



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

(21) **PI 0713054-6 A2**

(22) Data de Depósito: 26/06/2007
(43) Data da Publicação: 17/04/2012
(RPI 2154)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/48
A61K 31/19
A61K 9/107

(54) **Título:** CÁPSULAS SÓLIDAS ENCHIDAS COM
LÍQUIDO CONTENDO IBUPROFENO

(30) **Prioridade Unionista:** 30/06/2006 US 60/806,315

(73) **Titular(es):** Mcneil-PPC, Inc.

(72) **Inventor(es):** Anil Kane, Chandir Ramani, David W. Wynn,
Dawn Denise Downey, Lester David Fulper, Tak Kau Uri Law, Xiao Pin
Jin

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007072075 de
26/06/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/005742de
10/01/2008

(57) **Resumo:** CÁPSULAS SÓLIDAS ENCHIDAS COM LÍQUIDO
CONTENDO IBUPROFENO. A presente invenção refere-se a soluções
farmaceuticamente aceitáveis contendo ibuprofeno para o enchimento
de cápsulas sólidas.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**CÁPSULAS SÓLIDAS ENCHIDAS COM LÍQUIDO CONTENDO IBUPROFENO**".

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se a soluções farmaceuticamente aceitáveis para o preenchimento de cápsulas sólidas, cápsulas sólidas contendo estas soluções, e um processo para a preparação destas cápsulas sólidas.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

10 Ácido Ibuprofeno (2-(4-isobutilfenil)propionico é um fármaco que possui propriedades anti-inflamatórias e analgésicas. É utilizado para o tratamento da artrite reumatóide ou outras doenças inflamatórias das articulações, reumatismo de tecidos moles e gota.

15 O ibuprofeno, embora seja solúvel em alguns solventes fisiologicamente compatíveis, imediatamente será precipitado após a adição de pequenas quantidades de água, ou quando a solução for introduzida em um meio aquoso com um pH baixo tal como, por exemplo, um suco gástrico artificial. Quando uma tal solução, após a administração oral, entra no estômago, o ibuprofeno precipita de modo que ele seja impedido de uma rápida reabsorção.

20 Durante a maior parte do século 20, cápsulas de gelatina sólidas eram uma forma de dosagem popular de prescrição e medicamentos de venda livre ao balcão (OTC). As cápsulas são compartimentos de estrutura sólida produzidos de duas partes iguais, incluindo um corpo e uma tampa, em que a tampa parcial e firmemente se sobre com o corpo para anexar nele
25 um ingrediente medicamentoso dosável. O ingrediente dosável incluído é na maioria das vezes uma forma não sólida em pó, líquida, pastosa ou similar. As cápsulas têm a vantagem adicional de permitir que o pó esteja em uma forma não comprimida, uma vez que determinados ingredientes ativos não podem ser facilmente comprimidos em uma forma de comprimido, e dissolver
30 facilmente em fluidos gástricos.

Geralmente, as cápsulas de estrutura sólida vazias são produzidas por um processo convencional de moldagem por imersão tal como aque-

le que está descrito na página 182 da "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th ed.", (1999) by Howard C. Ansel, Loyd V. Allen Jr., and Nicholas G. Popovich, publicado por Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Md. Os consumidores constataram que essas cápsulas são este-
5 ticamente agradáveis, fáceis de engolir e mascaram o sabor do fármaco do fármaco nelas contidas. Além disso, os corpos e tampas de tais cápsulas são muitas vezes produzidos em diferentes cores, resultando em um produto de cápsula bicolorido tendo apelo estético reforçado, bem como identificação melhorada do produto e marca de reconhecimento pelos consumidores. Mui-
10 tos pacientes preferiram cápsulas sobre os tabletes revestidos ou não revestidos, levando os fabricantes farmacêuticos ao mercado de certos produtos na forma de cápsula, mesmo quando eles estavam também disponíveis em forma de comprimido.

Vários materiais são conhecidos por serem utilizados para formar a estrutura. A gelatina foi adotada como o principal material destas cápsulas, devido às suas excelentes características como um gelatinizador. A gelatina se dissolve sob alta concentração em água em uma temperatura elevada e rapidamente forma gel em condições de temperatura ambiente de cerca de 25 °C. A espessura da película produzida pela gelatina torna-se
20 uniforme. No entanto, a gelatina é uma das proteínas derivadas de animais; mais comumente dos ossos de animais bovinos; e pode ser vista como instável a partir de uma perspectiva química devido à sua tendência de reticular, o que pode atrasar a velocidade de dissolução, pode ser microbialmente instável e possui um risco de TSE. Como um resultado, vários materiais foram examinados como um substituto para a gelatina em cápsulas sólidas de
25 duas peças. Hidroxipropilmetil celulose (HPMC) ou hipromelose é usada como um material alternativo para a cápsula de duas peças. As cápsulas de HPMC foram desenvolvidas tanto para produtos farmacêuticos quanto suplementos dietéticos.

30 As cápsulas enchidas com líquido podem ser fabricadas em formas sólidas e macias, e levam em conta os ingredientes ativos a serem solubilizados ou colocados em suspensão em um meio líquido dentro da cápsula.

sula cheia. As cápsulas enchidas com líquido são vistas pelos consumidores em muitos exemplos como superiores em características de dissolução às cápsulas enchidas com pó. Quando os ingredientes ativos forem pré-solubilizados no preenchimento de uma cápsula enchida com líquido, o ativo não pode requerer outra dissolução em um meio líquido gástrico, ou pode levar em conta o esvaziamento mais rápido do ativo do estômago até o duodeno e intestino delgado, onde o fármaco é absorvido. Portanto, certos ingredientes ativos levam em conta a biodisponibilidade mais rápida quando na forma de cápsula enchida com líquida.

As cápsulas sólidas enchidas com líquido (LFHC) estão atualmente sendo utilizadas com moléculas de baixa solubilidade, moléculas de alta potência, moléculas suscetíveis à oxidação, moléculas que apresentam pontos de fusão baixos, e moléculas que requerem formulações de liberação controlada/sustentada. Uma vantagem adicional de cápsulas sólidas enchidas com líquido sobre as cápsulas macias enchidas com líquido é que existe uma barreira mais forte contra a capacidade de adulteração.

É um objetivo da presente invenção fornecer uma solução transparente farmacologicamente aceitável para o enchimento de cápsulas de gelatina sólidas, preferivelmente transparentes, que superam as desvantagens acima da técnica anterior. As cápsulas enchidas devem ser utilizáveis como medicamentos que podem ser facilmente tomados e que podem conter concentrações elevadas de ibuprofeno em um portador, que são simples de se preparar e que rapidamente apresentarão uma alta atividade. As soluções para o enchimento de cápsulas de gelatina sólidas devem apresentar uma maior estabilidade e biodisponibilidade de ibuprofeno.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Uma solução farmacologicamente aceitável para o enchimento de uma cápsula sólida compreendendo, consistindo em e/ou consistindo essencialmente de, com base no peso total da solução:

- (a) de cerca de 45 a cerca de 75 %, em peso de ibuprofeno,
- (b) de cerca de 3 a cerca de 5 % em peso de um agente de alquilização, e

(c) de cerca de 30 a cerca de 46 % em peso de um solvente selecionado do grupo consistindo em um óleo vegetal, uma glicerídeo poliglicolizado, uma combinação de polietileno glicol e um estearato de polioxietileno, e suas combinações,

5 em que a razão molar entre o agente de alquilização e ibuprofeno é de cerca de 1: a cerca de 1.

Uma solução farmacêuticamente aceitável para o enchimento de cápsulas sólidas, compreendendo, consistindo em e/ou consistindo essencialmente de, com base no peso total da solução:

10 (a) de cerca de 60 % em peso de ibuprofeno,
 (b) de cerca de 3 % em peso de hidróxido de potássio e
 (c) de cerca de 37 % em peso de uma combinação de polietileno glicol e um estearato de polioxietileno,
em que a razão molar entre o hidróxido de potássio e o ibuprofeno é de cerca de 1: a cerca de 1.

15

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Como aqui utilizado, "enchida com líquido", significa que a forma física global do enchimento é um líquido em temperatura ambiente. A expressão "enchida com líquido" destina-se a incluir soluções, suspensões ou misturas de líquidos e sólidos que possuem características totais de um líquido.

20

A presente invenção refere-se a uma forma de dosagem de cápsula farmacêutica enchida com líquido que inclui uma quantidade farmacêuticamente eficaz de ibuprofeno e um portador líquido não aquoso. A presente invenção também diz respeito a uma forma de dosagem de cápsula farmacêutica enchida com líquido que inclui uma quantidade farmacêuticamente eficaz de acetaminofeno e um portador líquido não aquoso.

25

Em particular, a presente invenção refere-se a uma forma de dosagem de cápsula sólida farmacêutica que é estável sob condições de estabilidade acelerada.

30

Exemplos de ingredientes ativos úteis na presente invenção incluem derivados de ácido propiônico, que é uma classe bem conhecida de

compostos analgésicos. Como aqui utilizado, os derivados de ácido propiônico são entendidos no sentido de incluir, mas não estão limitados a eles, ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, naproxeno sódico, flurbiprofeno, fenoprofeno, fembuprofeno, cetoprofeno, indoprofeno, pirprofeno, carprofeno, oxaprofeno, pranoprofeno, microprofeno, tioxaprofeno, suproprofeno, alminoprofeno, ácido tiaprofênico, fluprofeno e ácido buclórico. A fórmula estrutural é apresentada na Patente U.S. nº 4.923.898, aqui incorporada por referência. Os derivados de ácido propiônico, como aqui definidos são definidos como medicamentos anti-inflamatórios analgésicos/não esteróides farmacologicamente aceitáveis tendo um $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ livre ou um grupo de sal farmacologicamente aceitável, tal como: $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COO}^--\text{Na}^+$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}^--\text{Na}^+$, que são tipicamente ligados diretamente ou através de uma funcionalidade de carbonila a um sistema de anéis aromáticos.

Os derivados de ácido propiônico são tipicamente administrados em uma base diária, com a dose diária variando de cerca de 25 a cerca de 2000 miligramas, preferivelmente de cerca de 100 a cerca de 1600 miligramas e mais preferivelmente de cerca de 100 a cerca de 1200 miligramas. O ibuprofeno é tipicamente administrado em uma base diária, com uma dose diária variando de cerca de 50 a cerca de 2000 miligramas, preferivelmente de cerca de 100 a cerca de 1600 miligramas e mais preferivelmente de cerca de 200 a cerca de 1200 miligramas. Em uma forma de realização desta invenção cada cápsula enchida com líquido de estrutura sólida individual contém cerca de 50 a cerca de 400 miligramas ou cerca de 100 miligramas a cerca de 200 mg de ibuprofeno.

O ibuprofeno é um derivado de ácido propiônico anti-inflamatório não esteroide bem conhecido. O ibuprofeno é quimicamente conhecido como ácido 2-(4-isobutilfenil)-propiônico. Como aqui usado, o ibuprofeno é entendido por incluir ácido 2-(4-isobutilfenil)propiônico, assim como os sais farmacologicamente aceitáveis. Os sais de ibuprofeno adequados incluem arginina, lisina, histidina, assim como outros sais descritos nas Patentes U.S. nºs 4.279.926, 4.873.231, 5.424.075 e 5.510.385, cujos conteúdos são incor-

porados por referência.

A quantidade de ibuprofeno utilizada na presente invenção é uma quantidade farmacologicamente eficaz. Esta quantidade pode ser de cerca de 45 a cerca de 75 % em peso, preferivelmente de cerca de 50 a cerca de 65 % em peso, mais preferivelmente de cerca de 60 % em peso, em relação ao peso total da solução de enchimento líquida da cápsula sólida.

Outros agentes ativos que podem ser úteis na presente invenção incluem pseudoefedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, maleato de clorfeniramina, clofedanol, dextrometorfano, difenidramina, famotidina, loperamida, ranitidina, cimetidina, astemizol, terfenadina, fexofenadina, cetirizina, suas misturas e sais farmacologicamente aceitáveis destes.

Exemplos de portadores ou veículos não-aquosos, por exemplo, solventes, incluem

- a classe química de óleos vegetais, triglicerídeos de óleo vegetal e triacilgliceróis, especificamente, por exemplo, óleo de milho;
- a classe química de glicerídeos poliglicolizados, especificamente, por exemplo, lauril macrogol 32-glicerídeos e esteroil macrogol 32-glicerídeos, tais como aqueles vendidos sob a marca comercial Gelucire® 44/14 e Gelucire® 50/13 disponíveis da Gattefosse Corporation; além disso, a classe química de ésteres de glicerol de ácidos graxos tais como aqueles vendidos sob a marca comercial Gelucire® 33/01, Gelucire® 39/01 e Gelucire® 43/01 disponíveis da Gattefosse Corporation, e suas misturas;
- a classe química de óleos neutros e triglicerídeos, especificamente, por exemplo, triglicerídeos de cadeia média, óleo de coco fracionado, triglicerídeos caprílicos e cápricos tais como aqueles vendidos sob a marca comercial Miglyol® 812 disponível da Condea Vista Corporation, e suas misturas;
- a classe química de polietileno glicol e estearatos de polioxietileno, especificamente, por exemplo, polietileno glicol 15 hidroxistearato tal como é vendida sob a marca comercial Solutol® HS 15 disponível da BASF Corporation, e suas misturas;
- a classe química purificada de lecitina vegetal, de soja e gema de ovo purificada, especificamente, por exemplo, fosfatidil colina e 1,2-diacil-sn-glicero-

- 3-fosforil colina tal como aqueles vendidos sob a marca comercial Phospholipon® 90 G disponível da American Lecithin Company, e suas misturas;
- a classe química de lecitina combinada em propileno glicol, especificamente, por exemplo, misturas padronizadas de fosfatidilcolina, propileno glicol, mono- e diglicerídeos, etanol, ácidos graxos de soja e palmitato de ascorbilo, tais como aqueles vendidos sob a marca comercial de Phosal® 50 PG disponível da American Lecithin Corporation;
 - a classe química de capril-caproil macrogol-8-glicerídeo e caprilo caproil macrogol-8 glicerídeos tais como aqueles vendidos sob a marca comercial Labrasol® disponível da Gattefosse Corporation e suas misturas;
 - a classe química de óleo de rícino hidrogenado polietoxilado, especificamente, por exemplo, glicerol-polietileno glicol oxiestearato tal como aqueles vendidos sob a marca comercial Cremophor® RH 40 e Cremophor® EL disponíveis da BASF Corporation, e suas misturas;
 - agentes de alcalinização incluindo hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de magnésio, hidróxido de cálcio, acetato de potássio, acetato de sódio, acetato de magnésio, carbonato de cálcio, óxido de cálcio, fosfato de cálcio, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, fosfatos de magnésio, carbonato de hidróxido de magnésio, silicato de magnésio alumínio, magaldrato, bentonita, zeólitos, silicatos de magnésio, hidrotalcita, carbonato de diidroxialumínio sódio, hidróxido de amônio, bicarbonato de amônio, carbonato de amônio, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, bicarbonato de sódio, bicarbonato de potássio, hidróxido de magnésio, hidróxido de alumínio, fosfatos de magnésio, ácido tetrasssódio etilenodiaminotetracético e seus hidratos e misturas destes; e
 - misturas ou combinações de qualquer um dos acima.

O agente de alcalinização utilizado na presente invenção é uma quantidade de cerca de 3 a cerca de 7 % em peso, preferivelmente de cerca de 4 % a cerca de 6 % em peso, mais preferivelmente de cerca de 5,5 % em peso em relação ao peso total da solução.

O hidróxido alcalino mais preferido de acordo com a invenção é o hidróxido de potássio (KOH).

Em uma forma de realização preferida da invenção o agente de alcalinização é usado em uma quantidade de cerca de 0,8 mol a cerca de 1,2 mol por cerca de 1 mol de ibuprofeno, mais preferivelmente de cerca de 1 mol de agente de alcalinização para cerca de 1 mol de ibuprofeno.

5 Em um aspecto a presente invenção fornece uma cápsula de gelatina sólida contendo ibuprofeno contendo a solução anteriormente mencionada compreendendo uma quantidade farmacologicamente eficaz de ibuprofeno, uma quantidade eficaz de um agente de alcalinização e, opcionalmente, água e/ou outros ingredientes.

10 Se a água for adicionada à solução, é adicionada em uma quantidade que é menor do que cerca de 4 % em peso, de cerca de 1,5 a cerca de 3 % em peso, em relação ao peso total da solução. Em uma forma de realização a cápsula cheia de solução é substancialmente livre de água, que como aqui usada, é definida como menos do que cerca de 4 % em peso de
15 água.

 A cápsula sólida é um sistema compreendido da formulação de solução contendo ibuprofeno, da estrutura utilizada para encapsular a solução contendo ibuprofeno e de uma faixa opcional que sela a costura em torno da cápsula sólida. Como tal, não é apenas a formulação de ibuprofeno
20 enchida crítica para produzir as características desejadas de biodisponibilidade, mas a formulação de gelatina e a formulação de faixa de divisão também são críticas quando devem ser compatíveis com a formulação de ibuprofeno. As interações potenciais de abastecimento-estrutura podem resultar em instabilidade física e química da cápsula. Consequentemente, a formulação
25 utilizada para formar a cápsula para a forma de dosagem de ibuprofeno também é importante para a presente invenção.

 Por conseguinte, a presente invenção utiliza uma cápsula sólida que proporciona estabilidade física e química para a solução contendo ibuprofeno da presente invenção.

30 As formulações de cápsula também podem incluir outros aditivos adequados tais como conservantes e/ou agentes colorantes que são utilizados para estabilizar a cápsula e/ou transmitir uma característica específica

tal como cor ou aparência à cápsula. A cápsula pode conter também flavorizantes, apelos sensoriais, fragrâncias, acidulantes tais como ácido cítrico, fumárico ou málico; agentes de frescor tais como mentol ou refrigerantes não voláteis tais como, mas não limitados a eles, Cooler #2, comercialmente disponível da International Flavors and Fragrances; e adoçantes tais como, mas não limitados a eles, sucralose, aspartame, sacarina, acessulfame potássio e sais e derivados relacionados destes.

Em uma forma de realização particular uma cápsula de gelatina sólida pode ser diferenciada de uma cápsula de gelatina macia mediante a determinação do valor de alongamento na ruptura do material da cápsula. Em uma forma de realização, enquanto um material de cápsula enchida com líquido de gelatina macia possui um valor de alongamento na ruptura de pelo menos cerca de 50 %, uma material de cápsula enchida com líquido de gelatina sólida possui um valor de alongamento na ruptura entre cerca de 1 % e cerca de 40 %, quando as amostras de película de cada camada forem independentemente testadas de acordo com o descrito na American Society for Testing Materials (ASTM) D882 test measurement. De acordo com este método de teste, uma amostra de película é fundida e cortada ou impressa usando um molde ASTM D1708 Stamp, depois inserida em uma prensa tal como a Punch Press Model B Nº 8463 como produzida pela Naef Corporation. A amostra de película é depois colocada entre duas pinças sobre um analisador de textura, tal como o modelo TA-XT2i (HR), disponível da Texture Technologies Corporation, que alonga a película a partir das duas extremidades e determina o valor percentual na ruptura.

Em uma outra forma de realização uma cápsula enchida com líquido de gelatina macia pode ser deformada após compressão de pelo menos 2 % do diâmetro do eixo mais curto da cápsula sem ruptura, enquanto uma cápsula enchida com líquido de gelatina sólida não pode ser deformada mais que cerca de 0,5 % por cento do diâmetro do eixo mais curto sem ruptura.

As cápsulas sólidas cheias de líquido podem ser produzidas por qualquer método conhecido na técnica. Por exemplo, um Liqfil Super 40 que

enche pós, grânulos, glóbulos, pastas, óleos e líquidos em velocidades de 40.000 cápsulas por hora, e incorpora um sistema de purga de ar quente para evitar vazamentos e bolhas, juntamente com uma torre de esfriamento acrescentada para proteger as cápsulas, pode ser utilizado. Máquinas que
5 combinam operações de enchimento e selagem são uma evolução recente para as cápsulas. Máquinas de escala de laboratório que enche e sela líquidos em cápsulas de duas peças em velocidades de até 3000 cápsulas por hora são disponíveis. Uma máquina de escala de produção Capsugel's (Greenwood, SC) Liquid Encapsulation Microspray Sealing (LEMS) sela até
10 30.000 cápsulas por hora.

Vários métodos podem ser utilizados para selar as cápsulas de gelatina sólidas de acordo com a invenção.

A vedação das cápsulas de gelatina sólidas é bem conhecida na técnica. As cápsulas são em primeiro lugar retificadas e depois passadas
15 uma ou duas vezes por uma roda que gira em um banho de gelatina. Uma quantidade de gelatina é apanhada pela roda serrilhada e aplicada à junção da tampa e do corpo. As cápsulas permanecem nos transportadores individuais para a secagem. A faixa de vedação pode ser preparada de gelatina ou de outros polímeros de formação de película hidrossolúveis tais como,
20 mas não limitados a eles, hipromelose; hidroxipropilcelulose; polivinil pirrolidona, goma gelana, celulose microcristalina, caragenina; álcool polivinílico, polietileno glicol e copolímeros relacionados.

De acordo com a invenção a selagem da cápsula de gelatina sólida é preferida a qual se baseia na redução do ponto de fusão da gelatina
25 mediante a aplicação de umidade na área entre o corpo e a tampa da cápsula.

Em uma forma de realização preferida da presente invenção um método é assim contemplado quando as cápsulas estão cheias e depois seladas mediante a pulverização de uma pequena quantidade de uma mistura
30 de água/etanol na interface tampa e corpo seguido pelo aquecimento para fundir as duas partes da cápsula entre si.

A Instrumentação para executar a encapsulação de acordo com

os métodos acima é comercialmente disponível.

Utilizando a solução da presente invenção, é possível preparar uma dose unitária de ibuprofeno em uma cápsula sólida de duas peças, em que a solução de enchimento contém uma quantidade terapeuticamente eficaz de ibuprofeno dissolvido interiormente. As doses administradas variam dependendo do agente farmacêutico ácido empregado, o modo de administração do tratamento desejado, o tamanho, idade e peso do paciente sendo tratado e similares.

EXEMPLOS

A invenção será agora ilustrada, mas não se destina a ser limitada, pelos seguintes exemplos. Nestes exemplos fica entendido que a não ser que de outra forma mencionada, todas as partes, porcentagens e relações são em peso.

Exemplo 1: Triagem do veículo de ibuprofeno

Inicialmente, pó de categoria da United States Pharmacopeia (USP) de ibuprofeno foi misturado na temperatura ambiente com excipientes individuais sendo considerado como mostrado na Tabela 1. O ibuprofeno com incremento foi adicionado e misturado até que um precipitado fosse observado. Nessa altura, a suspensão foi colocada sobre uma chapa quente para fundir no ibuprofeno e misturar para formar uma solução clara. Observações foram feitas diariamente para determinar se a mistura permaneceria uma solução ou precipitaria dentro de um período de aproximadamente 24 horas. Se o ibuprofeno permaneceu em solução no período de observação subsequente, mais ingrediente farmacêutico ativo (API) (neste exemplo, ibuprofeno) foi adicionado e a suspensão resultante foi reaquecida para formar uma solução. A Tabela 1 mostra a porcentagem máxima de API onde foi demonstrado que o API permaneceu em solução. A terceira coluna mostra que a porcentagem de API adicionada onde um precipitado se formou dentro de aproximadamente 24 horas após a mistura foi esfriada para a temperatura ambiente.

TABELA 1		
Excipiente	Porcentagem Max. Aprox. de API em Solução Testada	Porcentagem Aprox. de API que Resultou em Precipitado
Solutol HS 15	40	50
Hexileno Glicol	31	50
Cremophor RH40	29	35
Polyoxymers 124	27	30
PEG 400	23	33 *
Labrasol	22	33
Capmul PG8	22	32
Macol LA 4	22	32
Tween 80	21,5	27 *
Tween 20	21	26 *
Capryol 90	21	32
Propileno Glicol	17	28 *
Schercemol DIA	18	30
Captex 200P	15	27
Labrafac PG	15	27
Labrafil M 1944 CS	15	27
Labrafil M 2125 CS	15	27
Labrafac Hydro WL 1219	13	32
Miglyol 812	13	27
Myglyol 840	13	27
MYVACET 9-45V	13	23
Akomed E	13	20
Softigen 701	9	27 *
Plurol Oleique CC 497	9	27
Schercemol TN	9	23
Óleo de Milho	7	22
Óleo de Oliva	7	22

TABELA 1		
Excipiente	Porcentagem Max. Aprox. de API em Solução Testada	Porcentagem Aprox. de API que Resultou em Precipitado
Akomed R	7	13
Captex 355	7	15
Labrafac CC	7	15
Neobee M-5	7	13
Imwitor 988	3	27
Surfactol 365	2,5	27 *
Softisans 645	2,5	26
SPAN 80	2	25
Óleo de Rícino	Teste inicial precipitado	3
Imwitor 491	Teste inicial precipitado	2,5
Glicerina	Teste inicial precipitado	2,5

* Esta parece estar próxima ao ponto de saturação. Apenas alguns cristais observados nesta concentração de ibuprofeno.

Exemplo 2: Triagem de veículo de Ibuprofen Lisinato

- 5 Ibuprofeno lisinato foi submetido a triagem com relação a solubilidade em vários veículos. Solubilidade limitada foi observada; no entanto, estes estudos foram conduzidos principalmente nos sistemas anídricos. A solubilidade aumentada seria esperada em sistemas binários que incluem água e permitiriam o ajuste do pH. Ver resumo na Tabela 2.

TABELA 2		
Excipiente	Porcentagem Aproximada de sal de IBL adicionado em forma de pó em excipiente e aquecido	Comentários
PEG 400		Suspensão

TABELA 2		
Excipiente	Porcentagem Aproximada de sal de IBL adicionado	Comentários
Glicerina	2,2	Suspensão inicialmente, Se dissolve após vários dias.
Propileno glicol	2,4	Uma peça grande de IBL que não se dissolve, o resto é ainda a solução clara após aprox. 1 semana
Cremophor RH 40	2,1	Não se dissolve. Permanece em suspensão.
Polyoxamer 124	2,4	Não se dissolve. Permanece em suspensão.
Tween 80	2,4	Não se dissolve. Permanece em suspensão.
Tween 20	2,4	Não se dissolve. Permanece em suspensão.
Hexileno Glicol	2,4	Não se dissolve. Permanece em suspensão.
Labrasol	4,6	Não se dissolve. Permanece em suspensão.
Phosal 50 PG	2,5	A cor se torna mais escura e as peças de material não dissolvido permanecem no fundo do recipiente
PEG 400 saturado	3,2	Adicionado em um

TABELA 2		
Excipiente	Porcentagem Aproximada de sal de IBL adicionado	Comentários
com Ibuprofeno, 33 %		total de 2 gramas de água com IBL para conseguir dissolvê-lo. O precipitado começou a formar após aproximadamente 72 horas.
Propileno Glicol saturado com Ibuprofeno, 28 %	3,4	Dissolvido em solução. Adicionado mais 3,3 % após aprox. 24 horas e observado alguns cristais que precipitam no dia seguinte.
Tween 80 saturado com Ibuprofeno, 27 %	3,5	Não se dissolve. Permanece em suspensão.
Tween 20 saturado com Ibuprofeno, 26 %	3,4	Não se dissolve. Permanece em suspensão.
Softigen 701 saturado com Ibuprofeno, 27 %	3,5	Não se dissolve. Permanece em suspensão.
Surfactol 365 saturado com Ibuprofeno, 27 %	3,5	Não se dissolve. Permanece em suspensão.

Exemplo 3: Ibuprofeno em veículo de combinação de Phosal/solubilizante

A Tabela 3 mostra misturas que foram examinadas com relação ao ibuprofeno em combinação com sistemas baseados em lecitina/fosfatidilcolina. Os sistemas com base em fosfatidilcolina (Phosal) são

sistemas estruturados que formam micelas. A escala que foi investigada não levou em conta a avaliação do efeito da mistura. Visto que a mistura pode influenciar a formação da estrutura de micela, outras oportunidades podem existir para melhorar o desempenho destes sistemas através dos estudos de mistura.

5

TABELA 3		
Combinação de Excipiente	% aprox. de API em Solução - Resultou em Precipitação	Comentários
50% Phosal 50 PG/50 % Propileno Glicol	39	31 % de ibuprofeno nesta combinação não apresentou um precipitado após aprox. 72 horas.
50 % Phosal 53 MCT/50 % Propileno Glicol	39	31 % de ibuprofeno nesta combinação não apresentou um precipitado após aprox. 72 horas.
50 % PEG 400/50 % Phosal 53 MCT	33	Muito poucos cristais observados no precipitado após 24 horas
50 % PEG 400/50 % Phosal 50 PG	33	Muito poucos cristais observados no precipitado após 24 horas
50 % Capmul PG8/50 % Phosal 50 PG	33	Alguma precipitação após 24 horas.
50% Capmul PG8/ 50% Phosal 53 MCT	33	Precipitou após 24 horas.
20 % Tween 20/40 % Phosal 53 MCT/40 % Ibuprofeno	40	Precipitou dentro de 24 horas.
50 % Phosal 50 PG/50 % Labrasol	40	A mistura de excipiente é amarela clara. ibuprofeno
50% Phosal 53 MCT/50% Labrasol	40	Também forma um precipitado tipo cristal dentro dele
50% Phosal 53 MCT/50% Cremophor RH 40	N/A	A combinação de excipiente se solidificou dentro de 72 horas.
50% Phosal 50 PG/50% Óleo de Soja	N/A	Separação de fase observada.

Exemplo 4: Triagem do veículo da combinação de ibuprofeno

A triagem de veículo da combinação para o ibuprofeno foi iniciada com o seguinte objetivo:

- Repetir duas formulações - EP134452 e WO2069936;
- 5 • Avaliar a solubilidade do ibuprofeno em óleo de milho (lipofílico) e PEG 400 (hidrófilo) combinando com os agentes de alcalinização, KOH e KHCO₃; e
- Intensificar a solubilidade com polivinilpirrolidona. Os sistemas de veículo Labrasol/KHCO₃, óleo de milho/KOH e PEG/KOH forneceram resultados promissores. Até 40 % de ibuprofeno foram dissolvidos.

Procedimento de preparação da amostra:

- 1) Adicionar ibuprofeno no veículo de solvente.
- 2) Adicionar KOH ou KHCO₃ como sólidos na mistura da Etapa 1.
- 3) Aquecer a mistura até que fique uma solução transparente.
- 15 4) Manter as amostras em temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas.
- 5) Visualmente avaliar a solubilidade das amostras.
- 6) Adicionar ibuprofeno adicional nas amostras que ainda estão em solução transparente.
- 20 7) Repetir as etapas de 3 a 5.

Ver a Tabela 4 para um resumo dos resultados.

TABELA 4						
Ingrediente	1	2	3	4	5	3A
	(EP1344 523)	(WO020 69936)				
	% (p/p)	% (p/p)	% (p/p)	% (p/p)	% (p/p)	% (p/p)
Ibuprofeno	47,62 (200mg)	37,34% (200mg)	35%	35%	35%	35%
PEG400				65%	45%	
Óleo de milho			65%			60%
KOH	3,88% (16,29m)		0,3mol	0,3mol		

TABELA 4						
	g)					
KHCO ₃		5,43% (29,1mg)			5,43%	5,43%
PVP 29/31					20%	
Cremophor RH40	33,5% (140,71 mg)					
Miglyol 812	15% (63mg)					
Labrasol		49,49% (65mg)				
Água		7,5% (40,1mg)				
Observação Inicial	- ibuprofeno cristalizado e precipitado	- Solução transparente com a camada de bolha na parte de cima da solução	- Solução transparente, cor amarela observada ao redor do grânulo de KOH durante a mistura	- Solução transparente com uma pequena peça de glóbulo de KOH não dissolvida, cor amarela observada como Amostra #3	- solução transparente altamente viscosa	- ibuprofeno cristalizado e precipitado
Comentários		- Ibuprofeno adicional agregado para formar até 40 %, nenhuma	- Ibuprofeno adicional agregado para formar até 40	- Ibuprofeno adicional agregado para formar até 40	- Ibuprofeno adicional agregado para formar	KHCO ₃ não operou tão bem como KOH com ibupro-

TABELA 4						
		cristali- zação foi observa- da após dois dias. Outra adição de API para au- mentar a concen- tração em 50 %, a precipi- tação ocorreu.	%, ne- nhuma cristali- zação foi ob- servada após dois dias. Outra adição de API para au- men- tar a concen- tração em 50 %, a precipi- tação ocorreu.	%, ne- nhuma cristali- zação foi ob- servada após dois dias. Outra adição de API para au- men- tar a concen- tração em 50 %, pou- cos cris- tais se forma- ram e precipi- taram.	até 40 %, a precipi- tação ocor- reu.	feno no veículo com base em óleo de milho

Exemplo 5: Triagem com relação a Solubilidade de Ibuprofeno em Diferentes Veículos

Diferentes sistemas solventes tais como óleos e triglicerídeos de cadeia média, agentes solubilizantes, agentes emulsificantes (autoemulsifi-
 5 cação) e tensoativos para as cápsulas enchidas com líquido foram submetidos a triagem com relação a sua eficácia na solubilização de ibuprofeno e são listados nas Tabelas 5 a 6.

Inicialmente, 250,0 mg de ibuprofeno foram adicionados em 10 g
 10 de veículo individualmente em temperatura ambiente e misturados até que uma quantidade fixa do fármaco fosse solubilizada ou uma suspensão fosse obtida. O método de triagem envolveu as seguintes etapas:

1. Etapa T1: na obtenção de uma solução transparente, quanti-
 dades adicionais com incremento de ibuprofeno foram adicionadas e mistu-
 radas até que uma solução transparente fosse obtida.

2. Etapa T2: a amostra foi aquecida usando uma chapa quente e agitador para facilitar a solubilidade do ibuprofeno no veículo e as amostras foram deixadas durante a noite.

3. Etapa T3: ibuprofeno adicional foi agregado na solução transparente da etapa T2 durante o aquecimento e agitação. Observações visuais foram feitas para determinar se a mistura pode permanecer como solução transparente ou cristalizada dentro de um período de aproximadamente 24 horas. Ibuprofeno adicional foi agregado mediante o reaquecimento das soluções T2 selecionadas até que a recristalização ou precipitação fosse observada.

Observações sobre se o ibuprofeno apareceu como dissolvido, uma suspensão (suspensão fina) ou cristalizado (aglomerados) foram relatadas.

Tabela 5: Triagem do Veículo de Componente Único para o Estudo de Solubilidade do Ibuprofeno

Item Nº	Excipiente (10,0 g)	Amt de API adicionado (mg)	Observação
1	Óleo de milho	250,0	Dissolvido (T1)
		500,0	Dissolvido (T2)
		2500,0	Cristalizado (T3)
2	Óleo de oliva	250,0	Dissolvido (T1)
		500,0	Suspensão (T2)
		2500,0	Cristalizado (T3)
3	Óleo de rícino	257,8	Solidificar (T1)
		N/A	N/A
		N/A	N/A
4	Akomed R	Até 500,0	Dissolvido (T1)
		750,0	Cristalizado (T2)
		N/A	N/A
5	Captex 355	Até 500,0	Dissolvido (T1)

Item N°	Excipiente (10,0 g)	Amt de API adicionado (mg)	Observação
		1000,0	Cristalizado (T2)
		N/A	N/A
6	Captex 200P	500,0	Dissolvido (T1)
		1000,0	Dissolvido (T2)
		3000,0	Cristalizado (T3)
7	Labrafac CC	500,0	Dissolvido (T1)
		1000,0	Cristalizado (T2)
		N/A	N/A
8	Labrafac PG	500,0	Dissolvido (T1)
		1000,0	Dissolvido (T2)
		3000,0	Cristalizado(T3)
9	Labrasol	1000,0	Dissolvido (T1)
		2000,0	Cristalizado (T2)
		N/A	N/A
10	Miglyol 812	500,0	Dissolvido (T1)
		1000,0	Dissolvido (T2)
		3250,0	Cristalizado (T3)
11	Miglyol 840	500,0	Dissolvido (T1)
		750,0	Dissolvido (T2)
		3000,0	Cristalizado (T3)
12	Capryol 90	1000,0	Dissolvido (T1)
		2000,0	Cristalizado (T2)
		N/A	N/A
13	Cremophor RH 40	2250,0	Dissolvido (T1)
		3250,0	Dissolvido (T2)
		4975,0	Dissolvido (T3)

Item N°	Excipiente (10,0 g)	Amt de API adicionado (mg)	Observação
14	Imwitor 491	250,0	Solidificar (T1)
		N/A	N/A
		N/A	N/A
15	Imwitor 988	250,0	Suspensão (T1)
		250,0	Dissolvido (T2)
		3750,0	Cristalizado
16	Labrafil M1944 CS	500,0	Dissolvido (T1)
		1000,0	Dissolvido (T2)
		3000,0	Cristalizado(T3)
17	Labrafil M 2125 CS	500,0	Dissolvido (T1)
		1000,0	Dissolvido (T2)
		3000,0	Cristalizado (T3)
18	Capmul PG8	1000,0	Dissolvido (T1)
		2000,0	Cristalizado (T2)
		N/A	N/A
19	Plurol Oleique CC 495	250,0	Dissolvido (T1)
		750,0	Dissolvido (T2)
		3500,0	Cristalizado (T3)
20	Poloxamer 124	250,0	Dissolvido (T1)
		500,0	Dissolvido (T2)
		3250,0	Dissolvido (T3)
21	Softigen 701	500,0	Dissolvido (T1)
		1000,0	Dissolvido (T2)
		3750,0	Cristalizado (T3)
22	Solutol HS 15	2500,0	Dissolvido (T1)
		4500,0	Dissolvido (T2)
		7750,0	Cristalizado (T3)
23	Tween 80	1750,0	Dissolvido (T1)

Item N°	Excipiente (10,0 g)	Amt de API adicionado (mg)	Observação
		2750,0	Dissolvido (T2)
		3750,0	Cristalizado (T3)
24	Tween 20	2000,0	Dissolvido (T1)
		2750,0	Dissolvido (T2)
		3750,0	Cristalizado(T3)
25	PEG 400	2000,0	Dissolvido (T1)
		4000,0	Dissolvido (T2)
		6000,0	Cristalizado (T3)
26	Propileno Glicol	1000,0	Dissolvido (T1)
		2000,0	Cristalizado (T2)
		4000,0	Cristalizado (T3)
27	Glicerina	250,0	Turvo (T1)
		N/A	N/A
		N/A	N/A
30	Hexileno Glicol	4250,0	Dissolvido (T1)
		5250,0	Dissolvido (T2)
		10000,0	Cristalizado (T3)
31	Surfactol 365	250,0	Suspensão (T1)
		250,0	Dissolvido (T2)
		3500,0	Cristalizado (T3)
33	Macol LA4	2750,0	Dissolvido (T1)
		4750,0	Cristalizado (T2)
		N/A	N/A
34	Neobec MS	750,0	Dissolvido (T1)
		1500,0	Cristalizado (T2)
		N/A	N/A

Item N°	Excipiente (10,0 g)	Amt de API adicionado (mg)	Observação
35	Akomed E	250,0	Dissolvido (T1)
		1000,0	Cristalizado (T2)
		N/A	N/A
36	Schercemol TN	250,0	Dissolvido (T1)
		1000,0	Dissolvido (T2)
		3000,0	Cristalizado (T3)
37	Schercemol DIA	2250,0	Dissolvido (T1)
		4250,0	Cristalizado (T2)
		N/A	N/A
38	Span 80	250,0	Suspensão (T1)
		250,0	Dissolvido (T2)
		3500,0	Cristalizado (T3)
39	Myvacel 9-45V	750,0	Dissolvido (T1)
		1500,0	Dissolvido (T2)
		3000,0	Cristalizado (T3)

Tabela 6: Triagem dos Veículos de Mistura para o Estudo de Solubilidade do Ibuprofeno

Item N°	Excipiente (10,0 g)	Amt de API adicionado (mg)	Observação
28	Phasol 50 PG (5,0 g) + Labrasol (5,0 g)	N/A	N/A
		6700,0	Cristalizado (T2)
		N/A	N/A
29	Phosal 53 NCT (5,0 g) + Labrasol (5,0 g)	N/A	N/A
		6700,0	Dissolvido (T2)
		6700,0	Cristalizado (T3)

Item Nº	Excipiente (10,0 g)	Amt de API adicionado (mg)	Observação
32	Labrafac Hydro WL 1219	1000,0	Dissolvido (T1)
		4250,0	Cristalizado (T2)
		N/A	N/A
40	Phosal 50 PG (5,0 g) + Propileno Glicol (5,0 g)	4500,0	Dissolvido (T1)
		6500,0	Cristalizado (T1)
		N/A	N/A
41	Phosal 53 MCT (5,0g) + Propileno Glicol (5,0g)	4500,0	Dissolvido (T1)
		6500,0	Cristalizado (T2)
		N/A	N/A
42	Tween 20 (2,0g) + Phosal 53 MCT (4,0g) + Ibuprofeno (4,0g)	4000,0	Cristalizado (T1)
		N/A	N/A
		N/A	N/A
43	Phosal 53 MCT (5,0g) + PEG 400 (5,0g)	5000,0	Cristalizado (T1)
		N/A	N/A
		N/A	N/A
44	Phosal 50 PG (5,0g) + PEG 400 (5,0g)	5000,0	Cristalizado (T1)
		N/A	N/A
		N/A	N/A
45	Phosal 50 PG (5,0g) + Capmul PG8 (5,0g)	5000,0	Cristalizado (T1)
		N/A	N/A
		N/A	N/A
46	Phosal 53 MCT(5,0g) + Capmul PG8 (5,0g)	5000,0	Cristalizado (T1)
		N/A	N/A
		N/A	N/A

Exemplo 6: Solubilidade de Ibuprofeno em Veículos de Componente Único

Veículos líquidos que caem na classificação de solubilizantes, tensoativos, cargas e emulsificantes foram selecionados como solubilizantes para conduzir este estudo. O objetivo do estudo foi maximizar a solubilidade do ibuprofeno em veículos individuais e combinação dos sistemas de solventes.

Inicialmente, 250,0 mg de ibuprofeno foram adicionados em 10 g de veículo individualmente em temperatura ambiente e misturados até que uma quantidade fixa do fármaco fosse solubilizada ou uma suspensão fosse obtida. O método de triagem envolveu as seguintes etapas:

1. Etapa T1: na obtenção de uma solução transparente, quantidades adicionais com incremento de ibuprofeno foram adicionadas e misturadas até que uma solução transparente fosse obtida.

2. Etapa T2: a amostra foi aquecida usando uma chapa quente e agitador para facilitar a solubilidade do ibuprofeno no veículo e as amostras foram deixadas durante a noite.

3. Etapa T3: ibuprofeno adicional foi agregado na solução transparente da etapa T2 durante o aquecimento e agitação. Observações visuais foram feitas para determinar se a mistura pode permanecer como solução transparente ou cristalizada dentro de um período de aproximadamente 24 horas. Ibuprofeno adicional foi agregado mediante o reaquecimento das soluções T2 selecionadas até que a recristalização ou precipitação fosse observada.

Observações sobre se o ibuprofeno apareceu como dissolvido, uma suspensão (suspensão fina) ou cristalizado (aglomerados) foram relacionadas.

A. Solubilidade do Ibuprofeno em Veículos de Mistura com base em Lecitina (fosfatidilcolina)

Veículos de componente único que apresentam solubilidades satisfatórias de ibuprofeno foram combinados com fosfatidilcolina, Phosal 53 MCT e Phosal 50 PG para outra triagem de solubilidade. As composições dos veículos de mistura são apresentadas na Tabela 7.

Tabela 7: Composições de Ibuprofeno em Veículos Misturados com base em fosfatidilcolina

Excipientes	Composições de amostras (% p/p)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Exp1 - 54	Exp1- 55	Exp1- 52	Exp1 - 50	Exp1 - 57	Exp1 - 56	Exp1 - 53	Exp1 - 38	Exp1- 37
Ibuprofeno	33,3	33,3	31,1	31,0	33,3	33,3	39,8	40,1	40,1
Phosal 53 MCT	33,3		34,4		33,3		40,0	29,9	
Phosal 50 PG		33,3		34,5		33,3			29,9
PEG 400	33,3	33,3							
Propileno Glicol			34,4	34,5					
Capmul PG 8					33,3	33,3			
Tween 20							20,0		
Labrasol								29,9	29,9

Aproximadamente 5 g de ibuprofeno foram adicionados em 10 g de mistura de veículo em um frasco de cintilação de 20 ml. A mistura foi colocada sobre uma chapa quente com agitação contínua, utilizando um agitador magnético, para dissolver o ibuprofeno para formar uma solução clara. Observações visuais foram feitas para determinar se o ibuprofeno seria precipitado em aproximadamente 24 horas. Se o ibuprofeno permaneceu em solução, uma quantidade com incremento da substância medicamentosa foi adicionada à mistura de teste. A mistura foi reaquecida para formar uma solução. Observações visuais foram repetidas até que a presença de ibuprofeno sólido fosse observada.

B. Solubilidade do Ibuprofeno em Veículos de Mistura com base em óleo/Agente de alcalinização

Os óleos selecionados para este estudo de triagem eram óleos poliinsaturados incluindo óleo de milho, óleo de soja, óleo de girassol, óleo de gergelim, óleo de amendoim, óleo de algodão, azeite e óleo de hortelã-pimenta. Os agentes de alcalinização tais como hidróxido de potássio e bi-

carbonato de potássio foram utilizados para aumentar a solubilidade do Ibuprofeno em óleos mediante a reação com ibuprofeno para formar um sal. As composições dos veículos misturados são apresentadas na Tabela 8.

- As amostras foram preparadas pela adição de aproximadamente
- 5 4 g de ibuprofeno em 5,65 g de óleo em um frasco de cintilação. O líquido viscoso obtido foi aquecido utilizando uma chapa quente. O ibuprofeno começou a se dissolver no veículo e uma solução transparente foi obtida. Para a solução transparente aproximadamente 0,33 g de grânulos de hidróxido de potássio (KOH) ou bicarbonato de potássio foi adicionado lentamente com
- 10 mistura e aquecimento contínuos. Depois que o KOH fundiu completamente, as amostras foram agitadas por mais 10 minutos e depois colocadas para esfriar em temperatura ambiente. Em uma base regular observações visuais foram realizadas para verificar a presença de ibuprofeno sólido. Ibuprofeno adicional foi adicionado à solução, enquanto se mistura e aquece continuamente para verificar a quantidade máxima de ibuprofeno dissolvido em tem-
- 15 peratura ambiente.

Tabela 8: Composições de Ibuprofeno em Veículos de Mistura com base em óleo/agente de alcalinização

- C. Ibuprofeno em Veículos de Mistura com base em Solven-
- 20 te/Solubilizante/Agente de Alcalinização

O ibuprofeno também foi estudado em diferentes sistemas solvents com agents de alcalinização tais como hidróxido de potássio ou bicarbonate de potássio.

Ingrediente	Composições de amostras (% p/p)										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	Exp 2 #1	Exp1-1 # 3A	Exp 2 #2	Exp 2 #8	Exp 2 #9	Exp 2 #10	Exp 2 #11	Exp 2 #12	Exp 2 #16	Exp 2 #18	Exp 3 #12
Ibuprofeno	40,0	35,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	49,7	43,2	50,3
Óleo de milho	56,5	60,0							41,0	43,4	
Óleo de soja			56,5								41,1
Óleo de girassol				56,5							
Óleo de gergelim					56,5						
Óleo de amendoim						56,5					
Óleo de algodão							56,5				
Óleo de oliva								56,5			
Óleo de hortelã-pimenta									4,7		
Etanol										9,8	4,5
Bicarbonato de potássio		5,4									
Hidróxido de potássio	3,5		3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	4,6	3,6	4,1

As amostras foram preparadas em frascos de cintilação de vidro transparentes. Os sistemas de veículo foram designados a partir de estudos de solubilidade anteriores. O ibuprofeno foi adicionado ao veículo com aquecimento e mistura contínuas. O hidróxido de potássio (ou bicarbonato de potássio) foi adicionado ao líquido com mistura e aquecimento contínuos e as amostras foram verificadas visualmente com relação a solubilidade do ibuprofeno. As amostras foram mantidas durante a noite para verificar a cristalização do ibuprofeno a partir do sistema de veículo. Observação visual realizada para possível cristalização, que desta maneira indicou que o ponto de saturação do sistema de veículo foi alcançado. As composições de formulação das amostras são fornecidas na Tabela 9.

Tabela 9: Composições de Formulação de Ibuprofeno em Veículos de Solvente/Solubilizante/Agente de Alcalinização

Ingrediente	Composições de amostras (% p/p)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Exp1 #1 (EP1344523)	Exp2 #17	Exp1 #1 (WO02069936)	Exp2 #13 (US5360615)	Exp2 #7	Exp2 #23	Exp2 #25	Exp2 #26	Exp3 #8	Exp3 #9	Exp3 #7	Exp3 #10
Ibuprofeno	47,6	45,4	37,34	67,0	50	49,8	45,5	49,3	50,0	50,1	50,2	50,1
PEG400				16,7								
Propileno glicol				3,3								
Óleo dde soja											22,6	35,0
Solutol HS 15					46	36,9	40,6					
Cremophor RH40	33,5	31,9										
Miglyol 812	15,0	14,6							15,0			
Labrasol			49,5					28,3				
Gelucire 44/14								18,3	30,2	35,0	22,5	
Tween 80										10,0		10,1
Phosal 50 PG						9,3						

Tabela 9: (continuação)

Ingrediente	Composições de amostras (% p/p)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Exp1 #1 (EP1344523)	Exp2 #17	Exp1 #1 (WO02069936)	Exp2 #13 (US5360615)	Exp2 #7	Exp2 #23	Exp2 #25	Exp2 #26	Exp3 #8	Exp3 #9	Exp3 #7	Exp3 #10
Phospholi- pon 90 G							10,2					
KOH	3,9	3,7		5,6	4,0	4,0	3,7	4,1	4,8	4,8	4,7	4,8
KHCO3			5,43									
PVP 29/31				5,0								
Água		4,4	7,5	6,4								

Exemplo 7: Bateladas de Protótipo

A. Seleção e Avaliação do Veículo

Cinco bateladas de Protótipo foram fabricadas para ainda estudar a solubilidade do ibuprofeno. O tamanho de batelada total era de 50 g. O veículo foi aquecido usando uma chapa quente até 80 °C com mistura contínua. O ibuprofeno foi adicionado pela adição lenta e misturado durante aproximadamente 20 minutos em 60 a 80 °C. Esta solução foi armazenada em temperatura ambiente e visualmente observada. As soluções de ibuprofeno foram encapsuladas em cápsulas de Gelatina e HPMC tamanho 00 usando um encapsulador manual MF 30 e uma micropipeta Eppendorf. As cápsulas de gelatina foram enchidas em um peso alvo de 915 mg e as cápsulas de HPMC foram enchidas em um peso alvo de 930 mg e testadas para dissolução e teor de ibuprofeno. As composições das bateladas de protótipo são detalhadas na Tabela 10.

15 Tabela 10: Bateladas de Protótipo para Avaliação de Solubilidade

Número do Lote	Formulação	% p/p
MCNLF4000101	ibuprofeno	50,0
	Solutol HS 15	45,2
	KOH	4,8
MCNLF4000301	Ibuprofeno	50,0
	Labrasol	27,2
	Gelucire 44/14	18,0
	KOH	4,8
MCNLF4000401	Ibuprofeno	50,0
	Phosal 50 PG	10,0
	Solutol HS 15	35,2
	KOH	4,8
MCNLF4000501	Ibuprofeno	50,0
	Phospholipon 90G	9,0
	Solutol HS 15	36,2
	KOH	4,8
MCNLF4000601	Ibuprofeno	45,4

Número do Lote	Formulação	% p/p
	Cremophor RH 40	31,9
	Miglyol 812	14,6
	KOH	3,7
	Água	4,4

B. Estudo de Congelamento Descongelo para as Bateladas de Protótipo

Com base no estudo de triagem de veículo inicial, os cinco sistemas de solventes (Tabela 10) foram selecionados e preparados para um estudo de congelamento-descongelo.

Duas amostras, 10 g para cada formulação, acondicionadas em frascos de vidro de cintilação de 20 ml fechadas com uma tampa de plástico foram refrigeradas em 2 °C a 8 °C durante 48 horas seguido pela armazenagem em temperatura ambiente durante 48 horas para três ciclos. As amostras foram examinadas visual e microscopicamente com relação a possíveis sólidos de ibuprofeno e mudanças na cor após cada ciclo. A Tabela 11 lista a condição de armazenagem e o momento de teste para os três ciclos.

Tabela 11: Condições de Armazenagem e Momentos de Teste para o Estudo de Congelamento/Descongelo nas Bateladas de Protótipo

Ponto de Tempo	Tempos e Condições de Armazenagem	Nº de Amostras
T=0	N/A	2
Ciclo 1	48 hrs em 5±3°C/Ambiente RH,	2
Ciclo 2	48 hrs em 5±3°C/Ambiente RH,	2
Ciclo 3	48 hrs em 5±3°C/Ambiente RH	2

15 N/A = Não Aplicável

Nenhuma precipitação ou cristalização de ibuprofeno com relação às bateladas de protótipo MCNLF4000101, MCNLF4000301, MCNLF4000401, MCNLF4000501 e MCNLF4000601 foi observada visualmente e por microscópio ótico durante e após os três ciclos de congelamento-

descongelamento.

C. Estudo de Dissolução

5 As misturas de protótipo foram supridas em cinco formulações, que foram supridas dentro das cápsulas de gelatina e HPMC (tamanho 00) para verificar as quantidades máximas de enchimento. Aproximadamente 950 mg de solução de ibuprofeno foram supridas para todas as cinco formulações de protótipo e analisadas com telação ao teor de ibuprofeno e dissolução in-vitro de acordo com o método de dissolução delineado na United States Pharmacopeia (USP 23) para tabletes de ibuprofeno.

10 O teor de ibuprofeno era satisfatório para as misturas de protótipo (Tabela 12). Os resultados de dissolução invitro do teor de ibuprofeno (mg por cápsula) e da % de liberação de ibuprofeno após 60 minutos são fornecidos na Tabela 13.

Lote #	Amostra#	% LC de Ibuprofeno Liberado	% média de LC	Resultados % p/p
MCNLF4000101	1	100,5	100,5	50,3
	2	100,4		
MCNLF4000301	1	100,4	100,4	50,2
	2	100,3		
MCNLF4000401	1	100,2	100,4	50,2
	2	100,6		
MCNLF4000501	1	100,7	100,7	50,4
	2	100,6		
MCNLF4000601	1	102,4	102,6	46,6
	2	102,8		

LC = Reivindicação de Rótulo

Tabela 12: Resultados da Potência da Mistura de Protótipo

Tipo de Cápsula	Lote #	Cápsula #	Ibuprofeno mg/cápsula	% de Liberação após 60 minutos	Observação em 60 minutos
Gelatina	MCNLF4000101	1	468,6	97,9	Transparente, visualização de pedaços pequenos de estrutura
		2	467,6	103,4	Transparente, completamente dissolvido
	MCNLF4000301	1	458,6	105,8	Pouca turvação, visualização de pedaços pequenos de estrutura
		2	468,0	131,4	Pouca turvação, completamente dissolvido
	MCNLF4000401	1	455,2	106,2	Turvação, visualização de partículas brancas e pedaços pequenos de estrutura para ambas as cápsulas
		2	440,9	102,9	
	MCNLF4000501	1	466,9	102,5	Muita turvação, visualização de pedaços pequenos de estrutura para ambas as cápsulas
		2	464,7	111,1	

Tipo de Cápsula	Lote #	Cápsula #	Ibuprofeno mg/cápsula	% de Liberação após 60 minutos	Observação em 60 minutos
	MCNLF4000601	1	441,2	102,0	Transparente, visualização de partículas inicialmente brancas que se dissolveram em direção ao final
		2	456,2	102,6	
HPMC	MCNLF4000101	1	465,0	74,1	Turvação, visualização de pedaços pequenos de estrutura para ambas as cápsulas
		2	465,4	101,1	
	MCNLF4000301	1	458,1	26,4	Turvação, visualização de pedaços pequenos de estrutura para ambas as cápsulas
		2	459,0	61,2	
	MCNLF4000401	1	462,5	105,7	Turvação, visualização de pedaços pequenos de estrutura para ambas as cápsulas
		2	468,8	103,1	
	MCNLF4000501	1	460,9	59,1	Transparente, cápsulas vistas intumescidas e não deformadas até o final
		2	469,7	35,1	
	MCNLF4000601	1	454,6	12,2	Transparente

Tipo de Cápsula	Lote #	Cápsula #	Ibuprofeno mg/cápsula	% de Liberação após 60 minutos	Observação em 60 minutos
		2	453,1	12,5	te, cápsulas vistas intumescidas e não deformadas até o final

Tabela 13: Resultados do Teor de Ibuprofeno e Dissolução In-Vitro para as Cápsulas de Ibuprofeno Encapsuladas

D. Estudo de Solubilidade Máxima

Com base na triagem de veículo mais no princípio, estudos de solubilidade e congelamento descongelamento nas bateladas de protótipo anteriores que incorporaram aproximadamente 50 % p/p de ibuprofeno, (seis formulações) foram selecionados para ainda mais maximizar a solubilidade de ibuprofeno em veículos selecionados, tal que o tamanho da cápsula pode ser reduzido de um tamanho 00 para 1. Diferentes concentrações de ibuprofeno, 50 % p/p, 55 % p/p, 60 % p/p, 65% p/p e 68 % p/p, em diferentes sistemas de veículo (15-20 g) foram misturadas durante o aquecimento em 58 °C ± 5 °C em frascos de cintilação de 20 ml. Grânulos de hidróxido de potássio foram dissolvidos mediante a mistura com aquecimento contínuo durante 40 minutos a 75 °C ± 5 °C. A solução foi esfriada para a temperatura ambiente e a solubilidade do ibuprofeno foi visualmente confirmada. Estas soluções foram divididas em duas partes iguais e armazenadas em temperatura ambiente e em condições refrigeradas em t = 0, 24 horas e 3, 4 e 6 dias e observadas com relação a precipitação/recristalização. As composições são fornecidas na Tabela 14.

Tabela 14: Formulações de Protótipo Contendo 50 %, 55 %, 60 %, 65 % e 68 % p/p de Ibuprofeno

Composição da Formulação	MCN-LF4000701	MCN-LF4000702	MCN-LF4000703	MCN-LF4000704	MCN-LF4000705
Ibuprofeno	49,9	55,0	60,0	64,9	68,1
Solutol HS 15	45,9	41,3	36,7	32,2	26,3
Hidróxido de Potássio	4,2	3,7	3,3	2,9	5,6
	MCN-LF4000801	MCN-LF4000802	MCN-LF4000803		
Ibuprofeno	50,0	54,9	59,9		
Labrasol	28,0	25,2	22,3		
Gelucire 44/14	18,0	16,3	14,5		
Hidróxido de Potássio	4,0	3,6	3,3		
	MCN-LF4000901	MCN-LF4000902	MCN-LF4000903		
Ibuprofeno	49,9	55,0	60,0		
Phospholipon 90G	9,2	8,3	7,6		
Solutol HS 15	37,0	33,3	29,4		
Hidróxido de Potássio	3,9	3,4	3,0		
	MCN-LF4001001	MCN-LF4001002	MCN-LF4001003	MCN-LF4001004	
Ibuprofeno	49,8	54,9	60,0	65,0	
Phosal 50 PG	9,3	8,4	7,5	6,5	
Solutol HS 15	36,8	33,1	29,3	25,7	
Hidróxido de Potássio	4,1	3,6	3,2	2,8	
	MCN-LF4001101	MCN-LF4001102			
Ibuprofeno	50,0	55,0			

Composição da Formulação	MCN-LF4000701	MCN-LF4000702	MCN-LF4000703	MCN-LF4000704	MCN-LF4000705
Óleo de milho	46,0	41,4			
Hidróxido de Potássio	4,0	3,6			
	MCN-LF4001201	MCN-LF4001202			
Ibuprofeno	49,9	55,0			
Cremophore RH 40	29,2	26,3			
Miglyol 812	13,4	12,0			
Hidróxido de Potássio	3,4	3,0			
Água	4,1	3,7			

Seis bateladas de Protótipo (MCNLF4000701, MCNLF4000801, MCNLF4000901, MCNLF4001001, MCNLF4001101 e MCNLF4001201), contendo aproximadamente 50 % p/p de ibuprofeno apresentaram soluções transparentes quando armazenadas em temperatura ambiente em $t = 0$ e $t =$ 24 horas e no refrigerador durante 24 horas. Sólidos de Ibuprofeno foram observados com relação às bateladas de protótipo MCNLF4001201 e MCNLF4001101 após armazenagem em temperatura ambiente e em condições refrigeradas durante três meses.

As amostras $t = 0$ eram transparentes na temperatura ambiente para todas as seis bateladas de protótipo (MCNLF4000702, MCNLF4000802, MCNLF4000902, MCNLF4001002, MCNLF4001102 e MCNLF4001202). As bateladas de protótipo de MCNLF4000702 a MCNLF4001002 apresentaram soluções transparentes após 24 horas na temperatura ambiente e condições refrigeradas. No entanto, as bateladas de protótipo MCNLF4001102 e MCNLF4001202 apresentaram cristalização após o armazenamento durante 24 horas na temperatura ambiente assim como nas condições refrigeradas. Visto que as bateladas de protótipo MCNLF4001102 e MCNLF4001202 apresentaram cristalização em 55 % p/p de teor de ibuprofeno, estas duas formulações de protótipo não foram consideradas para

uma posterior avaliação de solubilidade máxima. A batelada de protótipo MCNLF4000702 permaneceu transparente após três meses de armazenamento em temperatura ambiente e condições refrigeradas.

Quatro bateladas de protótipo, MCNLF4000703, MCNLF4000803, MCNLF4000903 e MCNLF4001003, contendo aproximadamente 60 % p/p de ibuprofeno permaneceram visualmente transparentes quando armazenadas em temperatura ambiente na $t = 0$. Os precipitados foram observados com relação a batelada de protótipo MCNLF4000903 após 24 horas de armazenamento em temperatura ambiente. As bateladas de protótipo MCNLF4000803 e MCNLF4000903 produziram cristais após 24 horas de armazenamento em condições refrigeradas, portanto, estes protótipos não foram considerados para outra avaliação. As bateladas de protótipo MCNLF4000703, MCNLF4000803 e MCNLF4001003 eram soluções transparentes após três meses de armazenamento em temperatura ambiente.

Duas bateladas de protótipo, MCNLF4000704 e MCNLF4001004, continham aproximadamente 65 % p/p de ibuprofeno. A batelada de protótipo MCNLF4000704, contendo ibuprofeno (65 % p/p), Solutol Hs 15 (32,1 % p/p) e de hidróxido de potássio (2,9 % p/p) era visualmente transparente apenas na condição de temperatura $t = 0$. A cristalização ocorreu na temperatura ambiente e condições de armazenamento refrigeradas. A batelada de protótipo MCNLF4001004, contendo ibuprofeno (65 % p/p), Phosal 50 PG (6,5 % p/p), Solutol SH 15 (25,7 % p/p) e de hidróxido de potássio (2,8 % p/p) apresentaram cristalização em todas as condições de armazenamento.

Ambas as bateladas de protótipo apresentaram cristalização após três meses de armazenamento em temperatura ambiente e condições refrigeradas.

Uma batelada de protótipo MCNLF000705 contendo aproximadamente 68 % p/p de ibuprofeno foi avaliada e apresentou cristalização em todas as condições de armazenamento.

A composição de formulação contendo Solutol HS15 foi ainda avaliada com relação aos estudos de solubilidade em equilíbrio (Protótipo

série 7).

Exemplo 8. Estudos de Solubilidade em Equilíbrio

Com base na triagem de veículo, estudo de solubilidade, estudo de congelamento e descongelamento e um estudo de solubilidade máxima, uma formulação contendo ibuprofeno, Solutol HS15 e grânulos de hidróxido de potássio foi selecionada para outros estudos de solubilidade em equilíbrio. O objetivo do estudo foi avaliar a solubilidade em equilíbrio de ibuprofeno no sistema de veículo fornecido mediante a variação da concentração de Solutol HS15, hidróxido de potássio e água. Neste estudo a concentração de ibuprofeno se manteve constante em 60 % p/p. Três níveis de hidróxido de potássio (4,1 % p/p, 5,3 % p/p e 6,5 % p/p), água (0,0 % p/p, 1,5 % p/p e 3,0 % p/p) e Solutol SH 15 (34,7 % p/p, 33,5 % p/p e 31,7 % p/p) foram selecionados. Treze bateladas foram preparados em um tamanho de batelada de 15 g (MCNLF4000706 a MCNLF4000718). As composições de formulação são fornecidas na Tabela 12.

Ibuprofeno e Solutol SH 15 foram misturados em frascos de cintilação de 20 ml durante o aquecimento a $85\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Os grânulos de hidróxido de potássio foram adicionados com mistura e aquecimento contínuos durante 30 minutos a $75\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Água purificada foi adicionada como exigido com mistura e aquecimento contínuos. A temperatura da solução foi deixada esfriar na temperatura ambiente e as amostras foram armazenadas em 2 a 8 $^{\circ}\text{C}$ no refrigerador durante sete dias. As mesmas amostras foram removidas do refrigerador e armazenadas em temperatura ambiente por mais 5 dias (total 12 dias). Observações visuais foram realizadas para confirmar a solubilidade de ibuprofeno no momento inicial, 24 horas, 5, 7, 9 e 12 dias (Tabela 17). As amostras foram ainda submetidas a um estudo de congelamento-descongelamento para avaliar a possível precipitação/recristalização de ibuprofeno em temperatura ambiente. As composições de formulação para este estudo são fornecidas na Tabela 15.

#	Número da Batelada	Composições de Formulação (% p/p)			
		Ibuprofeno	Solutol HS 15	Hidróxido de Potássio	Água
1	MCNLF4000706	60,0	31,7	5,3	3,0
2	MCNLF4000707	60,0	34,7	5,3	0,0
3	MCNLF4000708	60,0	32,0	6,5	1,5
4	MCNLF4000709	60,0	30,5	6,5	3,0
5	MCNLF4000710	60,0	33,2	5,3	1,5
6	MCNLF4000711	60,0	35,9	4,1	0,0
7	MCNLF4000712	60,0	33,5	6,5	0,0
8	MCNLF4000713	60,0	34,4	4,1	1,5
9	MCNLF4000714	60,0	32,9	4,1	3,0
10	MCNLF4000715	60,0	33,2	5,3	1,5
11	MCNLF4000716	60,0	33,3	4,9	1,8
12	MCNLF4000717	60,0	32,9	4,1	3,0
13	MCNLF4000718	60,0	32,9	4,1	3,0

Tabela 15: Composições de Formulação para o Estudo de Equilíbrio

- Os resultados de solubilidade inicial analítica são fornecidos na Tabela 16. Observações visuais também foram executadas em diferentes intervalos de tempo de 24 horas, 5 e 7 dias a 2-8 °C, 9 e 12 dias na temperatura ambiente (Tabela 17). As bateladas de protótipo contendo ibuprofeno, Solução HS 15 e Hidróxido de potássio, MCNLF4000708, MCNLF4000709, MCNLF4000710 e MCNLF4000715, permaneceram como soluções transparentes em todo o período de armazenagem de 12 dias. Istom pode ser dde-
- vido à presença de concentrações equimolares de hidróxido de potássio em relação à concentração de ibuprofeno. Para alcançar uma solubilidade máxima para o ibuprofeno no sistema de solvente, hidróxido de potásio em uma concentração equimolar, é necessário completar a reação entre ibuprofeno e hidróxido de potássio para solubilização em Solutol HS 15.

Lote #	Teor de Ibuprofeno, (mg/ml)	% p/p
MCNLF4000706	650,2	60,3
MCNLF4000707	632,0	60,5
MCNLF4000708	672,3	61,0
MCNLF4000709	645,2	61,0
MCNLF4000710	659,2	60,9
MCNLF4000711	576,1	59,1
MCNLF4000712	646,6	60,5
MCNLF4000713	661,9	60,4
MCNLF4000714	583,3	53,5
MCNLF4000715	645,1	60,7
MCNLF4000716	644,7	60,7
MCNLF4000717	643,9	61,2
MCNLF4000718	652,2	60,9

Tabela 16: Teor de Ibuprofeno Inicial Analítico, mg/ml

Lote #	Transparente em 12 dias	Precipitação em 5 dias	Precipitação 7 dias	Precipitação 12 dias
MCNLF4000706		√		
MCNLF4000707				√
MCNLF4000708	√			
MCNLF4000709	√			
MCNLF4000710	√			
MCNLF4000711	√	√		
MCNLF4000712				√
MCNLF4000713		√		
MCNLF4000714			√	
MCNLF4000715	√			
MCNLF4000716	√			√
MCNLF4000717		√		
MCNLF4000718		√		

Tabela 17: Observações visuais de Formulações de Ibuprofeno

As bateladas MCNLF4000708, MCNLF4000709, MCNLF4000710 foram ainda testadas com relação a atividade em água, usando um Rotronic Hygrolab, quando estas formulações continham quantidades variáveis de água juntamente com a batelada MCNLF4000712 como um controle (não continha nenhuma água). Os resultados são fornecidos na Tabela 18. Como visto na batelada de controle MCNLF4000712, uma reação entre hidróxido de potássio e água limitada no ibuprofeno parece dissolver o hidróxido de potássio.

Número Correto de Batelada	% p/p de Água Purificada na Formulação	Leitura AW	Temperatura (°C)
Sílica Gel		0,072	19,7
Água		0,999	19,56
MCNLF4000708	1,5	0,647	19,68
MCNLF4000709	3,0	0,754	19,68
MCNLF4000710	1,5	0,614	19,87
MCNLF4000712	0,0	0,508	19,64

Tabela 18: Resultados da Atividade em Água

O escopo da presente invenção não é limitado pela descrição, exemplos e usos aqui sugeridos e modificações podem ser feitas sem divergir do espírito da invenção. Assim, é planejado que a presente invenção cubra as modificações e variações desta invenção contanto que elas fiquem dentro do escopo das reivindicações anexas e seus equivalentes. A não ser que de outra maneira definida, todos os termos técnicos e científicos aqui usados possuem os mesmos significados como comumente entendidos por uma pessoa de habilidade usual na técnica à qual a invenção pertence. Todas as publicações, pedidos de patente, patentes, e outras referências aqui mencionadas são incorporadas por referência em sua totalidade. Em caso de conflito, o presente relatório descritivo, incluindo as definições, regulará.

REIVINDICAÇÕES

1. Solução farmaceuticamente aceitável para o enchimento de uma cápsula sólida compreendendo, com base no peso total da solução:

5 (a) de cerca de 45 a cerca de 75 % em peso de ibuprofeno,
(b) de cerca de 3 a cerca de 5 % em peso de um agente de alquilização, e

(c) de cerca de 30 a cerca de 46 % em peso de um solvente selecionado do grupo consistindo em um óleo vegetal, um glicerídeo poliglicolizado, uma combinação de polietileno glicol e um estearato de polioxietileno,
10 e combinações destes,
em que a relação molar entre o agente de alquilização e ibuprofeno é cerca de 1 : cerca de 1.

2. Solução de acordo com a reivindicação 1, em que o ibuprofeno está presente em uma quantidade de cerca de 60 % em peso.

15 3. Cápsula sólida enchida com líquido como definido na reivindicação 1, em que o agente de alquilização é um hidróxido de álcali e está presente em uma quantidade de cerca de 4 % em peso.

4. Solução farmaceuticamente aceitável para o enchimento de uma cápsula sólida compreendendo, com base no peso total da solução:

20 (a) de cerca de 60 % em peso de ibuprofeno,
(b) de cerca de 3 % em peso de hidróxido de potássio e
(c) de cerca de 37 % em peso de uma combinação de polietileno

glicol e um estearato de polioxietileno,
em que a relação molar entre o hidróxido de potássio e ibuprofeno é de cerca de 1 : cerca de 1.
25

PZ07100 54-6

RESUMO

Patente de Invenção: "CÁPSULAS SÓLIDAS ENCHIDAS COM LÍQUIDO
CONTENDO IBUPROFENO".

5 A presente invenção refere-se a soluções farmacêuticamente
aceitáveis contendo ibuprofeno para o enchimento de cápsulas sólidas.