de ácido cítrico).

5. EXEMPLO DE TRABALHO 5

1,0 g de ibuprofeno foi dissolvido em 2 ml de EtOH e 1,0 g de ácido málico foi dissolvido em 1 ml de água purificada, respectivamente. Ambas as soluções foram combinadas e foram misturadas totalmente usando-se um misturador de turbilhonamento. A solução resultante foi adicionada a 4 g de D-sorbitol em um motor. A composição resultante foi então bem amassada. Posteriormente, a composição foi seca a 50°C sob pressão reduzida por 7 dias, foi pulverizada por um motor, foi peneirada com abertura de 0,5 mm, então foi misturada com 0,1 g de Mg-st (estearato de magnésio) por 10 segundos. Os grânulos preparados foram postos em um moldador para a formação de comprimido (13 mm de diâmetro, em pressão de 1,5-2,0t por 20 secs.) para se obter 25 pastilhas, cada uma das quais pesava 200mg (33,3 mg de ibuprofeno, 33,3 mg de ácido málico).

6. EXEMPLO DE TRABALHO 6

1,0 g de ibuprofeno foi dissolvido em 2 ml de EtOH e 1,0 g de ácido glutâmico foi dissolvido em 1 ml de água purificada, respectivamente. Ambas as soluções foram combinadas e foram misturadas totalmente usando-se um misturador de turbilhonamento. A solução resultante foi adicionada

a 4 g de D-sorbitol em um motor. A composição resultante foi então bem amassada. Posteriormente, a composição foi seca a temperatura ambiente de um dia para o outro, foi pulverizada por motor, foi peneirada com abertura de 0,5 mm, então foi misturada com 0,1 g de Mg-st(estearato de magnésio) por 10 segundos. Os grânulos preparados foram então postos em um moldador para a formação de comprimido (13 mm de diâmetro, na pressão de 1,5-2,0t por 20 s) para se obter 25 trociscos, cada um dos quais pesava 200 mg (33,3 mg de ibuprofeno, 33,3 mg de ácido glutâmico).

7. EXEMPLO DE TRABALHO 7

1,0 g de ibuprofeno foi dissolvido em 2 ml de EtOH e 1,0 g de taurina foi dissolvido em 1 ml de água purificada, respectivamente. Ambas as soluções foram combinadas e foram misturadas totalmente usando-se um misturador de turbilhonamento. A solução resultante foi adicionada a 4 g de D-sorbitol em um motor. A composição resultante foi então bem amassada. Posteriormente, a composição foi seca a temperatura ambiente de um dia para o outro, foi pulverizada por motor, foi peneirada com abertura de 0,5 mm, então foi misturada com 0,1 g de Mg-st(estearato de magnésio) por 10 segundos. Os grânulos preparados foram postos em um moldador para a formação de comprimido (13 mm de diâmetro, na pressão de 1,5-2,0t por 20 s), para se obter 25 trociscos, cada um dos quais pesava 200 mg (33,3 mg de ibuprofeno, 33,3 mg de taurina).

8. EXEMPLO DE TRABALHO 8

3,0 g de ibuprofeno foi dissolvido em 4 ml de EtOH, e 3,0 g de beta-ciclodextrina foram amassados com 2 ml de água purificada no motor, respectivamente. A solução de ibuprofeno foi adicionada ao componente de beta-ciclodextrina em um motor. A composição resultante foi então bem amassada. Posteriormente, a composição foi seca à temperatura ambiente de um dia para o outro, foi pulverizada por motor, foi peneirada com abertura de 0,5 mm, então foi misturada com 0,1 g de Mg-st(estearato de magnésio) por 10 segundos. Os grânulos preparados foram postos em um moldador para a formação de comprimido (13 mm de diâmetro, em pressão de 1,5-2,0t por 20 s), para se obter 60 trociscos, cada um dos quais pesava 80 mg (40 mg de

ibuprofeno, 40 mg de beta-ciclodextrina).

9. EXEMPLO DE TRABALHO 9 (COMO AMOSTRA COMPARATIVA)

1,0 g de ibuprofeno foi dissolvido em 2 ml de EtOH e então 1 ml de água purificada foi adicionado. A solução resultante foi adicionada a 4 g de D-sorbitol em um motor. A composição resultante foi então bem amassada. Posteriormente, a composição foi seca a 50-60°C de um dia para o outro, foi pulverizada por motor, foi peneirada com abertura de 0,5 mm, então foi misturada com 0,1 g de talco por 10 segundos. Os grânulos preparados foram postos em um moldador para a formação de comprimido (13 mm de diâmetro, na pressão de 1,5-2,0t por 20 s), para se obter 20 trociscos, cada um dos quais pesava 200 mg (40 mg de ibuprofeno).

10. EXEMPLO DE TESTE: EFICÁCIA PARA REDUZIR A SENSÇÃO IRRITANTE INACEITÁVEL DE IBUPROFENO

(Método) A sensação irritante desagradável de ibuprofeno é testada com membros do painel ("panelista") usando-se o trocisco de ibuprofeno preparado nos procedimentos dos exemplos de trabalho 1-9 como uma amostra de comparação.

(Resultado) Como mostrado na tabela 1, é confirmado que a sensação irritante desagradável de ibuprofeno é reduzida por adição dos seguintes ingredientes, l-mentol, WS-23, WS-3, ácido cítrico, ácido málico, ácido glutâmico, taurina e beta-ciclodextrina.

TABELA 1

Ingrediente/exemplo de trabalho Nº	Grau de irritação*				
	-2	-1	0	+1	+2
I-mentol/1		1	1		
WS-23/2		3			
WS-3/3			2		
Ácido cítrico/4		1	1		
Ácido málico/5		1	1		
Ácido glutâmico/6		2			
Taurina/7		2			
Beta-ciclodextrina/8	1				
Nenhum ingrediente/9 (amostra de comparação)					2

* +2: irritação forte, +1: irritação média, 0: uma irritação pequena, -1: irritação pequena, -2: nenhuma irritação

É observado que o trocisco de ibuprofeno objeto (5 mg e 10 mg) mostrou eficácia do alívio de dor com 8 voluntários, e 10 mg de trocisco mostrou melhor resultado do que 5 mg, similar aos resultados observados com uma outra formulação na Hei.4-26618.

Como demonstrado acima, uma formulação de dosagem sólida contendo ibuprofeno, tal como um trocisco, trocisco ou goma de mascar, que ulteriormente inclui os ingredientes listados acima, pode aliviar a inflamação ou dor na laringofaringe por sua ação direta na membrana da mucosa oral e na membrana de mucosa da faringe. O teor de ibuprofeno por unidade é mais baixo do que aquele das preparações orais de OTC e a preparação é segura com nenhuma reação adversa é confirmada.

11. EXEMPLO DE TESTE: EFICÁCIA DE TROCISCO DE IBUPROFENO PARA ALIVIAR GARGANTA INFLAMADA, BEM COMO PARA MASCARAMENTO DE SENSACÃO IRRITANTE

(Método) A eficácia para aliviar garganta inflamada foi avaliada com voluntários usando-se trocisco de ibuprofeno preparados como se segue:

1,0 g de ibuprofeno foi dissolvido em 2 ml de EtOH, e 1,0 g de beta-ciclodextrina foi amassado com 0,5 ml de água purificada no motor, respectivamente. A solução de ibuprofeno foi adicionada ao componente de beta-ciclodextrina em um motor. A composição resultante foi então bem amassada. Posteriormente, a composição foi seca à temperatura ambiente de um dia para o outro, foi pulverizada por motor, foi peneirada abertura de 0,5 mm para produzir grânulos de Ibuprofeno/beta-ciclodextrina.

0,5 g de l-mentol foi dissolvido em 2 ml de EtOH, e 2,5 g de D-sorbitol foram amassados com 1 ml de água purificada no motor, respectivamente. A solução de l-mentol foi adicionada ao componente de D-sorbitol em um motor. A composição resultante foi então bem amassada. Posteriormente, a composição foi seca à temperatura ambiente de um dia para o outro, foi pulverizada por motor, foi peneirada abertura de 0,5 mm para produzir

grânulos de l-mentol/D-sorbitol.

- 5 Então, grânulos de ibuprofeno/beta-ciclodextrina e grânulos de l-mentol/D-sorbitol foram bem misturados em 0,1 g de Mg-st (estearato de magnésio) por 10 segundos. Os grânulos preparados foram postos em um moldador para a formação de comprimido (13 mm de diâmetro, na pressão de 1,5-2,0 t por 20 s), para se obter 25 trociscos, cada um dos quais pesava 200 mg (40 mg de ibuprofeno, 40 mg de beta-ciclodextrina, 20 mg de l-mentol).

(Resultado)

- 10 Como mostrado na tabela 2, foi confirmado que os trociscos de ibuprofeno trabalharam bem para aliviar garganta inflamada, e sensação irritante de ibuprofeno foi reduzida por aplicações de formulações correntes.

TABELA 2

voluntário	idade	sexo	eficácia para garganta inflamada	sensação irritante*	observações
1	38	F	não testado	-2	Exemplo de trabalho 1 foi usado.
2	48	F	aperfeiçoado	-2	Ela consegue também limpar a passagem nasal. Mas ela preferiu sabor de hortelã-pimenta para l-mentol, uma vez que sabor de l-mentol era exatamente forte para ela.
3	36	F	aperfeiçoado	-2	Ela também preferiu sabor de hortelã-pimenta para l-mentol
4	27	F	aperfeiçoado	0	Ela não tinha mais garganta inflamada no dia seguinte.
5	27	F	não testado	-2	Hortelã-pimenta foi usado ao invés de l-mentol no exemplo de trabalho 10.
6	55	F	não testado	-1	Hortelã-pimenta foi usado ao invés de l-mentol no exemplo de trabalho 10.

voluntário	idade	sexo	eficácia para garganta inflamada	sensação irritante*	observações
7	56	M	não testado	-2	Hortelã-pimenta foi usado ao invés de l-mentol no exemplo de trabalho 10.
8	38	F	não testado	-1	Hortelã-pimenta foi usado ao invés de l-mentol no exemplo de trabalho 10.
9	60	F	aperfeiçoado	-2	-Hortelã-pimenta foi usado ao invés de l-mentol no exemplo de trabalho 10. - A quantidade de componente principal era diferente do exemplo 10 como se segue; 20 mg de ibuprofeno, 30 mg de beta-ciclodextrina, 10 mg de óleo de hortelã-pimenta.

+2: irritação forte, +1 : irritação média, 0: uma irritação pequena, -1 : irritação pequena, -2: nenhuma irritação

É evidente a partir dos resultados e discussão acima que a presente invenção provê importantes novas formulações de ibuprofeno orais que são organolepticamente aceitáveis e econômicas para produzir. Como tal, a presente invenção representa uma contribuição significativa na técnica. Embora a invenção exposta acima tenha sido descrita em alguns detalhes a título de ilustração e exemplo para as finalidades de claridade de entendimento, é prontamente evidente por aqueles de habilidade comum na técnica à luz dos ensinamentos dessa invenção que certas mudanças e modificações podem ser produzidas à mesma sem se afastar do espírito ou escopo das reivindicações anexas.

Correspondentemente, o precedente meramente ilustra os princípios da invenção. Será apreciado que aqueles versados na técnica serão capazes de planejar várias combinações que, embora não explicitamente descritas ou mostradas aqui, expressem os princípios da invenção e estejam incluídas dentro de seu espírito e escopo. Além do mais, pretende-se que todos os exemplos e linguagem condicional aqui auxiliem a leitura no enten-

dimento dos princípios da invenção e os conceitos contribuídos pelos inventores para a promoção da técnica, e devem ser interpretados como sendo sem limitação a tais condições e exemplos especificamente relatados. Além do mais, pretende-se que todas as afirmações aqui que relatam princípios, aspectos e concretizações da invenção bem como seus exemplos específicos, incluam tanto seus equivalentes estruturais quanto funcionais dos mesmos. Adicionalmente, pretende-se que tais equivalentes incluam tanto equivalente correntemente conhecidos quanto equivalente desenvolvidos no futuro, isto é, quaisquer elementos que desenvolveram a mesma função, independentemente da estrutura. Pretende-se que o escopo da presente invenção, portanto, não seja limitado às concretizações mostradas e descritas aqui. Certamente, o escopo e espírito da presente invenção são incorporados pelas reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação de dosagem oral sólida organolepticamente aceitável de ibuprofeno, a dita formulação compreendendo: ibuprofeno; e um componente de mascaramento; em que a dita formulação não inclui uma
5 ciclodextrina em uma quantidade que é duas ou mais vezes a quantidade de ibuprofeno na dita formulação.

2. Formulação de acordo com a reivindicação 1, em que o dito componente de mascaramento inclui um agente de resfriamento.

3. Formulação de acordo com a reivindicação 2, em que o dito
10 agente de resfriamento é escolhido de l-mentol, dl-mentol, WS-23 (N,2,3-trimetil-2-isopropil butamida), WS-3

(cicloexano carboxamida, N-etil-5-metil-2-(1-metiletila), óleo de hortelã-pimenta e óleo de hortelã.

4. Formulação de acordo com a reivindicação 1, em que o dito
15 componente de mascaramento inclui um ácido orgânico.

5. Formulação de acordo com a reivindicação 4, em que o dito ácido orgânico é escolhido de ácido asparagínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido glutâmico, ácido taurina tartárico e ácido succínico.

6. Formulação de acordo com a reivindicação 1, em que o dito
20 componente de mascaramento inclui uma ciclodextrina.

7. Formulação de acordo com a reivindicação 1, em que o dito componente de mascaramento inclui dois ou mais de um agente de resfriamento e um ácido orgânico.

8. Formulação de acordo com a reivindicação 7, em que o dito
25 componente de mascaramento inclui um agente de resfriamento, um ácido orgânico e uma ciclodextrina.

9. Formulação de acordo com a reivindicação 1, em que a dita formulação de dosagem sólida é um trocisco losango, trocisco, comprimido, gargarejo, spray ou goma de mascar.

30 10. Formulação de dosagem oral sólida organolepticamente aceitável de ibuprofeno, a dita formulação compreendendo:

(a) ibuprofeno; e

(b) um componente de mascaramento compreendendo pelo menos um de:

(i) um agente de resfriamento; e

(ii) um ácido orgânico; em que a dita formulação não inclui uma
5 ciclodextrina em uma quantidade que é duas ou mais vezes a quantidade de
ibuprofeno na dita formulação.

11. Formulação de acordo com a reivindicação 10, em que o dito
componente de mascaramento inclui tanto o dito agente de resfriamento
quanto o dito ácido orgânico.

10 12. Formulação de acordo com a reivindicação 10, em que a dita
formulação inclui uma ciclodextrina.

13. Formulação de acordo com a reivindicação 10, em que o dito
agente de resfriamento é escolhido de l-mentol, dl-mentol, WS-23 and WS-3,
óleo de hortelã-pimenta e óleo de hortelã.

15 14. Formulação de acordo com a reivindicação 10, em que o dito
ácido orgânico é escolhido de ácido asparagínico, ácido cítrico, ácido málico,
ácido glutâmico, ácido taurina tartárico e ácido succínico.

15 15. Formulação de acordo com a reivindicação 10, em que a dita
formulação de dosagem sólida é um losango, pastilha, comprimido ou goma
20 de mascar.

16. Método de administração oral de ibuprofeno a um indivíduo
que necessita do mesmo, o dito método compreendendo; administração de
uma formulação como definida na reivindicação 1 ao dito indivíduo.

25 17. Método de acordo com a reivindicação 16, em que o dito mé-
todo é um método de tratamento do dito indivíduo para garganta inflamada
ou voz rouca.

18. Processo para produção de uma formulação de dosagem
oral sólida não irritante de ibuprofeno, o dito processo compreendendo a:

30 (a) produção de uma composição intermediária compreendendo:
ibuprofeno; e um componente de mascaramento; em que a dita composição
intermediária não inclui uma ciclodextrina em uma quantidade que é duas ou
mais vezes a quantidade de ibuprofeno na dita formulação; e

(b) preparação de uma formulação de dosagem oral sólida a partir da dita composição intermediária.

19. Processo de acordo com a reivindicação 18, em que o dito componente de mascaramento inclui pelo menos um de um agente de resfriamento e um ácido orgânico.

20. Processo de acordo com a reivindicação 18, em que a dita formulação de dosagem sólida é um losango, trocisco, comprimido ou goma de mascar.

21. Estojo compreendendo uma formulação de dosagem oral sólida organolepticamente aceitável de ibuprofeno.

22. Estojo de acordo com a reivindicação 21, em que a dita formulação de dosagem sólida é um losango, trocisco, comprimido ou goma de mascar.

RESUMO

Patente de Invenção: **"FORMULAÇÕES DE DOSAGEM ORAL DE IBUPROFENO ORGANOLEPTICAMENTE ACEITÁVEIS, MÉTODOS DE PRODUÇÃO E USO DAS MESMAS"**.

- 5 São providos formulações de dosagem oral sólida organolepticamente aceitáveis de ibuprofeno, e métodos de mascaramento e uso das mesmas. Uma característica das formulações objeto é que elas incluem ibuprofeno e um componente de mascaramento. Em certas concretizações, o componente de mascaramento inclui um ou mais agente de resfriamento,
- 10 um ácido orgânico e uma ciclodextrina. A presente invenção encontra uso em uma variedade de aplicações.