



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

(11) PI 0417809-2 B1

(22) Data do Depósito: 16/12/2004

(45) Data de Concessão: 25/09/2018



(54) Título: FORMA DE DOSAGEM ORAL FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: A61K 9/08

(30) Prioridade Unionista: 19/12/2003 IT MI2003A002523

(73) Titular(es): AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A.

(72) Inventor(es): LEONARDO MARCHITTO; FRANCESCA MARIOTTI; LORELLA RAGNI

(85) Data do Início da Fase Nacional: 19/06/2006

“FORMA DE DOSAGEM ORAL FARMACÊUTICA”

A presente invenção refere-se a uma forma de dosagem oral farmacêutica que compreende uma droga antiinflamatória não esteroideal (NSAID) e que tem boa palatabilidade.

5 Mais particularmente, a presente invenção refere-se a uma forma de dosagem oral que compreende

- uma NSAID selecionada do grupo que compreende ibuprofeno, naproxeno e flurbiprofeno,
- trometamina e
- 10 - um composto selecionado do grupo que compreende glicina, vitamina B6 e misturas das mesmas.

No presente relatório descritivo e nas reivindicações, tanto os termos “NSAID” como “droga antiinflamatória não esteroideal” significam ibuprofeno, naproxeno e flurbiprofeno como misturas de racemato ou como
15 formas de enantiômero puras ou enriquecidas assim como sais farmaceuticamente aceitáveis.

É sabido que algumas drogas não esteroideais antiinflamatórias (NSAIDs), tal como ibuprofeno, têm um “efeito chemesthetic” (efeito irritante) sobre a cavidade oral, garganta e faringe (Breslin e outros,
20 “Ibuprofeno as a chemesthetic stimulus: evidence of a novel mechanism of throat irritation”, Chem. Sens. 26: 55-65, 2001).

Isto torna irritantes e desagradáveis as formas de dosagem farmacêuticas para uso oral que contêm ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno ou enantiômeros e/ou sais dos mesmos, quando tais formas farmacêuticas são,
25 por exemplo, tabletes que podem ser parcialmente engolidos ou mascarados, tabletes orossolúveis granulados e pós a serem suspensos ou dissolvidos antes da administração, enxaguatórios, sprays, gotas contra a tosse, pastilhas, xaropes, gotas, géis orais e similares.

No presente relatório descritivo e nas reivindicações, o termo

“uso oral” abrange ambos os sistemas de administração oral e tópico oral e o termo “forma oral” significa uma forma de dosagem farmacêutica para uso oral.

Foram realizadas muitas investigações até agora para melhorar a tolerabilidade do paciente em relação a formas orais à base de ibuprofeno, naproxeno e flurbiprofeno.

No entanto, os ingredientes que se descobriu serem capazes de reduzir o estímulo irritante sobre a cavidade oral, garganta e faringe também foram descobertos que fornecem as propriedades de sabor de formas orais, tais como gosto amargo, salgado e de lixívia, que resultaram como sendo inaceitáveis.

Portanto, há ainda uma grande necessidade de ingredientes capazes não apenas de eliminar o estímulo irritante para a garganta, mas também de fornecer um gosto aceitável, isto é, boa palatabilidade, às formas orais baseadas em ibuprofeno, naproxeno e flurbiprofeno.

Surpreendentemente foi descoberto agora que este objetivo é alcançado quando um composto selecionado do grupo que consiste de glicina, vitamina B6 e misturas das mesmas é adicionado a uma forma oral que compreende trometamina e uma NSAID selecionada do grupo que compreende ibuprofeno, naproxeno e flurbiprofeno.

Portanto, em um primeiro aspecto a presente invenção refere-se a uma forma oral que compreende trometamina e uma NSAID selecionada do grupo que compreende ibuprofeno, naproxeno e flurbiprofeno, caracterizada pelo fato de que ela também compreende um composto selecionado do grupo que compreende glicina, vitamina B6 e misturas das mesmas.

Preferivelmente a quantidade de trometamina está na faixa de desde 0,2 até 50 partes em peso por 1 parte em peso de NSAID. Mais preferivelmente a quantidade de trometamina está na faixa de desde 1,4 até

2,5 partes em peso e, até mesmo mais preferivelmente desde 1,4 até 2,2 partes em peso por 1 parte em peso de NSAID.

Preferencialmente, a quantidade de glicina está na faixa de desde 0,01 até 20 partes em peso por 1 parte em peso de NSAID. Mais preferivelmente a quantidade de glicina está na faixa de desde 0,0125 até 10 partes em peso por 1 parte em peso de NSAID.

Por sua vez, também a quantidade de vitamina B6 está na faixa de desde 0,01 até 20 partes em peso, mais preferivelmente de desde 0,0125 até 10 partes em peso por 1 parte em peso de NSAID.

A tolerabilidade e a palatabilidade da forma oral da presente invenção foram investigadas *in vivo* nos seres humanos por meio de testes de comparação descritos aqui a seguir.

Os exemplos a seguir pretendem ilustrar ainda a invenção, sem, todavia, limitá-la de maneira alguma.

EXEMPLO DE COMPARAÇÃO 1

Solução A

Ingredientes	Quantidade (g)
Ibuprofeno de sódio	0,400
Água desmineralizada	qs 100 ml

pH 7,0-7,5

EXEMPLO DE COMPARAÇÃO 2

Solução B

Ingredientes	Quantidade (g)
Flurbiprofeno de sódio	0,250
Água desmineralizada	qs 100 ml

pH 7,0-7,5

EXEMPLO DE COMPARAÇÃO 3

Solução C

Ingredientes	Quantidade (g)
Naproxeno de sódio	0,220
Água desmineralizada	qs 100 ml

EXEMPLO DE COMPARAÇÃO 4

Solução D

Ingredientes	Quantidade (g)
Ibuprofeno de sódio	0,400
Trometamina	0,600
Água desmineralizada	qs 100 ml

EXEMPLO DE COMPARAÇÃO 5

Solução E

Ingredientes	Quantidade (g)
Flurbiprofeno de sódio	0,250
Trometamina	0,500
Água desmineralizada	qs 100 ml

EXEMPLO DE COMPARAÇÃO 6

5

Solução F

Ingredientes	Quantidade (g)
Naproxeno de sódio	0,220
Trometamina	0,400
Água desmineralizada	qs 100 ml

EXEMPLO DA INVENÇÃO 1

Solução G

Ingredientes	Quantidade (g)
Ibuprofeno	0,400
Trometamina	0,600
Glicina	0,200
Água desmineralizada	qs 100 ml

EXEMPLO DA INVENÇÃO 2

Solução H

Ingredientes	Quantidade (g)
Flurbiprofeno	0,250
Trometamina	0,500
Glicina	0,010
Água desmineralizada	qs 100 ml

10

EXEMPLO DA INVENÇÃO 3

Solução I

Ingredientes	Quantidade (g)
Naproxeno de sódio	0,220
Trometamina	0,400
Glicina	0,145
Água desmineralizada	qs 100 ml

EXEMPLO DA INVENÇÃO 4

Granulado solúvel em água (L)

Ingredientes	Quantidade (g)
Ibuprofeno 80 BP	0,400
Sacarina de sódio	0,030
Trometamina	0,600
Flavorizante de limão Givaudan 96833-51	0,100
Acesulflame K	0,030
Vitamina B6	0,150
Açúcar para formação de tabletes	3,000
Monopalmitato de sacarose	0,020

EXEMPLO DA INVENÇÃO 5

Spray oral (M)

Ingredientes	Quantidade (g)
Flurbiprofeno	0,250
Glicerol FU IX	10,000
Álcool etílico a 95°	10,000
Sorbitol 70	7,00
Sacarina de sódio	0,150
Trometamina	0,500
Benzoato de sódio	0,150
Tween 20	1,000
Sabor menta refrescante	0,195
Patente azul	0,0006
Glicina	0,010
Água desmineralizada	qs 100 ml

EXEMPLO DA INVENÇÃO 6

Granulado solúvel em água (N)

Ingredientes	Quantidade (g)
Naproxeno de sódio	0,220
Sacarina de sódio	0,032
Flavorizante de hortelã pimenta Givaudan	0,093
Acesulflame K	0,030
Maltitol	1,500
Glicina	0,145
Sacarose	1,500
Trometamina	0,400

5

TESTE DE PALATABILIDADE

O conjunto de indivíduos para o teste de palatabilidade (mascaração de sabor) das formas orais sob avaliação foi selecionado de modo apropriado porque a irritação das mucosas orais pelas NSAIDs apresenta grande variabilidade individual. Evidentemente, enquanto para alguns indivíduos a irritação pode ser “ligeiramente notável”, outros definem a mesma como “forte” ou “muito forte” (Reslin e outros, “Ibuprofeno as a

10

chemesthetic stimulus: evidence of a novel mechanism of throat irritation”, Chem. Sens. 26: 55-65, 2001).

Houve portanto indivíduos selecionados que provaram ser claramente sensíveis à ação irritante das NSAIDs no teste divulgado aqui a seguir.

As soluções A a C foram administradas a 40 indivíduos entre 20 e 40 anos de idade e foram fornecidas indicações para definir corretamente o estímulo irritante percebido, como a seguir

Estímulo	Descrição
Queima	Sensação gerada por abrasão da pele ou por exposição a alta temperatura ou à ação irritante de álcool
Picada	Breve sensação produzida como de uma picada de inseto ou de espinhos
Irritação	Sensação similar àquela causada pela ação de pequenas agulhas penetrantes
Entorpecimento	Sensação difusa similar àquela do início da ação de um anestésico (não uma ausência de sensação)

Além disso, aos 40 indivíduos foram dadas instruções em relação aos seguintes procedimentos de operação:

- como definir a sensação percebida de acordo com a terminologia definida na tabela anterior,
- como realizar as operações de enxágüe, deglutição e borrifação das preparações e também como reconhecer a sensação básica causada pelas preparações isentas de princípio ativo.

A cada um dos 40 indivíduos foi pedido que seguissem o procedimento padronizado aqui a seguir quando se empreendem as preparações:

- sorver 10 ml de água desmineralizada, mantê-los na boca durante 10 segundos e então engoli-los,
- sorver 10 ml de Solução , mantê-los na boca durante 10 segundos e então engoli-los.

A seguir, a cada um dos 40 indivíduos foi pedido que avaliassem a intensidade da irritação na cavidade oral e o sabor percebido nos

tempos 0 a 30 segundos, 1 minuto e 5 minutos depois da administração e foram atribuídos 3 pontos àqueles que definiram a sensação como “forte”, 2 pontos àqueles que definiram a sensação como “moderada”, 1 ponto àqueles que definiram a sensação como “branda” e 0 ponto àqueles que definiram a
5 preparação de como não tendo sensação.

Foram selecionados apenas os 18 indivíduos que receberam mais do que 40 pontos e que portanto tinham maior sensibilidade de percepção das sensações desagradáveis geradas pelas NSAIDs.

Foi pedido a estes 18 indivíduos que avaliassem a
10 palatabilidade das soluções D a F assim como as soluções aquosas dos granulados L e N e o spray oral M.

O procedimento seguido e os pontos atribuídos foram como para aqueles descritos acima, exceto que, no caso do spray, os pacientes borrifaram na boca duas baforadas de 200 µl e então engoliram o spray
15 borrifado, ao passo que no caso do granulado, a cada paciente foi administrado o conteúdo (peso médio = 4,33 g) de um sachê dissolvido em 100 ml de água e agitado durante 30 segundos.

Além disso, os tempos de avaliação foram mais longos, pois foi pedido aos 18 indivíduos que avaliassem a intensidade da irritação na boca
20 e o sabor percebido no tempo 0, a 30 segundos, 1 minuto, 2 minutos, 3 minutos, 5 minutos, 10 minutos e 15 minutos depois da administração.

A soma das avaliações (0 – 15 minutos) para, respectivamente, a queima, a picada, a irritação e o entorpecimento etc; foi calculada para cada indivíduo, juntamente com a soma das avaliações (0 – 15 minutos) para todas
25 as sensações. Estes parâmetros foram analisados pelo método de “classificação assinalada” de Wilkson para comparar as soluções e as formas orais que contêm o mesmo ingrediente ativo. Os escores finais são apresentados na Tabela a seguir.

TABELA

Composição	Ingrediente Ativo	Escore
Solução A	Ibuprofeno	21
Solução D	“	16
Solução G	“	11
Granulado L	“	8
Solução B	Flurbiprofeno	15
Solução E	“	12
Solução H	“	9
Spray Oral M	“	6
Solução C	Naproxeno	20
Solução F	“	17
Solução I	“	10
Granulado N	“	7

A avaliação das composições que contêm ibuprofeno demonstrou que a Solução G e a solução de Granulado L da invenção eram menos irritantes e desagradáveis e que tinham uma melhor palatabilidade do que as Soluções A e D de comparação, não apenas para cada sensação individual considerada, porém também para a soma das avaliações obtidas para todas as sensações.

A avaliação das composições que contêm flurbiprofeno demonstrou que a Solução H e o spray oral M da invenção eram menos irritantes e desagradáveis e que tinham uma melhor palatabilidade do que as Soluções B e E, não apenas para cada sensação individual considerada, porém também para a soma das avaliações obtidas para todas as sensações.

A avaliação das composições que contêm naproxeno demonstrou que a Solução I e a solução de Granulado N da invenção eram menos irritantes e desagradáveis e que tinham uma melhor palatabilidade do que as Soluções C e F de comparação, não apenas para cada sensação individual considerada, porém também para a soma das avaliações obtidas para todas as sensações.

REIVINDICAÇÕES

1. Forma de dosagem oral farmacêutica que compreende trometamina e uma droga anti-inflamatória não esteroidal selecionada do grupo que consiste em ibuprofeno e flurbiprofeno, caracterizada pelo fato
5 de que ela também compreende desde 0,04 até 0,66 partes em peso de glicina por uma parte em peso de droga anti-inflamatória não esteroidal, em que a quantidade de trometamina é desde 1,4 até 2,2 partes em peso de trometamina por uma parte em peso de droga anti-inflamatória não esteroidal.

2. Forma de dosagem oral farmacêutica de acordo com a
10 reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que ela é um granulado solúvel em água.

3. Forma de dosagem oral farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que ela é um spray.

RESUMO**“FORMA DE DOSAGEM ORAL FARMACÊUTICA”**

5 Forma de dosagem oral farmacêutica que compreende
trometamina e uma NSAID selecionada do grupo que compreende
ibuprofeno, naproxeno e flurbiprofeno, caracterizada pelo fato de que ela
também compreende um composto selecionado do grupo que compreende
glicina, vitamina B6 e misturas das mesmas.