

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2007.07.17	(73) Titular(es): HORIZON PHARMA USA, INC. 533 BRYANT, SUITE 6 PALO ALTO, CA 94031US
(30) Prioridade(s): 2006.07.18 US 489269 2006.07.18 US 489272 2007.01.24 US 897371 P	(72) Inventor(es): GEORGE TIDMARSH US BARRY L. GOLOMBIK US PUNEET SHARMA US
(43) Data de publicação do pedido: 2009.04.08	
(45) Data e BPI da concessão: 2012.01.04 072/2012	(74) Mandatário: JOSÉ RAUL DE MAGALHÃES SIMÕES RUA CASTILHO, 167 - 2.º 1070-050 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **MÉTODOS E MEDICAMENTOS PARA ADMINISTRAÇÃO DE IBUPROFENO**

(57) Resumo:

PROPORCIONA-SE UM MÉTODO PARA ADMINISTRAÇÃO DE IBUPROFENO A UM INDIVÍDUO EM NECESSIDADE DE TRATAMENTO COM IBUPROFENO, NO QUAL UMA FORMA DE DOSAGEM ORAL QUE COMPREENDE UMA QUANTIDADE TERAPEUTICAMENTE EFICAZ DE IBUPROFENO E UMA QUANTIDADE TERAPEUTICAMENTE EFICAZ DE FAMOTIDINA É ADMINISTRADA TRÊS VEZES POR DIA.

RESUMO

MÉTODOS E MEDICAMENTOS PARA ADMINISTRAÇÃO DE IBUPROFENO

Proporciona-se um método para administração de ibuprofeno a um indivíduo em necessidade de tratamento com ibuprofeno, no qual uma forma de dosagem oral que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de ibuprofeno e uma quantidade terapeuticamente eficaz de famotidina é administrada três vezes por dia.

DESCRIÇÃO

MÉTODOS E MEDICAMENTOS PARA ADMINISTRAÇÃO DE IBUPROFENO

1.0 REFERÊNCIAS CRUZADAS COM PEDIDOS RELACIONADOS

Este pedido é uma continuação-em-parte do pedido de Patente U.S. n.º 11/489 272 (depositado em 18 de Julho de 2006) e uma continuação-em-parte do pedido de Patente U.S. n.º 11/489 269 (depositado em 18 de Julho de 2006), e reclama benefício ao abrigo de 35 USC §119(e) para o pedido provisório U.S. n.º 60/897 371 (depositado em 24 de Janeiro de 2007).

2.0 CAMPO DA INVENÇÃO

A invenção refere-se a composições farmacêuticas que contêm ibuprofeno e famotidina, e têm aplicação no campo da medicina.

3.0 ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O ibuprofeno, um fármaco anti-inflamatório não-esteróide (NSAID), foi utilizado em humanos durante quase quarenta anos. Embora seja normalmente considerado seguro, o ibuprofeno e outros NSAIDs podem provocar gastrite, dispepsia, e ulceração gástrica e duodenal. A ulceração gástrica e duodenal é uma consequência da integridade da mucosa diminuída, como resultado da inibição da síntese da prostaglandina, mediada pelo ibuprofeno. Este efeito colateral é um problema particular para indivíduos que tomam

ibuprofeno durante períodos de tempo extensos, tais como doentes que sofrem de artrite reumatóide e osteoartrite.

O risco de desenvolver ulceração gástrica ou duodenal pode ser reduzido através de co-terapia com o fármaco famotidina. A famotidina bloqueia a acção do receptor da histamina de tipo 2 (H₂), conduzindo a uma redução da secreção ácida no estômago. A redução de ácido no estômago com famotidina durante o tratamento com certos fármacos anti-inflamatórios não esteróides é relatada para diminuir a incidência de úlceras gastrointestinais (ver Taha et al., 1996, "Famotidina para a prevenção de úlceras gástricas e de duodeno provocadas por fármacos anti-inflamatórios não esteróides" *N Engl J Med* 334:1435-9, e Rostom et al., 2002, "Prevention of NSAID-induced gastrointestinal ulcers" *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD002296).

A patente WO2007/012019 e WO 2007/012022, referem-se a uma forma de dosagem oral para administração de ibuprofeno, na qual uma forma de dosagem oral que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de ibuprofeno e uma quantidade terapeuticamente eficaz de famotidina, em mistura, em quantidades adequadas para uma administração de três vezes por dia. É administrada a um indivíduo em necessidade de tratamento com ibuprofeno.

A patente WO94/07541, refere-se a composições farmacêuticas para utilização no tratamento da dor e inflamação e no alívio de indigestão, estômago azedo, azia e outros distúrbios gastrointestinais em mamíferos, incluindo humanos, através da administração de composições que compreendem (i) uma quantidade eficaz em termos analgésicos

e anti-inflamatórios de um sal de (S)-ibuprofeno substancialmente isento de (R)-ibuprofeno em que o sal é seleccionado a partir de (S)-ibuprofeno-(S)-lisina e (S)-ibuprofeno-(R)-lisina; e (ii) uma quantidade eficaz no alívio de indigestão, estômago azedo, azia, abuso e outros distúrbios gastrointestinais de pelo menos um dos antagonistas de H₂.

A patente US2006127478, refere-se a uma forma de dosagem oral de multi-camada que compreende um núcleo de matriz que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um primeiro fármaco (NSAID), em que o núcleo da matriz permite a libertação sustentada do primeiro fármaco; uma primeira camada, que está em contacto com o núcleo da matriz; que compreende uma primeira porção de uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um segundo fármaco (antagonista do bloqueador de H₂), em que a primeira camada permite a libertação sustentada do segundo fármaco; e uma segunda camada, que está em contacto com o referido núcleo da matriz, que compreende uma segunda porção do segundo fármaco, em que a segunda camada permite a libertação imediata do segundo fármaco. Métodos para preparar a forma de dosagem de multi-camada são também revelados.

A patente US5976578, refere-se composições de antiácido líquidas que contêm um tampão tri- ou di-éster, que possui um pH do produto final reduzido proporcionando um sistema de conservação mais eficaz e melhor sabor do produto sem comprometer a capacidade de neutralização ácida do antiácido.

A patente US6926907, refere-se a formas de dosagem do fármaco que libertam um agente que sobe o pH do tracto gastrointestinal de um doente, seguido por um fármaco não esteróide anti-inflamatório. A forma de dosagem é concebida de modo a que o NSAID não seja libertado até que o pH intragástrico tenha subido até um nível seguro. Os doentes são tratados através da administração desta forma de dosagem unitária de libertação coordenada, gastroprotectora, de combinação antiartrítica/analgésica para atingir o alívio da dor e dos sintomas, com um risco reduzido de desenvolver lesão gastrointestinal, tal como úlceras, erosões e hemorragias.

Aly *et al*, "Formulation and evaluation of famotidine and ibuprofen chewable tablets" *Jordan Journal of Applied Science* (Natural Sciences), 2004: Vol. 6, No.2, 1-7. N° de Acesso 2005001773, EMBASE database, revelam comprimidos em pastilha que compreendem ibuprofeno ou famotidina.

A famotidina é utilizada para o tratamento de azia, úlceras, e esofagite em doses diárias desde 10 mg até 80 mg. Os horários aprovados da administração de famotidina incluem 10 ou 20 mg de QD ou BID (para o tratamento de azia), 20 mg ou 40 mg de QD (para curar úlceras, tais como 40 mg de HS durante 4-8 semanas para curar úlceras do duodeno), 20 mg de HS (dose de manutenção após a cura da úlcera), 20 mg de BID durante 6 semanas (para o tratamento de doença do refluxo gastroesofágico), e 20 ou 40 mg de BID (para o tratamento de erosão esofágica). Para o tratamento de Síndrome de Zollinger-Ellison, uma doença caracterizada por hipersecreção do ácido gástrico, foram utilizadas doses até 800 mg/dia.

Embora a co-terapia de NSAID mais famotidina reduza o risco de desenvolver ulceração gástrica ou do duodeno, as actuais terapias não são utilizadas de um modo muito vasto. São necessários métodos de tratamento e composições farmacêuticas mais eficazes. A presente invenção vai ao encontro desta e de outras necessidades.

4.0 BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção é definida pelas reivindicações anexas. É também aqui revelado um método para reduzir o ácido gástrico enquanto se trata um doente com um estado de resposta a ibuprofeno. O método envolve a administração de uma primeira dose de uma forma de dosagem oral que contém desde 775 mg até 825 mg de ibuprofeno e desde 25 mg até 28 mg de famotidina, em que o ibuprofeno e a famotidina estão presentes numa proporção em peso no intervalo de 29:1 até 31:1, e em que o ibuprofeno e a famotidina são formulados para libertação imediata; administrar uma segunda dose da forma de dosagem oral; e administrar uma terceira dose da forma de dosagem oral, em que a primeira dose, a segunda dose, e a terceira dose são administrados dentro de um ciclo de dosagem de 24 horas. O ibuprofeno e a famotidina estão em compartimentos separados na forma de dosagem oral.

O ibuprofeno e a famotidina podem ser formulados para libertar pelo menos 60% do ibuprofeno e a famotidina num espaço de cerca de 20 minutos em condições de pH neutro.

Num aspecto a invenção proporciona uma forma de dosagem oral que compreendem desde 775 mg até 825 mg de ibuprofeno e desde 25 mg até 28 mg de famotidina, estando o ibuprofeno e

a famotidina presentes numa proporção em peso no intervalo de 29:1 até 31:1, em que o ibuprofeno e a famotidina são formulados para libertação imediata. Numa forma de realização, a forma de dosagem oral compreende uma primeira porção que contém ibuprofeno e uma segunda porção que contém famotidina, e a famotidina está na forma de partículas revestidas de barreira distribuídas na porção de ibuprofeno.

Também é aqui revelado um método de reduzir a probabilidade de um doente que está a receber terapia combinada de ibuprofeno famotidina vir a sofrer um pH mediano de 24-horas inferior a 2,5, através da administração de uma forma de dosagem unitária oral do doente num horário de TID (três-vezes-por-dia).

É aqui também revelado um método para reduzir uma variabilidade de doente-para-doente em relação a pH gástrico numa população de doentes em necessidade de uma terapia de combinação de ibuprofeno-famotidina através da administração aos doentes na população de uma forma de dosagem unitária oral que contém ibuprofeno e famotidina, em que o ibuprofeno e famotidina estão numa proporção em peso no intervalo de 29:1 até 31:1, e a forma de dosagem unitária oral é administrada três vezes por dia (TID). Numa forma de realização a forma de dosagem unitária oral contém cerca de 800 mg de ibuprofeno e cerca de 26,67 mg famotidina ou cerca de 400 mg de ibuprofeno e cerca de 13,33 mg de famotidina.

Também se revela aqui um método melhorado para tratar uma população de doentes em necessidade de uma terapia de combinação de ibuprofeno-famotidina e reduzir a variabilidade inter-doente em relação ao pH gástrico na

população. O método envolve administrar aos doentes na população uma forma de dosagem unitária oral que contém ibuprofeno e famotidina, em que o ibuprofeno e a famotidina estão numa proporção em peso no intervalo de 29:1 até 31:1, e a forma de dosagem unitária oral é administrada três vezes por dia.

É também revelado aqui um método para a administração de ibuprofeno a um indivíduo em necessidade de tratamento com ibuprofeno. O método envolve a administração de uma forma de dosagem oral que contém uma quantidade terapeuticamente eficaz de ibuprofeno e uma quantidade terapeuticamente eficaz de famotidina, em que a forma de dosagem oral é administrada três vezes por dia (TID). O ibuprofeno e a famotidina estão em compartimentos separados da forma de dosagem oral. Numa forma de realização, a famotidina e o ibuprofeno são libertados a partir da forma de dosagem rapidamente, *e.g.*, em condições de ensaio *in vitro*.

Numa forma de realização, o ibuprofeno e a famotidina são para administração em doses diárias de cerca de 2400 mg e cerca de 80 mg, respectivamente. Em algumas formas de realização da presente invenção, a forma de dosagem oral contém ibuprofeno e famotidina numa proporção no intervalo de 29:1 até 31:1, tal como no intervalo de 30:1 até 31:1. Numa forma de realização, a forma de dosagem oral contém 750 mg até 850 mg (*e.g.* cerca de 800 mg) de ibuprofeno e 24 mg até 28 mg (*e.g.*, cerca de 26,6 mg de famotidina). Numa forma de realização, a forma de dosagem oral contém 775 mg até 825 mg (*e.g.* cerca de 800 mg) de ibuprofeno e 24 mg até 28 mg (*e.g.*, cerca de 26,6 mg de famotidina). Noutra forma de realização, a forma de dosagem oral contém 375 mg até 425 mg

(e.g., cerca de 400 mg) de ibuprofeno e 12 mg até 14 mg (e.g., cerca de 13 mg) de famotidina.

Numa forma de realização, a administração TID da forma de dosagem proporciona melhor protecção gástrica para o indivíduo durante um período de 24-horas do que a administração TID da mesma quantidade diária de ibuprofeno e a administração duas vezes por dia (BID) da mesma quantidade diária de famotidina. Numa forma de realização, a quantidade diária de ibuprofeno é cerca de 2400 mg e a quantidade diária de famotidina é de cerca de 80 mg. Assim, em alguns aspectos, a invenção proporciona um método no qual a administração TID de uma forma de dosagem que contém cerca de 800 mg de ibuprofeno e cerca de 26,6 mg de famotidina proporciona melhor protecção gástrica durante um período de 24-horas do que a administração TID de 800 mg de ibuprofeno e administração BID de 40 mg de famotidina. De um modo equivalente, a administração TID de duas formas de dosagem oral que contém cerca de 400 mg de ibuprofeno e cerca de 13 mg (e.g., cerca de 13,3 mg) de famotidina proporciona melhor protecção gástrica durante um período de 24-horas do que a administração TID de 800 mg de ibuprofeno numa dose única ou separada e administração BID de 40 mg de famotidina numa dose única ou separada.

O ibuprofeno, na forma de dose unitária da invenção, pode ser administrado a um indivíduo que tem necessidade de tratamento com ibuprofeno. Em várias formas de realização, o indivíduo que está num estado de necessidade de tratamento com ibuprofeno para uma condição crónica (tal como artrite reumatóide, osteoartrite ou dor crónica) ou uma condição,

tal como dor aguda ou moderada, dismenorreia ou inflamação aguda.

Num aspecto diferente a invenção proporciona uma forma de dosagem oral sólida possuindo uma primeira porção que contém uma quantidade terapeuticamente eficaz de ibuprofeno e uma segunda porção que contém uma quantidade terapeuticamente eficaz de famotidina, em que a primeira porção rodeia completamente a segunda porção ou a segunda porção rodeia completamente a primeira porção; e possuindo uma camada de barreira disposta entre a primeira e segunda porções, em que o ibuprofeno e a famotidina são libertados na solução rapidamente. Numa forma de realização uma porção de núcleo que contém ibuprofeno é rodeada por uma camada que contém famotidina e uma camada de barreira é interposta entre a porção do núcleo e a camada que contém famotidina.

Noutro aspecto, é proporcionada uma forma de dosagem oral sólida que compreende partículas de famotidina revestidas com uma camada de barreira e situada numa matriz que contém ibuprofeno ou é comprimida num comprimido com ibuprofeno e excipientes. Num aspecto, o ibuprofeno é ibuprofeno DC-85 da BASF.

Numa forma de realização, a forma de dosagem oral contém cerca de 800 mg de ibuprofeno e cerca de 26,6 mg (e.g., 26,67 mg) de famotidina ou cerca de 400 mg de ibuprofeno e cerca de 13 mg (e.g., 13,3 mg) de famotidina. Em algumas formas de realização, a forma de dosagem oral contém ibuprofeno e famotidina numa proporção no intervalo de 29:1 até 31:1.

Numa forma de realização específica, a primeira porção compreende ibuprofeno, 20-30% (p/p) de mono-hidrato de lactose; 0,1 até 2% de dióxido de silicone coloidal; 3-7% de croscarmelose de sódio; 1-3% de hidroxipropilmetilcelulose; 2-6% de celulose microcristalina silicificada (Prosolv SMCC 90) e 0,1-2% de estearato de magnésio.

Numa forma de realização, pelo menos 75% da famotidina e pelo menos 75% do ibuprofeno na forma de dosagem são libertados no espaço de 15 minutos quando medidos num dispositivo de dissolução de Tipo II (pás) de acordo com a Farmacopeia U.S. XXIX a 37°C em tampão de fosfato de potássio a 50 mM, pH 7,2 a 50 rotações por minuto.

É também proporcionado aqui um método para tratar um doente em necessidade de tratamento com ibuprofeno, em que o doente está em risco elevado para desenvolver uma úlcera induzida por NSAID. O método envolve administrar uma forma de dosagem oral que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de ibuprofeno e uma quantidade terapeuticamente eficaz de famotidina, em que a forma de dosagem oral é administrada três vezes por dia (TID), em que o ibuprofeno e a famotidina estão em compartimentos separados da forma de dosagem oral, e em que a famotidina e o ibuprofeno são libertados da forma de dosagem rapidamente quando agitados em tampão fosfato de potássio a 50 mM, pH 7,2 a 37°C. Numa forma de realização deste método, a forma de dosagem oral pode conter ibuprofeno e famotidina numa proporção no intervalo de 30:1 até 31:1.

É também aqui proporcionado um método para reduzir sintomas de dispepsia num indivíduo em necessidade do

referido tratamento com NSAID que sofreu sintomas de dispepsia associados com a administração de NSAID, que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um NSAID em combinação com uma quantidade eficaz de famotidina, em que a famotidina é administrada três vezes por dia. Numa forma de realização deste método, o NSAID é ibuprofeno. Numa forma de realização deste método desde 25 mg até 27 mg de famotidina são administradas três vezes por dia. Numa forma de realização deste método, a famotidina e o NSAID são administrados como uma forma de dosagem unitária oral única.

É também aqui proporcionado um método para o tratamento de uma pessoa em necessidade de tratamento com famotidina através de administração desde 25 mg até 27 mg de famotidina três vezes por dia. Num aspecto relacionado, a invenção proporciona uma forma de dosagem oral sólida que compreende famotidina ou um seu sal farmacologicamente aceitável, e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis, em que a forma de dosagem compreende cerca de 13 mg (e.g., 13,3 mg) ou cerca de 26,6 mg de famotidina. Numa forma de realização, a famotidina é o único ingrediente farmacologicamente activo na forma de dosagem.

Num aspecto da invenção, o ibuprofeno é proporcionado para administração a um indivíduo proporcionando uma forma de dosagem oral compreendendo 750 mg até 850 mg de ibuprofeno e 24 mg até 28 mg de famotidina, em que o ibuprofeno e a famotidina estão presentes numa proporção no intervalo de 29:1 até 31:1, administrar uma primeira dose da forma de dosagem oral; administrar uma segunda dose da forma de dosagem oral; e administrar uma terceira dose da forma de

dosagem oral, em que a primeira dose, a segunda dose, e a terceira dose são administradas num período de um ciclo de dosagem de 24 horas.

5.0 BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A Figura 1 apresenta o efeito previsto no pH intragástrico de administração de 26,6 mg de famotidina TID. A Figura 1A (painel superior) apresenta o pH intragástrico previsto durante a dosagem TID de famotidina (80 mg/dia). A Figura 1B (painel inferior) apresenta a concentração prevista de famotidina no plasma durante a dosagem TID da famotidina (80 mg/dia).

A Figura 2 apresenta o efeito previsto no pH intragástrico da administração de 40 mg de famotidina BID. A Figura 2A (painel superior) apresenta o pH intragástrico previsto durante a dosagem BID da famotidina (80 mg/dia). A Figura 2B (painel inferior) apresenta a concentração prevista de famotidina no plasma durante a dosagem BID de famotidina (80 mg/dia).

6.0-17.10 DESCRIÇÃO DETALHADA

6.0 Definições

"Famotidina" é 3-[2-(diaminometilenoamino)thiazol-4-ilmetiltio]-N-sulfamoylpropionamida, incluindo as formas polimórficas designadas Forma A e Forma B (ver, e.g. Pat. U.S. n.ºs 5 128 477 e 5 120 850) e suas misturas, assim como os seus sais farmacologicamente aceitáveis. A famotidina pode ser preparada utilizando métodos conhecidos na técnica, tais

como o método descrito na Pat. U.S. N°. 4 283 408. As propriedades da famotidina foram descritas na literatura médica (ver, e.g., Echizen et al., 1991, *Clin Pharmacokinet.* 21:178-94).

"Ibuprofeno" é ácido 2-(p-isobutilfenil) propiónico ($C_{13}H_{18}O_2$), incluindo várias formas de cristal e sais farmaceuticamente aceitáveis. Existem dois enantiómeros de ibuprofeno. Como aqui utilizado, no contexto de formulações sólidas da invenção, o "ibuprofeno" refere-se a uma mistura racémica ou seu enantiómero (incluindo, por exemplo, misturas enriquecidas no enantiómero S, e composições substancialmente isentas do enantiómero R). O ibuprofeno está disponível comercialmente e, por exemplo, podem ser obtidas preparações de ibuprofeno com tamanhos médios de partícula de 25, 38, 50, ou 90 micron de BASF Aktiengesellschaft (Ludwigshafen, Alemanha). Um produto de ibuprofeno útil é a formulação directamente compressível descrito em WO 2007/042445, uma versão do qual está disponível de BASF sob a designação comercial de ibuprofeno DC 85™. As propriedades do ibuprofeno foram descritas na literatura médica (ver, e.g., Davies, 1998, "Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years" *Clin Pharmacokinet* 34:101-54).

Um **"API"** é um ingrediente farmacêutico activo. Como aqui utilizado, "API" refere-se a ibuprofeno e/ou famotidina.

Uma **"quantidade terapeuticamente eficaz"** de ibuprofeno é uma quantidade de ibuprofeno ou do seu sal farmaceuticamente aceitável que elimina, alivia, ou proporciona alívio dos sintomas para os quais é administrada.

Uma **"quantidade terapeuticamente eficaz"** de famotidina é uma quantidade de famotidina ou do seu sal farmacêuticamente aceitáveis sal que suprime a secreção de ácido gástrico.

Os termos **"forma de dosagem oral sólida"**, **"forma de dosagem oral"**, **"forma de dose unitária"**, **"forma de dosagem para administração oral"** e semelhantes são utilizados indistintamente, e referem-se a uma composição farmacêutica na forma de um comprimido, cápsula, cápsulas revestidas, cápsulas de gel, tiras de gel, pílulas e semelhantes.

Um **"excipiente"**, como aqui utilizado, é qualquer componente de uma forma de dosagem oral que não é uma API. Os excipientes incluem ligantes, lubrificantes, diluentes, desintegrantes, revestimentos, componentes de camada de barreira, deslizantes, e outros componentes. São conhecidos na técnica excipientes (ver HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS, FIFTH EDITION, 2005, editado por Rowe et al., McGraw Hill). Alguns excipientes servem múltiplas funções ou são denominados excipientes de elevada funcionalidade. Por exemplo, o talco pode actuar como um lubrificante, e um anti-aderente, e um deslizante. Ver Pifferi et al., 2005, "Quality and functionality of excipients" *Farmaco*. 54:1-14; e Zeleznik e Renak, Business Briefing: Pharmagenetics 2004.

Um **"ligante"** é um excipiente que confere qualidades coesivas aos componentes de uma composição farmacêutica. Ligantes normalmente utilizados incluem, por exemplo, amido; açúcares, tais como, sacarose, glucose, dextrose, e lactose; derivados de celulose, tais como celulose em pó, celulose microcristalina, celulose microcristalina silicificada (SMCC), hidroxipropilcelulose, hidroxipropilcelulose

substituída baixa, hipromelose (hidroxipropilmetilcelulose); e misturas destes e de ingredientes semelhantes.

Um **"lubrificante"** é um excipiente adicionado para reduzir a adesão de uma formulação sólida ao equipamento utilizado para a produção de uma unidade que a forma, tal como, por exemplo, como os impactos de uma prensa para produzir comprimidos. Exemplos de lubrificantes incluem estearato de magnésio e estearato de cálcio. Outros lubrificantes incluem, estearato de alumínio, talco, benzoato de sódio, ácido gordo de mono glicerilo (e.g. monoestearato de glicerilo de Danisco, UK), dibe-henato de glicerilo (e.g. CompritolAT0888™ Gattefosse França), éster esteárico de glicerilo palmito (e.g. Precirol™, Gattefosse França), polioxietileno glicol (PEG, BASF) tal como PEG 4000-8000, óleo de semente de algodão hidrogenado ou óleo de semente de rícino (Cutina H R, Henkel) e outros.

Um **"diluyente"** é um excipiente adicionado a uma composição farmacêutica para aumentar o peso bruto do material a ser formulado, e.g. em comprimidos, de modo a alcançar o peso desejado.

O termo **"desintegrante"** refere-se a excipientes incluídos numa composição farmacêutica de modo a assegurar que a composição possui uma taxa de desintegração aceitável num ambiente de utilização. Exemplos de desintegrantes incluem derivados de amido (e.g., amido de carbocimetil de sódio e amido de milho pré-gelatinizado, tal como amido 1500 da Colorcon) e sais de carboximetilcelulose (e.g., carboximetilcelulose de sódio), crospovidona

(polivinilpirrolidona com PVP em ligação reticulada (PVP), e.g., Polyplasdone™ de ISP ou Kollidon™ da BASF).

O termo **"deslizante"** é utilizado para se referir a excipientes incluídos numa composição farmacêutica para manter o componente em pó a fluir à medida que o comprimido está a ser produzido, evitando a formação de caroços. Exemplos de deslizantes são dióxidos de silicone coloidais, tais como -CAD-O-SIL™ (Cabot Corp.), SYLOID™, (W.R. Grace & Co.), AEROSIL™ (Degussa), talco, e amido de milho.

O termo **"agente tensioactivo não iónico"** refere-se a, por exemplo, ésteres de sacarose; ésteres de ácido gordo parcial de poli-hidroxietilenosorbitano, tal como polietileno glicol (20) monolaurato de sorbitano, monopalmitato, monoestearato e monooleato; polietileno glicol (20) triestearato de sorbitano e trioleato); polietileno glicol (4) monolaurato de sorbitano e monoestearato; polietileno glicol (5) monooleato de sorbitano; éteres alcoólicos gordos de poli-hidroxietileno, tal como éter de cetil estearilo de polioxietileno ou éteres de laurilo correspondentes; ésteres de ácido gordo de poli-hidroxietileno; copolímeros de bloco de óxido de etileno/propileno; éteres de açúcar e ésteres de açúcar; fosfolípidos; e triglicéridos etoxilados tais como os derivados de óleo de rícino. Exemplos incluem Cremophor™ RH 40; Cremophor™ RH 60, Tween™ 80.

Os termos **"sobre-revestimento"**, **"camada de sobre-revestimento"** ou **"sobre-revestido"** refere-se a um revestimento ou revestimentos mais externos de uma forma de dose unitária, tal como um comprimido ou cápsula de

revestimento, que pode ser adicionado para melhorar o aspecto, o sabor, a facilidade de engolir, ou outras características do comprimido ou cápsula de revestimento. A camada de sobre-revestimento não contém um API. Sobre-revestimentos adequados são solúveis em, ou desintegram-se rapidamente em água, e, para os objectivos desta invenção, são revestimentos não entéricos. Um material de sobre-revestimento exemplar é Opadry II disponível de Colorcon, Inc., Westpoint PA.

"QD", "BID", "TID", "QID", e "HS" possuem os seus significados normais de, respectivamente, administração do medicamento uma vez por dia, duas vezes por dia, três vezes por dia, quatro vezes por dia ou à hora de deitar. A administração três vezes por dia significa que pelo menos 6 horas, preferencialmente pelo menos 7 horas, e mais preferencialmente cerca de 8 horas de intervalo entre administrações. A administração três vezes por dia pode significar administração cerca de cada 8 horas (e.g., 7 a.m., 3 p.m. e 11 p.m.). Em alguns casos, em que são realizadas medições quantitativas, a "administração TID" pode significar administração a cada $8 \pm 0,25$ horas.

Tal como aqui utilizado, o termo "**quantidade diária**" refere-se à quantidade de um API (ibuprofeno ou famotidina) administrado ao longo de um período de 24-horas num regime de dosagem específico.

O termo "**camada de barreira**" refere-se a uma camada na forma de dosagem unitária que é interposta entre o compartimento que contém ibuprofeno (e.g., um núcleo de ibuprofeno ou partículas de ibuprofeno revestidas) e o

compartimento que contém famotidina (e.g., revestimento que contém famotidina ou partículas de famotidina revestidas). De um modo geral, a camada de barreira não contém um API. Uma camada de barreira da invenção pode ser uma película solúvel em água, independente do pH que promove a desintegração imediata para a libertação rápida do fármaco revestido (i.e., ibuprofeno e/ou famotidina). Normalmente, é utilizada uma película rapidamente solúvel. Os materiais que podem ser utilizados para películas rapidamente solúveis são bem conhecidos na película e incluem derivados da celulose, tais como hidroxipropilmetil celulose, hidroxipropil celulose, ftalato de hidroxipropil metilcelulose, ftalato de acetato de celulose, e etil celulose; polímeros metacrílicos, copolímeros de amino-alquilmetacrilato (e.g. EudragitTME), ftalato de acetato de polivinilo e álcool polivinílico (PVA). Um plastificador (e.g., triacetina, ftalato de dietilo, sebacato de tributilo ou polietileno glicol) também pode ser incluído. A camada de barreira pode incluir um anti-aderente ou deslizante (e.g., talco, sílica fumada ou estearato de magnésio) e corantes tais como dióxido de titânio, óxido de ferro com bases de corantes ou outros. Numa forma de realização, a camada de barreira compreende um polímero comestível não tóxico, partículas de pigmento comestíveis, um plastificador de polímero comestível, e um tensioactivo. Materiais incluem, por exemplo, materiais descritos na Pat. n.º 4 543 370. (Colorcon). Camadas de barreira exemplares incluem OPADRY®, que está disponível em Colorcon (West Point PA USA); OPADRY II® que está disponível em Colorcon (West Point PA USA) e compreende HPMC, dióxido de titânio, plastificador e outros componentes; e co-polímero de álcool polivinílico-polietileno glicol comercializado como Kollicoat® IR (BASF).

Camadas de barreira adequadas, para ilustração, incluem Kollicoat® IR (um copolímero de enxerto de álcool polivinílico-polietileno glicol) e Kollicoat IR White® ambos fabricados por BASF Aktiengesellschaft (Ludwigshafen, Alemanha). A espessura da camada de barreira pode variar dentro de uma vasta gama, mas está geralmente no intervalo entre 20 e 3 000 micron, tal como na ordem dos 25 até 250 micron. Preferencialmente, a camada de barreira retarda a libertação do API em menos de 5 minutos, preferencialmente menos de 4 minutos e mais preferencialmente em menos de 3 minutos.

Um **"indivíduo em necessidade de tratamento com ibuprofeno"** é um indivíduo que recebe o benefício terapêutico da administração do ibuprofeno. O ibuprofeno é indicado para o tratamento de dor fraca a moderada, dismenorreia, inflamação, e artrite. Numa forma de realização, o indivíduo em necessidade de tratamento com ibuprofeno está sob o tratamento para uma condição crónica. Por exemplo, um indivíduo em necessidade de tratamento com ibuprofeno pode ser um indivíduo com artrite reumatóide, um indivíduo com osteoartrite, um indivíduo que sofre de dor crónica (e.g., dor lombar crónica, síndrome da dor regional crónica, dor dos tecidos moles crónica), ou um indivíduo que sofre de um estado inflamatório crónico. Em geral, um indivíduo sob tratamento para uma condição crónica requer tratamento com ibuprofeno durante um período extenso, tal como pelo menos um mês, pelo menos quatro meses, pelo menos seis meses, ou pelo menos um ano. Noutra forma de realização, o indivíduo em necessidade de tratamento com ibuprofeno está sob tratamento para um estado que não é crónico, tal como dor aguda, dismenorreia ou inflamação

aguda. Preferencialmente, o doente em necessidade de tratamento com ibuprofeno não sofre de uma condição caracterizada por hipersecreção de ácido gástrico (e.g., Síndrome de Zollinger-Ellison). Preferencialmente, o doente não sofre de ulceração de Barrett ou esofagite grave activa. Em certas formas de realização, o indivíduo não possui doença de refluxo gastroesofágico (GERD). Em certas formas de realização, o indivíduo não está em necessidade de tratamento para uma úlcera. Em certas formas de realização, o indivíduo não sofre de dispepsia. Em certas formas de realização, o indivíduo está num risco elevado de desenvolver uma úlcera induzida por NSAID. Em algumas formas de realização, o indivíduo possui um Índice de Massa Corporal no intervalo normal.

Uma **"condição de capacidade de resposta de ibuprofeno"** é uma condição para a qual os sintomas são reduzidos pela administração de ibuprofeno, tal como dor fraca a moderada, dismenorreia, inflamação, artrite (e.g., artrite reumatóide e osteoartrite), dor crónica, estado inflamatório crónico, dor crónica, dor aguda e inflamação aguda.

Um **"indivíduo em necessidade de tratamento com famotidina"** é um indivíduo que recebe o benefício terapêutico da administração de famotidina. Numa forma de realização, o indivíduo em necessidade de tratamento com famotidina requer tratamento para dispepsia não ulcerativa. Numa forma de realização, o indivíduo em necessidade de tratamento com famotidina requer tratamento para a doença de refluxo gastroesofágico (GERD) ou para esofagite devida a GERD ou para úlcera (duodenal ou gástrica). Numa forma de realização, o indivíduo não toma ibuprofeno para o

tratamento de uma condição crónica. Numa forma de realização, o indivíduo não está sob a terapia com NSAID (e.g., não toma ibuprofeno e/ou um NSAID diferente para o tratamento de uma condição crónica). Numa forma de realização, o indivíduo em necessidade de tratamento com famotidina requer tratamento para dispepsia mas não requer tratamento para úlcera, GERD ou suas complicações. Como aqui utilizado, "indivíduo em necessidade de tratamento com famotidina" exclui especificamente qualquer indivíduo em necessidade de tratamento para hipersecreção de ácido gástrico (e.g., Síndrome de Zollinger-Ellison). Em certa forma de realização, o doente não sofre de ulceração de Barrett ou esofagite grave activa. Em certas formas de realização um "indivíduo em necessidade de tratamento com famotidina" não sofre de doença de refluxo gastroesofágico (GERD) ou esofagite devido a GERD. Em certas formas de realização, um "indivíduo em necessidade de tratamento com famotidina" não possui uma úlcera. Em certas formas de realização, o indivíduo não sofre de dispepsia.

Uma **"condição de capacidade de resposta a famotidina"** é uma condição para a qual os sintomas são reduzidos pela administração de famotidina, tais como dispepsia, GERD, esofagite devido a GERD, ou úlcera.

Um indivíduo está **"em risco elevado para o desenvolvimento de uma úlcera induzida por NSAID"** se o indivíduo está mais susceptível do que o indivíduo médio para o desenvolvimento de uma úlcera quando está sob tratamento com um NSAID. Uma taxa de probabilidade elevada para o risco do desenvolvimento de complicações de úlcera associada a NSAID é observada em indivíduos com um passado

de úlcera complicada (taxa de probabilidade de 13,5), indivíduos que tomam múltiplos NSAIDs ou NSAIDs mais aspirina (taxa de probabilidades 9,0); indivíduos que tomam doses elevadas de NSAIDs (taxa de probabilidades 7,0), indivíduos sob terapia de anticoagulante, tal como baixa dose de aspirina (taxa de probabilidades 6,4), indivíduos com um passado de úlcera não complicada (taxa de probabilidades 6,1), e indivíduos mais velhos do que 70 anos (taxa de probabilidades 5,6) Ver, e.g., Gabriel et al., 1991, *Ann Intern Med.* 115:787; Garcia Rodriguez et al. 1994, *Lancet* 343:769; Silverstein et al. 1995, *Ann Intern Med.* 123:241; e Sorensen et al., 2000, *Am J Gastroenterol.* 95:2218. Indivíduos em risco aumentado para desenvolverem uma úlcera induzida por NSAID podem possuir um ou mais destes factores de risco. Indivíduos **"em risco elevado para desenvolver uma úlcera induzida por NSAID"** são indivíduos com mais de 80 anos de idade e indivíduos com uma história de complicações gastrointestinais graves associadas a NSAID (e.g., perfuração de úlceras, obstrução da saída gástrica devido a úlceras, hemorragia gastrointestinal).

"Mistura" refere-se a uma composição farmacêutica produzida através da combinação e mistura de dois ou mais fármacos e um ou mais excipientes no mesmo compartimento de uma forma de dosagem.

Um **"compartimento"** no contexto de uma forma de dosagem unitária é uma região física de um comprimido ou outra forma de dosagem. Dois componentes de uma forma de dosagem unitária estão em **"compartimentos separados"** quando eles são separados fisicamente (e.g., por uma camada de barreira).

Tal como aqui utilizado no contexto de uma forma de dosagem unitária, o termo "entérico" tem o seu significado usual e refere-se a uma preparação medicinal que passa através do estômago intacto e desintegra-se no intestino. Um **"revestimento entérico"** permanece insolúvel a pH gástrico, depois permite a libertação do ingrediente activo de uma partícula revestida ou forma de dosagem revestida a pH superior a 5,0, e.g., superior a pH 5,5, 6,0, 6,5, ou 7,0.

Tal como aqui utilizado, **"dispepsia"** refere-se a uma dor abdominal superior ou desconforto com ou sem sintomas de saciedade precoce, náusea, ou vômitos sem causa orgânica definível, como diagnosticado após os critérios de Rome II (Talley et al., 1999, *Gut* 45 (Supl. II) :1137-42), ou qualquer modificação subsequente destes. De acordo com os critérios de Rome II, um diagnóstico de dispepsia funcional requer: (1) dor abdominal persistente ou recorrente ou desconforto centrado no abdómen superior; (2) duração do sintoma de pelo menos 12 semanas, que não precisam de ser consecutivas, nos 12 meses anteriores; (3) sem evidência de doença orgânica (incluindo com endoscopia superior) que seja provável que explique os sintomas; (4) sem evidência de que a dispepsia seja exclusivamente aliviada por defecação ou associação com o início de uma alteração na frequência das fezes ou forma das fezes (i.e., sem síndrome do intestino irritável). Neste contexto, "desconforto" é definido como uma sensação desagradável, e podem incluir sensação de enfiamento, inchaço, saciedade precoce, e náusea. A definição inclui, dispepsia de tipo úlcera, do tipo dismotilidade, e não específica. Sintomas de dispepsia incluem náusea, regurgitação, vômito, azia, enfiamento

abdominal prolongado ou inchaço a seguir a uma refeição, desconforto ou dor de estômago, e saciedade precoce.

Uma dose unitária está num **"ambiente aquoso"** quando está numa solução à base de água *in vivo* (e.g., no estômago) ou *in vitro*. Um ambiente aquoso *in vitro* é o tampão fosfato de potássio a 50 mM, pH 7,2. Outro ambiente aquoso *in vitro* é o tampão fosfato de potássio a 50 mM, pH 4,5.

Tal como aqui utilizado, uma pessoa com **"peso corporal normal"** possui um índice de massa corporal de 20-25 inclusivamente (calculado como peso (kg) / [altura (m)]²).

Tal como aqui utilizado, um **"ciclo de dosagem de 24-horas"** ou **"período de dosagem de 24-horas"** refere-se a um período de tempo de 24-horas no qual um indivíduo é administrado com o(s) fármaco(s) e pode corresponder a um horário de um dia (e.g., 12:01 a.m. até à meia-noite) ou pode estender-se por um horário de dois dias (do meio-dia do dia 1 até ao meio-dia do dia 2).

Todas as percentagens estão em % p/p, salvo especificamente indicado em contrário. Salvo indicação em contrário, "% em peso" é a percentagem em peso do componente especificado em comparação com o peso total da dosagem unitária (e.g., comprimido). Opcionalmente, a % em peso pode ser calculada como se o peso total da forma de dosagem unitária for o peso da porção de ibuprofeno, porção de famotidina, e camada de barreira, mas não incluindo o sobre-revestimento (e.g., adicionado para mascarar o sabor, melhorar a facilidade de engolir, melhorar o aspecto, e semelhantes). Opcionalmente, a % em peso pode ser calculado

com base no peso total da forma de dosagem unitária, incluindo todos os revestimentos. "United States Pharmacopeia" e "USP" significam a Farmacopeia dos Estados Unidos da América e a 29ª Revisão do Formulário Nacional (disponível de 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, Maryland 20852-1790, USA). Será entendido que, devido a arredondamento ou limitas práticos nas medições quantitativas, a referência a uma quantidade de API ou de excipiente numa forma de dosagem pode incluir alguma variação, tal como $\pm 10\%$, preferencialmente $\pm 5\%$, e mais preferencialmente $\pm 1\%$. Será entendido, por exemplo, que pode ser administrada uma quantidade total de 80 mg famotidina em três doses de 26,6 mg de famotidina por dose.

7.0 Administração TID de uma Forma de dosagem oral de Ibuprofeno-Famotidina

Num aspecto a presente invenção refere-se à administração de uma forma de dosagem oral como definido pelas reivindicações que compreendem ibuprofeno, famotidina, e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis, para administração a um doente em necessidade de tratamento com ibuprofeno. Em parte, a presente invenção reduz ou previne a ocorrência de toxicidade gastrointestinal associada com a utilização de ibuprofeno, tal como ulceração gastrointestinal e dispepsia. Numa forma de realização, a invenção previne as toxicidades associadas com a utilização de ibuprofeno em doentes que estão especificamente em risco para o desenvolvimento dessas toxicidades.

Quando administrada para evitar ou mitigar os efeitos ulcerogénicos da terapia com NSAID a longo termo, a

famotidina é administrada a 40 mg BID (ver Taha *et al.*, 1996, *supra*). Todavia, foi agora determinado utilizando modelagem farmacocinética (ver Exemplo 1) e em ensaios clínicos (ver Exemplo 2) que, surpreendentemente, a administração TID de famotidina proporciona um efeito protector superior ao alcançado através de dosagem BID. Por exemplo, a administração TID de famotidina resulta num pH intragástrico superior a 3,5 para uma proporção superior ao ciclo de dosagem do que a dosagem BID convencional.

Inesperadamente, o tratamento utilizando a forma de dosagem unitária oral da presente invenção resulta em variabilidade reduzida interdoente em relação ao pH gástrico numa população de doentes que recebem um tratamento de combinação ibuprofeno-famotidina. Esta redução aumenta a previsibilidade do tratamento e reduz a probabilidade de qualquer doente particular ir passar por um pH gástrico prejudicial no decurso do tratamento de combinação ibuprofeno-famotidina.

Adicionalmente, um estudo clínico humano descrito no Exemplo 3, abaixo, demonstrou que os parâmetros farmacocinéticos para a administração concorrente de formas de libertação imediata de ibuprofeno e famotidina não foram significativamente diferentes dos parâmetros farmacocinéticos para a administração separada dos dois APIs. Quando administrados concorrentemente, ambos o ibuprofeno e a famotidina retêm as características de libertação imediata de absorção rápida e obtenção rápida da concentração máxima no plasma (T_{max}).

Estes resultados indicam que um paradigma de tratamento no qual o ibuprofeno e a famotidina são administrados num horário TID como uma forma de dose unitária (três vezes por dia) irá distribuir ibuprofeno que é bioequivalente ao da dosagem TID convencional de ibuprofeno, enquanto proporciona protecção significativa e superior dos efeitos colaterais relacionados com o ibuprofeno, tais como aumento da probabilidade de desenvolvimento de úlcera e dispepsia. A administração de ibuprofeno-famotidina TID irá proporcionar protecção superior, como medido por pH gástrico, em comparação com co-terapia com famotidina BID e ibuprofeno TID.

Assim, num aspecto, a presente invenção proporciona ibuprofeno a um doente em necessidade de tratamento com ibuprofeno através de administração de uma forma de dosagem oral que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de ibuprofeno e uma quantidade terapeuticamente eficaz de famotidinas definida pelas reivindicações, em que a forma de dosagem oral é administrada três vezes por dia (TID). A invenção também proporciona formas de dosagem oral unitárias adaptadas para utilização neste método.

8.0 Incompatibilidade de ibuprofeno e famotidina

Foi descoberto que, em condições de "degradação forçada", ibuprofeno e famotidina em mistura são farmaceuticamente incompatíveis. As condições de degradação forçada referem-se a condições de temperatura elevada, ou temperatura elevada e humidade, pretende acelerar o processo de degradação química. As condições de degradação forçada durante um período de tempo são utilizadas para prever o

efeito de armazenamento em condições mais benignas (e.g., temperatura ambiente) durante um período de tempo mais longo. A presente invenção supera esta incompatibilidade através da formulação do ibuprofeno e famotidina em compartimentos separados da forma de dosagem.

Assim, num aspecto, a presente invenção proporciona ibuprofeno para administração a um doente em necessidade de tratamento com ibuprofeno através da administração de uma forma de dosagem oral como definido pelas reivindicações, que compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz de ibuprofeno e uma quantidade terapeuticamente eficaz de famotidina, em que a forma de dosagem oral é administrada três vezes por dia (TID), e em que o ibuprofeno e a famotidina estão em compartimentos separados da forma de dosagem oral. A invenção também proporciona formas de dosagem oral unitárias adaptadas para utilização neste método.

9.0 Formas de Dosagem Oral de Ibuprofeno-Famotidina: Conteúdo em API, Propriedades de Dissolução e Propriedades Protectoras

Formulações exemplares que podem ser utilizadas na prática da invenção são descritas abaixo.

9.1 Conteúdo em API

As formas de dosagem da invenção compreendem ibuprofeno e famotidina em quantidades suficientes para proporcionar eficácia terapêutica quando administrados três vezes por dia. A cada tempo de administração, pode ser administrada

uma forma de dosagem unitária única (e.g., comprimido), ou a quantidade apropriada de fármaco pode ser administrada como uma dose separada (e.g., a mesma quantidade de fármaco administrado como dois comprimidos tomados em conjunto). Por exemplo, a administração TID de 800 mg de ibuprofeno e 26,6 mg de famotidina podem estar na forma de uma forma de dosagem unitária única que contém 800 mg ibuprofeno e cerca de 26,6 mg de famotidina, duas formas de dosagem unitárias que contém 400 mg de ibuprofeno e cerca de 13,3 mg de famotidina, ou ainda quatro formas de dosagem unitárias que contém 200 mg de ibuprofeno e cerca de 7 mg de famotidina. Preferencialmente, é administrada uma dose terapeuticamente eficaz como um ou dois comprimidos.

A quantidade terapeuticamente eficaz de ibuprofeno assim administrada está normalmente no intervalo de 50 mg até 1000 mg. Uma dose terapeuticamente eficaz para dor de cabeça ou dor fraca pode ser 200 mg ou 400 mg TID. Uma dose terapeuticamente eficaz para artrite é normalmente de 800 mg TID.

Em geral, as formas de dosagem unitárias da invenção compreendem ibuprofeno numa quantidade de 50-1000 mg. Em certas formas de realização a forma de dosagem unitária compreende ibuprofeno numa quantidade de 200-800 mg, 300-500 mg, 700-800 mg, cerca de 400 mg ou cerca de 800 mg de ibuprofeno.

Para muitas aplicações, a quantidade de ibuprofeno na forma de dose unitária é de cerca de 800 mg (e.g., no intervalo de 750 mg até 850 mg) que permite a administração de 2400 mg/dia com administração TID de um comprimido, ou a

quantidade de ibuprofeno é de cerca de 400 mg (e.g., no intervalo de 375 mg até 425 mg) que permite a administração de 2400 mg/dia com administração TID de dois comprimidos.

A quantidade terapeuticamente eficaz de famotidina assim administrada está normalmente no intervalo de 7 mg até 30 mg. Em geral, as formas de dosagem unitárias da invenção compreendem famotidina no intervalo de 12 mg até 28 mg. Para muitas aplicações a quantidade de famotidina na forma de dose unitária é de cerca de 26,6 mg (e.g., no intervalo de 24 mg até 28 mg) que permite a administração de 80 mg/dia com a administração TID de um comprimido, ou a quantidade de famotidina é de cerca de 13 mg (e.g., no intervalo de 12 mg até 14 mg) que permite a administração de 80 mg/dia com administração TID de dois comprimidos.

Numa forma de realização preferida, as formas de dosagem oral unitárias são formuladas para distribuir uma dose diária de cerca de 2400 mg de ibuprofeno e cerca de 80 mg de famotidina com administração três vezes por dia. Para muitas aplicações, a quantidade de ibuprofeno é de cerca de 800 mg (e.g., no intervalo de 750 mg até 850 mg) e a quantidade de famotidina é de cerca de 26,6 mg (e.g., no intervalo de 24 mg até 28 mg). Isto permite a administração de 2400 mg/dia de ibuprofeno e 80 mg/dia de famotidina com administração TID de um comprimido. Numa forma de realização relacionada, a quantidade de ibuprofeno é de cerca de 400 mg (e.g., no intervalo de 375 mg até 425 mg) e a quantidade de famotidina é de cerca de 13 mg (e.g., no intervalo de 12 mg até 14 mg). Isto permite a administração de 2400 mg/dia de ibuprofeno e 80 mg/dia de famotidina com administração TID de dois comprimidos. Numa forma de realização relacionada, a

quantidade de ibuprofeno é de cerca de 200 mg (e.g., no intervalo de 175 mg até 225 mg) e a quantidade de famotidina é de cerca de 6,6 mg (e.g., no intervalo de 6 mg até 7 mg).

Numa forma de realização, as formas de dosagem oral unitárias são formuladas para distribuir uma dose diária de cerca de 1800 mg de ibuprofeno e cerca de 80 mg de famotidina com administração três vezes por dia. Para muitas aplicações a quantidade de ibuprofeno é de cerca de 600 mg (e.g., no intervalo de 550 mg até 650 mg) e a quantidade de famotidina é de cerca de 26,6 mg (e.g., no intervalo de 24 mg até 28 mg). Isto permite a administração de 1800 mg/dia de ibuprofeno e 80 mg/dia de famotidina com administração TID de um comprimido. Numa forma de realização relacionada, a quantidade de ibuprofeno é de cerca de 300 mg (e.g., no intervalo de 275 mg até 325 mg) e a quantidade de famotidina é de cerca de 13 mg (e.g., no intervalo de 12 mg até 14 mg). Isto permite a administração de 1800 mg/dia de ibuprofeno e 80 mg/dia de famotidina com administração TID de dois comprimidos.

Noutras formas de realização pode ser administrado mais ou menos API. Por exemplo, em alguns casos, a dose diária de ibuprofeno é superior a 2400 mg (e.g., 3200 mg). Esta quantidade pode ser facilmente administrada como, por exemplo, três ou seis comprimidos por dia, particularmente utilizando uma formulação de ibuprofeno que pode ser utilizada para formar comprimidos com pouco excipiente (e.g., BASF ibuprofeno DC 85®). Se for utilizada uma formulação que contém apenas o enantiómero S activo de ibuprofeno, pode ser por vezes administrada uma quantidade

mais pequena (e.g., uma quantidade que produz o mesmo efeito terapêutico que a dose terapêutica da mistura racémica).

A proporção de ibuprofeno para famotidina nas formas de dosagem da invenção está no intervalo de 29:1 até 31:1, tal como 30:1 até 31:1. Numa forma de realização a proporção de ibuprofeno para famotidina é de cerca de 30:1. Quantidades exemplares de ibuprofeno e famotidina incluem $800 \pm 10\%$ mg de ibuprofeno e $26,6 \pm 10\%$ mg de famotidina; $400 \pm 10\%$ mg de ibuprofeno e $13,3 \pm 10\%$ mg de famotidina; e $200 \pm 10\%$ mg de ibuprofeno e $6,65 \pm 10\%$ mg de famotidina.

Numa forma de realização preferida, a forma de dosagem oral não contém um composto farmacologicamente activo (*i.e.*, composto de fármaco) diferente de ibuprofeno e famotidina. Em formas de realização particulares, a forma de dosagem oral não contém qualquer NSAID para além de ibuprofeno e/ou não contém qualquer antagonista do receptor de H₂ diferente de famotidina. Em certas formas de realização, a quantidade de famotidina é diferente de 5 mg, diferente de 10 mg, diferente de 20 mg ou diferente de 40 mg por forma de dosagem.

9.2 Libertação rápida de famotidina e ibuprofeno

Em certas formas de realização oral as formas de dosagem da invenção são formuladas de modo a que a libertação de ambos os APIs ocorre (ou começa a ocorrer) por volta do mesmo tempo. "Por volta do mesmo tempo" significa que a libertação de um API começa dentro de 5 minutos do início da libertação do segundo API, por vezes com 4 minutos, por vezes dentro de 3 minutos, por vezes dentro de 2 minutos, e

por vezes essencialmente em simultâneo. "Por volta do mesmo tempo" também pode significar que a libertação de um API começa antes da libertação do segundo API está completo. Isto é, a forma de dosagem não é concebida de modo a que um dos APIs seja libertado significativamente após o outro API. Por exemplo, a camada de barreira (descrita abaixo), se estiver presente, não é concebida para atrasar significativamente a libertação do API aí contido. São seleccionadas combinações de excipientes (que podem incluir um ou mais de um ligante, um lubrificante, um diluente, um desintegrante, um deslizante e outros componentes) que não atrasam substancialmente a libertação de um API. Ver *e.g.*, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL MANUFACTURING FORMULATIONS, 2004, Ed. Sarfaraz K Niazi, CRC Press; HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL ADDITIVES, SECOND EDITION, 2002, compilado por Michael e Irene Ash, Synapse Books; e REMINGTON SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 2005, David B. Troy (Editor), Lippincott Williams & Wilkins.

Nalgumas formas de realização, ambos a famotidina ou o ibuprofeno são formulados para libertação imediata, e não para perfis de libertação normalmente referidos como libertação retardada, libertação sustentada, ou libertação controlada. Por exemplo, numa forma de realização, a forma de dosagem unitária é formulada de modo a que a famotidina e o ibuprofeno sejam libertados rapidamente em condições de pH neutro (*e.g.*, uma solução aquosa de pH 6,8 até pH 7,4, *e.g.*, pH 7,2). Neste contexto "rapidamente" significa que ambos os APIs são libertados significativamente para a solução num período de 20 minutos nas condições de ensaio *in vitro*. Em algumas formas de realização ambos os APIs são libertados significativamente para a solução num período de 15 minutos

nas condições de ensaio *in vitro*. Neste contexto, "libertado significativamente" significa que pelo menos 60% em peso do API na forma de dosagem unitária é dissolvido, preferencialmente pelo menos 75%, mais preferencialmente pelo menos 80%, frequentemente pelo menos 90%, e por vezes pelo menos 95%. Numa forma de realização, ambos a famotidina e o ibuprofeno são libertados em pelo menos 95% num período de 30 minutos.

As taxas de dissolução podem ser determinadas utilizando métodos conhecidos. De um modo geral, um ensaio de dissolução *in vitro* é realizado colocando as formas de dosagem unitária(s) de famotidina-ibuprofeno (e.g., comprimido(s)) num volume de meio de dissolução conhecido, num recipiente com um dispositivo de agitação adequado. São retiradas amostras do meio a vários tempos e analisadas quanto à substância activa dissolvida para determinar a taxa de dissolução. A dissolução pode ser medida como descrito para ibuprofeno na USP ou, alternativamente, como descrito para a famotidina na USP. Uma abordagem é ilustrada no Exemplo 6. Em resumo, a forma de dose unitária (e.g., comprimido) é colocada num frasco de um Dispositivo de Solução II da Farmacopeia dos Estados Unidos (Pás) que contém 900 mL de meio de dissolução a 37°C. A velocidade da pá é de 50 rpm. São realizadas medições independentes para pelo menos três (3) comprimidos. Num ensaio adequado *in vitro*, a dissolução é medida utilizando um meio de dissolução neutro, tal como tampão fosfato de potássio a 50 mM, pH 7,2 ("condições neutras") geralmente como descrito no Exemplo 6, abaixo.

9.3 Libertação Substancial de Famotidina e Ibuprofeno em Condições de pH Baixo

Numa forma de realização, a forma de dosagem unitária é formulada de modo a que a famotidina e o ibuprofeno sejam ambos libertados rapidamente em condições de pH baixo. A libertação em condições de pH baixo é medida utilizando o ensaio descrito acima e no Exemplo 6, mas utilizando tampão fosfato de potássio a 50 mM, pH 4,5 como um meio de dissolução. Como utilizado neste contexto, os APIs são libertados rapidamente a pH baixo quando uma quantidade substancial de ambos os APIs é libertada numa solução num período de 60 minutos em condições de ensaio a pH baixo. Em algumas formas de realização, uma quantidade substancial de ambos os APIs é libertado numa solução num período de 40 minutos em condições de ensaio a pH baixo. Em algumas formas de realização, uma quantidade substancial de ambos os APIs é libertada numa solução num período de 20 minutos em condições de ensaio a pH baixo. Em algumas formas de realização, uma quantidade substancial de ambos os APIs é libertada numa solução num espaço de 10 minutos em condições de ensaio a pH baixo. Neste contexto, uma "quantidade substancial" significa pelo menos 15%, preferencialmente pelo menos 20%, e mais preferencialmente pelo menos 25% de ibuprofeno é dissolvido e pelo menos 80%, preferencialmente pelo menos 85%, e mais preferencialmente pelo menos 90% de famotidina é dissolvida.

9.4 Protecção Gástrica

Tal como ilustrado nos Exemplos 1 e 2, administração TID a um indivíduo de famotidina resulta num pH intragástrico

que é elevado (em magnitude e/ou duração), em média, em relação ao pH intragástrico resultando da administração BID convencional de famotidina, resultando em melhor protecção gástrica. Como aqui utilizado, a administração de uma composição ou composições farmacêuticas "proporciona melhor protecção gástrica" comparada com a administração de uma composição ou composições de referência em que a administração da composição farmacêutica mantém o pH do estômago a um nível mais básico. Foi agora descoberto que a administração TID de famotidina proporciona melhor protecção gástrica do que a dosagem BID convencional da mesma dose diária do fármaco.

O pH intragástrico pode ser determinado através de métodos conhecidos na técnica utilizando, por exemplo, uma sonda de pH nasogástrica. Uma sonda útil é o registador ambulatório de pH Digitrapper™ pH 400 de Medtronic Functional Diagnostics (Shoreview, MN). Tipicamente, o pH é medido várias vezes por minuto (e.g., o Digitrapper™ pH 400 realiza medições a uma frequência de 1/4 Hz) e é calculada a mediana de pH durante um período de 24 horas. As medições podem ser calculadas durante períodos específicos (e.g., em vigília, sono, pós-prandial, etc). As medições podem ser realizadas após o indivíduo ter recebido o regime de dosagem apropriado durante 1, 2 ou 3 dias ou mais do que 3 dias, tal como após várias semanas de utilização.

Um indivíduo em necessidade de tratamento com ibuprofeno e que recebe uma terapia de combinação de ibuprofeno-famotidina possuirá maior protecção gástrica quando é administrada TID uma dose unitária que contém famotidina (ou que contém uma combinação de famotidina mais ibuprofeno). De

um modo semelhante, num grupo de indivíduos tratados no qual as respostas são algo variáveis, um indivíduo pode possuir uma probabilidade reduzida de lesão gástrica (e.g., exposição a pH baixo) quando é administrada TID uma forma de dose unitária de ibuprofeno-famotidina. O indivíduo (ou indivíduos num grupo) pode, em alguns casos, possuir características partilhadas. Em geral, o indivíduo ou indivíduos (de aqui em diante, "indivíduo") é um adulto (mais de 18 anos de idade). Numa forma de realização, o indivíduo é macho. Numa forma de realização, o indivíduo é fêmea. Numa forma de realização, o indivíduo tem uma idade no intervalo de 19-42 anos. Em várias formas de realização, o indivíduo pode possuir uma idade em anos no intervalo de 20-30, 25-35, 30-40, 35-45, 40-50, 45-55, 50-60, 55-65, 60-70 ou mais velho do que 70 anos de idade. Numa forma de realização, o indivíduo possui um peso normal (i.e., um Índice de Massa Corporal de 20-25). Numa forma de realização, o indivíduo não possui um peso corporal normal (i.e., $BMI < 20$ ou $BMI > 25$).

A protecção gástrica pode ser medida num único indivíduo ou num grupo de indivíduos (uma "população de doentes"). As medições podem ser realizadas num grupo especificado de indivíduos para medir a protecção gástrica (e.g., para determinar a mediana do pH gástrico) e determinada a mediana da medição de protecção gástrica (e.g., tempo com pH gástrico > 4 ; mediana do pH ao longo de um período de 24 horas, etc.). Numa forma de realização, os indivíduos no grupo são machos. Numa forma de realização, os indivíduos no grupo são fêmeas. Numa forma de realização, o grupo inclui tanto indivíduos machos como fêmeas. Numa forma de realização, o grupo inclui ambos os indivíduos sob

tratamento para RA. Em várias formas de realização os indivíduos no grupo podem possuir uma idade em anos no intervalo de 19-42, 20-30, 25-35, 30-40, 35-45, 40-50, 45-55, 50-60, 55-65, 60-70 ou mais velho do que 70 anos de idade. Numa forma de realização, os indivíduos no grupo possuem um peso normal (i.e., um Índice de Massa Corporal de 20-25). Noutra forma de realização, uma população doente é um grupo de doentes que estão sob o cuidado do mesmo médico ou técnico de cuidados de saúde ou que recebe tratamento na mesma clínica de cuidados de saúde ou obter agentes terapêuticos na mesma farmácia.

9.4.1 Fracção de ciclo de dosagem de 24-horas com pH acima de um valor especificado

Uma medição de protecção gástrica é a fracção de um ciclo de dosagem de 24-horas durante a qual a quantidade de tempo o pH é mantido acima de um valor designado (e.g., pH 2,5, pH 3,0, pH 3,5, pH 4,0, ou pH 4,5). Por exemplo, a melhor protecção gástrica pode ser caracterizada como o pH acima do valor designado durante mais tempo num ciclo de dosagem de 24 horas do que a administração da(s) composição(ões) de referência. A administração TID de famotidina (ou, alternativamente uma forma de dosagem unitária da invenção que contém famotidina e ibuprofeno) irá manter o pH gástrico de 2,5 ou superior durante pelo menos 5, pelo menos 6, pelo menos 7, pelo menos 8, pelo menos 9, pelo menos 10, pelo menos 11, pelo menos 12, pelo menos 13, pelo menos 14, pelo menos 15, pelo menos 16, pelo menos 17, pelo menos 18, pelo menos 19, pelo menos 20, pelo menos 21, pelo menos 22, ou pelo menos 23 horas de um ciclo de dosagem de 24 horas. Numa forma de realização, a administração TID

de famotidina (ou, alternativamente uma forma de dosagem unitária da invenção que contém famotidina e ibuprofeno) irá manter um pH gástrico de 3,0 ou superior durante pelo menos 5, pelo menos 6, pelo menos 7, pelo menos 8, pelo menos 9, pelo menos 10, pelo menos 11, pelo menos 12, pelo menos 13, pelo menos 14, pelo menos 15, pelo menos 16, pelo menos 17, pelo menos 18, pelo menos 19, pelo menos 20, pelo menos 21, pelo menos 22, ou pelo menos 23 horas de um ciclo de dosagem de 24 horas. Numa forma de realização, a administração TID de famotidina (ou, alternativamente uma forma de dosagem unitária da invenção que contém famotidina e ibuprofeno) irá manter um pH gástrico de 3,5 ou superior durante pelo menos 5, pelo menos 6, pelo menos 7, pelo menos 8, pelo menos 9, pelo menos 10, pelo menos 11, pelo menos 12, pelo menos 13, pelo menos 14, pelo menos 15, pelo menos 16, pelo menos 17, pelo menos 18, pelo menos 19, pelo menos 20, pelo menos 21, pelo menos 22, ou pelo menos 23 horas de um ciclo de dosagem de 24 horas. Numa forma de realização, a administração TID de famotidina (ou, alternativamente uma forma de dosagem unitária da invenção que contém famotidina e ibuprofeno) irá manter um pH gástrico de 4,0 ou superior durante pelo menos 5, pelo menos 6, pelo menos 7, pelo menos 8, pelo menos 9, pelo menos 10, pelo menos 11, pelo menos 12, pelo menos 13, pelo menos 14, pelo menos 15, pelo menos 16, pelo menos 17, pelo menos 18, pelo menos 19, pelo menos 20, pelo menos 21, pelo menos 22, ou pelo menos 23 horas de um ciclo de dosagem de 24 horas. A administração TID de famotidina (ou, alternativamente uma forma de dosagem unitária da invenção que contém famotidina e ibuprofeno) irá manter o pH gástrico de 4,5 ou superior durante pelo menos 5, pelo menos 6, pelo menos 7, pelo menos 8, pelo menos 9, pelo menos 10, pelo menos 11, pelo menos 12, pelo menos 13, pelo menos 14, pelo

menos 15, pelo menos 16, pelo menos 17, pelo menos 18, pelo menos 19, pelo menos 20, pelo menos 21, pelo menos 22, ou pelo menos 23 horas de um ciclo de dosagem de 24 horas. Numa forma de realização da presente invenção, a administração TID de famotidina (ou, alternativamente administração TID de uma forma de dosagem unitária da invenção que contém famotidina e ibuprofeno) resulta num pH gástrico acima de um valor especificado (e.g., pelo menos 2,5, pelo menos 3,0, pelo menos 3,5, pelo menos 4,0 ou pelo menos 4,5) durante mais tempo num ciclo de dosagem de 24 horas do que a administração BID da mesma dose diária de famotidina (ou, alternativamente uma administração BID da mesma dose diária de famotidina e administração TID da mesma dose diária de ibuprofeno) em que a diferença é (em minutos) pelo menos 10, pelo menos 20, pelo menos 30, pelo menos 40, ou pelo menos 50, pelo menos 60, pelo menos 120, pelo menos 180, pelo menos 240, pelo menos 300 ou mais.

9.4.2 pH gástrico mínimo sustentado

Outra medição de protecção gástrica é o pH gástrico mínimo sustentado durante um ciclo de dosagem de 24 horas. "pH sustentado" refere-se a um pH gástrico (ou intervalo de pH) sustentado durante pelo menos 10 minutos. A melhor protecção gástrica pode ser caracterizada como um pH sustentado mínimo superior quando medido ao longo de um período de dosagem de 24 horas. Numa forma de realização da presente invenção, a administração TID de famotidina (ou, alternativamente a forma de dosagem unitária da invenção que contém famotidina e ibuprofeno) resulta num pH mínimo sustentado de pelo menos 2,0, preferencialmente pelo menos 2,3, mais preferencialmente pelo menos 2,5, e por vezes pelo

menos 3,0. Numa forma de realização da presente invenção, a administração TID de famotidina (ou, alternativamente a administração TID de uma forma de dosagem unitária da invenção que contém famotidina e ibuprofeno) resulta num pH mínimo sustentado que é superior à administração BID da mesma dose diária de famotidina (ou, alternativamente a administração BID da mesma dose diária de famotidina e a administração TID da mesma dose diária de ibuprofeno) em que a diferença em pH tem pelo menos 0,2, pelo menos 0,4, pelo menos 0,5, pelo menos 0,6, ou pelo menos 0,7 unidades de pH.

9.4.3 Mediana do pH gástrico

Outra medida de protecção gástrica é a mediana do pH gástrico durante um ciclo de dosagem de 24 horas. Melhor protecção gástrica pode ser caracterizada como uma mediana de pH gástrico superior ao longo de um período de dosagem de 24 horas. Numa forma de realização da presente invenção, a administração TID de famotidina (ou, alternativamente a forma de dosagem unitária da invenção que contém famotidina e ibuprofeno) resulta numa mediana de pH gástrico de pelo menos 2,5, pelo menos 2,6, pelo menos 2,7, pelo menos 2,8, pelo menos 2,9, pelo menos 3,0, pelo menos 3,1, pelo menos 3,2, pelo menos 3,3, pelo menos 3,4, pelo menos 3,5, pelo menos 3,6, pelo menos 3,7, pelo menos 3,8, pelo menos 3,9, pelo menos 4,0, pelo menos 4,1, pelo menos 4,2, pelo menos 4,3, pelo menos 4,4, pelo menos 4,5, pelo menos 4,6, pelo menos 4,7, pelo menos 4,8, pelo menos 4,9, pelo menos 5,0, pelo menos 5,1, pelo menos 5,2, pelo menos 5,3, pelo menos 5,4, pelo menos 5,5, pelo menos 5,6, pelo menos 5,7, pelo menos 5,8, pelo menos 5,9, pelo menos 6,0, pelo menos 6,1, pelo menos 6,2, pelo menos 6,3 ou pelo menos 6,4.

Numa forma de realização da presente invenção, a administração TID de famotidina (ou, alternativamente a administração TID de uma forma de dosagem unitária da invenção que contém famotidina e ibuprofeno) resulta numa mediana do pH gástrico que é superior à administração BID da mesma dose diária de famotidina (ou, alternativamente uma administração BID da mesma dose diária de famotidina e a administração TID da mesma dose diária de ibuprofeno) em que a diferença em pH é pelo menos 0,2, pelo menos 0,3, pelo menos 0,4, pelo menos 0,6, pelo menos 0,7 ou pelo menos 0,8 unidades de pH.

Para ilustração, a administração TID de uma forma de dosagem unitária que contém 800 mg de ibuprofeno e 26,6 mg de famotidina iria proporcionar a protecção gástrica superior àquela que proporciona a administração TID de uma forma de dosagem unitária que contém 800 mg de ibuprofeno e a administração BID de uma forma de dosagem unitária que contém 40 mg de famotidina.

9.5 Variabilidade Reduzida Doente-para-Doente

Tal como apresentado no Exemplo 2, a variabilidade interdoente no pH gástrico foi significativamente reduzida quando os indivíduos receberam 80 mg/dia de famotidina como três doses de 26,7 mg (administração TID) comparada com duas doses de 40 mg (administração BID).

É sabido que pode haver uma variabilidade considerável doente-para-doente nos efeitos de fármacos ou combinação de fármacos administrada a uma população de doentes. Esta variabilidade interdoente complica o tratamento de muitos

distúrbios, e identificar métodos para reduzir efeitos colaterais (toxicidade) e maximizar a eficácia numa população diversa é um desafio. No caso de indivíduos que receberam ibuprofeno e tratamento com famotidina em combinação, a variação interdoente significa que alguns doentes possuem uma susceptibilidade intensificada para os efeitos colaterais que resultam de pH gástrico baixo. Os métodos que reduzem a variabilidade interdoente devem, por isso, reduzir a incidência de efeitos colaterais na população tratada. Isto é, reduzir a variabilidade interdoente num grupo reduz o risco de que qualquer indivíduo particular no grupo irá experienciar o pH gástrico prejudicial.

É aqui também revelado um método para reduzir a variabilidade interdoente em relação ao pH gástrico numa população de doentes que recebem um tratamento de combinação de ibuprofeno-famotidina, através da administração de uma forma de dosagem oral que contém uma quantidade terapêuticamente eficaz de ibuprofeno e uma quantidade terapêuticamente eficaz de famotidina, em que a forma de dosagem oral é administrada três vezes por dia (TID). Numa forma de realização, a população de doentes na qual a variabilidade interdoente é reduzida compreende todos os doentes em necessidade de, ou recebendo a terapia de combinação de ibuprofeno-famotidina. Neste contexto, "a terapia de combinação de ibuprofeno-famotidina" refere-se à administração de ibuprofeno e famotidina como parte do mesmo curso de tratamento que, como observado acima, envolve geralmente a administração de ibuprofeno TID e a administração de famotidina BID. Noutras formas de realização, a população de doentes nas quais a variabilidade

interdoente é reduzida compreende uma subpopulação de doentes em necessidade de, ou recebendo, terapia de combinação de ibuprofeno-famotidina, tal como indivíduos que possuem um Índice de Massa Corporal no intervalo de 20-25 e/ou possuindo uma idade em anos no intervalo de 19-42, 20-30, 25-35, 30-40, 35-45, 40-50, 45-55, 50-60, 55-65, ou 60-70.

As reduções observadas na variabilidade interdoente proporcionam benefícios clínicos importantes. Estes benefícios clínicos importantes incluem menos doentes que experienciaram uma mediana diária de pH abaixo de 2,5. Crê-se que os doentes que experienciaram uma mediana de pH abaixo de 2,5 estão em risco superior para a ulceração induzida por ácido gástrico quando tratados com doseamento TID em comparação com BID. Particularmente, como discutido no Exemplo 2, *infra*, num estudo clínico a mediana de pH gástrico durante 24 horas esteve abaixo de 2,5 durante três doentes quando receberam a famotidina num horário de BID, mas nenhuns doentes quando receberam famotidina num horário de TID.

10.0 Formas de Dose Unitária Exemplar

As formas de dosagem oral da invenção podem possuir uma variedade de designs, desde que o ibuprofeno e a famotidina estejam em compartimentos separados da forma de dosagem oral.

Nalgumas formas de realização, os compartimentos de ibuprofeno e de famotidina são separados por uma camada de barreira. Em algumas formas de realização, a invenção

proporciona uma forma de dosagem oral sólida com uma primeira porção que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de ibuprofeno e uma segunda porção que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de famotidina, em que a porção de ibuprofeno rodeia completamente a porção de famotidina ou a porção de famotidina rodeia completamente a porção de ibuprofeno; e uma camada de barreira disposta entre as duas porções.

O conteúdo em API das formas de dosagem unitária é seleccionado de forma a que a administração TID distribui uma dose terapeuticamente eficaz de ibuprofeno e uma dose terapeuticamente eficaz de famotidina. Preferencialmente, a forma de dosagem oral compreende ibuprofeno e famotidina nas quantidades e proporções aqui descritos.

De acordo com a invenção, a famotidina e o ibuprofeno são libertados rapidamente, como descrito acima. Será reconhecido, por isso, que neste aspecto da invenção nem a dosagem nem os APIs individualmente são revestidos entericamente ou formulados para a libertação sustentada ou retardada. Os comprimidos são formulados de modo a que se desintegrem no estômago após serem engolidos e não se dissolvem na boca ou na garganta durante o processo normal de administração oral. Outras propriedades das formas de dosagem oral da invenção serão óbvias para o leitor.

Com estas propriedades em mente, são descritas abaixo formas de dosagem oral exemplares, para ilustração. Será entendido por um especialista na técnica que podem ser realizadas muitas outras formas guiadas por esta revelação, e que a informação relacionada com uma forma de dosagem

abaixo (e.g., uma descrição de excipientes) pode ser utilizada em ligação com outras formas.

10.1 Forma de Dosagem Oral I Exemplar

Numa versão, a forma de dosagem oral compreende um núcleo de ibuprofeno ("núcleo"), uma camada que rodeia que contém famotidina ("camada de famotidina") e uma camada de barreira interposta entre o núcleo e a camada de famotidina. Numa forma de realização a camada de famotidina rodeia inteiramente o núcleo de ibuprofeno. Opcionalmente, o comprimido é revestido por uma ou mais camadas de sobre-revestimento, por exemplo, para melhorar o aspecto, o sabor, a capacidade para engolir, ou por outras razões. Métodos para formulação e fabrico de formas de dosagem farmacêutica unitária são conhecidos na técnica, ver, e.g., HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL MANUFACTURING FORMULATIONS, 2004, Ed. Sarfaraz K Niazi, CRC Press; HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL ADDITIVES, SEGUNDA EDIÇÃO, 2002, compilado por Michael e Irene Ash, Synapse Books; e REMINGTON SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 2005, David B. Troy (Editor), Lippincott Williams & Wilkins. Um especialista na técnica guiado por esta revelação será capaz de produzir uma variedade de formas de dosagem unitária oral adequada.

10.1.1 O Núcleo de Ibuprofeno da Forma de Dosagem Oral I Exemplar

O núcleo de ibuprofeno pode variar na forma e pode ser, por exemplo, redondo, ovóide, oblongo, cilíndrico (e.g., em forma de disco) ou qualquer outra forma geométrica adequada, por exemplo rectilíneo. Preferencialmente, o comprimido

possui uma forma de disco ou ovóide é formatado como um disco achatado, ovóide ou torpedo. As margens dos comprimidos podem ser chanfradas ou rodeadas. O comprimido pode também ser formatado como uma cápsula coberta (comprimido em forma de cápsula). Os comprimidos podem ser marcados, em relevo ou gravados. Numa forma de realização, o núcleo não possui um buraco interno que se estende à totalidade ou em parte através da pílula. Por exemplo, numa forma de realização o núcleo não tem a forma de uma taça ou donut.

O comprimido da invenção compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de ibuprofeno API. Isto é, normalmente no intervalo de 50 mg até 1000 mg. Para muitas aplicações, a quantidade de ibuprofeno é de cerca de 800 mg (e.g., no intervalo de 750 mg até 850 mg, ou no intervalo de 775-825 mg) que permite a administração de 2400 mg/dia com administração TID de um comprimido, ou a quantidade de ibuprofeno é de cerca de 400 mg (e.g., no intervalo de 375 mg até 425 mg) que permite a administração de 2400 mg/dia com administração TID de dois comprimidos. Adicionalmente ao ibuprofeno, o núcleo pode conter excipientes, tais como um ou mais desintegrantes, ligantes, deslizantes, ou lubrificantes. Por exemplo, o núcleo pode conter lactose (e.g., mono-hidrato de lactose); dióxido de silicone coloidal; croscarmelose de sódio; hidroxipropilmetilcelulose; celulose microcristalina silicificada e/ou estearato de magnésio. Numa forma de realização, o núcleo de ibuprofeno compreende ibuprofeno, 20-30% (p/p) de mono-hidrato de lactose; 0,1 até 2% de dióxido de silicone coloidal; 3-7% croscarmelose de sódio; 1-3% hidroxipropilmetilcelulose; 2-6% celulose microcristalina silicificada

(e.g., Prosolv SMCC 90) e 0,1-2% de estearato de magnésio. Em algumas formas de realização, o núcleo não contém um lubrificante.

Numa forma de realização, o núcleo compreende ibuprofeno DC 85 (BASF) que compreende 85% API, ou uma formulação de ibuprofeno directamente compressível semelhante descrito em WO 2007/042445 (*i.e.*, uma formulação de ibuprofeno que compreende 50 até 99% em peso de ibuprofeno cristalino, 1 até 15% de um adjuvante altamente dispersável possuindo uma superfície mínima de 100 m²/g, em que pelo menos 50% da superfície dos cristais de ibuprofeno é coberta com o adjuvante altamente dispersável, e 0 até 40% de outros adjuvantes. As formulações exemplares que utilizam o ibuprofeno DC 85, para ilustração incluem:

- 1) ibuprofeno DC 85 (88,24% p/o); celulose microcristalina (7,76%); carboximetilcelulose de sódio em ligação reticulada (3,00%); sílica (0,05%); e estearato de magnésio (0,50%);
- 2) ibuprofeno DC 85 (88,24% w/w); amido de milho (7,76%); carboximetilcelulose de sódio em ligação reticulada (3,00%); sílica (0,05%) e estearato de magnésio (0,50%);
- 3) ibuprofeno DC 85 (88,24% p/p); lactose (7,76%); carboximetilcelulose de sódio em ligação reticulada (3,00%); sílica (0,05%) e estearato de magnésio (0,50%).

O núcleo pode ser formado utilizando técnicas conhecidas na técnica incluindo granulação húmida, granulação seca por

compressão directa ou qualquer outro processo farmacêuticamente aceitável. A quantidade apropriada da formulação de ibuprofeno (*i.e.*, a quantidade que contém a dose unitária de API) pode ser pressionada por compressão para os núcleos individuais. Alternativamente, o núcleo pode ser formado por moldagem.

Numa forma de realização, a porção do núcleo tem pelo menos 50% de ibuprofeno em peso, preferencialmente pelo menos 60%, e mais preferencialmente pelo menos 70%, e ainda mais preferencialmente pelo menos 80% de ibuprofeno.

10.1.2 A Camada de Barreira de Forma de Dosagem Oral I Exemplar

A camada de barreira pode ser composta por qualquer um de uma variedade de materiais que (1) separam o núcleo e a camada de famotidina e (2) desintegram-se rapidamente num ambiente aquoso (*e.g.*, gástrico) de modo a que o ibuprofeno seja rapidamente libertado.

A camada de barreira pode compreender agentes de enchimento, ligantes, desintegrantes, lubrificantes, deslizantes, e semelhantes, como conhecidos na técnica. Os enchimentos adequados para utilização na produção da camada de barreira, ou uma sua porção, por compressão que incluem hidratos de carbono compressíveis solúveis em água, tais como açúcares, que incluem dextrose, sacarose, maltose, e lactose, álcoois de açúcar, que incluem manitol, sorbitol, maltitol, xilitol, hidrolisados de amido, que incluem dextrinas, e maltodextrinas.

Numa forma de realização, os núcleos de ibuprofeno são revestidos com Opadry II™ white (Colorcon Y-22-7719) de acordo com as instruções do fabricante para um ganho em peso de 1,5-2,0% p/o. Outros materiais da camada de barreira conhecidos incluem ftalato de hidroxipropil metilcelulose, ftalato de acetato de polivinilo, e ftalato de acetato de celulose. Numa forma de realização, a formulação da camada de barreira irá conter pelo menos um polímero de camada de revestimento e um solvente de revestimento (preferencialmente água) utilizado para processar e removido por secagem. O polímero da camada de revestimento pode ser hidroxipropil metilcelulose, álcool polivinílico (PVA); etil celulose, polímeros metacrílicos ou hidroxipropil celulose. Também pode ser incluído um plastificante (e.g., triacetina, dietil ftalato, sebacato de tributilo ou polietileno glicol). A camada de revestimento pode incluir um anti-aderente ou deslizante (e.g., talco, sílica fumada ou estearato de magnésio) e corantes tais como o dióxido de titânio, corantes à base de óxido de ferro ou outros.

A espessura da camada de barreira pode variar ao longo de uma vasta gama, mas está geralmente no intervalo de 20 até 3 000 micron, tal como na ordem de 25 até 250 micron. Preferencialmente, a camada de barreira retarda a libertação de API em menos de 5 minutos, preferencialmente menos de 4 minutos e mais preferencialmente em menos de 3 minutos.

A camada de barreira pode ser formada através de qualquer método, incluindo compressão, moldagem, mergulho, ou revestimento por aspersão.

10.13 A Camada de Famotidina da Forma de Dosagem Oral I Exemplar

A camada de famotidina é aplicada sobre o revestimento de barreira. A camada de famotidina pode ser aplicada por compressão, revestimento por aspersão, ou outros métodos. Numa forma de realização preferida, a camada de famotidina é aplicada por revestimento por aspersão de uma formulação que contém famotidina e excipientes, tais como polímeros, plastificadores, e semelhantes. Num exemplo, a famotidina é combinada com Opadry II (Colorcon) e revestida por aspersão sobre o núcleo de ibuprofeno ou camada de barreira.

A forma de dosagem da invenção compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de famotidina API. Para muitas aplicações a quantidade de famotidina é de cerca de 26,6 mg (e.g., no intervalo de 24 mg até 28 mg) que permite a administração de 80 mg/dia com administração TID de um comprimido, ou a quantidade de famotidina é de cerca de 13 mg (e.g., no intervalo de 12 mg até 14 mg) que permite a administração de 80 mg/dia com administração TID de dois comprimidos.

10.1.4 Camadas de Sobre-Revestimento da Forma de Dosagem Oral I Exemplar

Nalgumas formas de realização, os comprimidos são revestidos para administração oral, para tornar o comprimido mais fácil de engolir, para mascarar o sabor, para razões cosméticas, ou por outras razões. O revestimento de comprimidos e cápsulas é bem conhecido na técnica. Os sistemas de revestimento são tipicamente misturas de

polímeros, plastificadores, agentes de coloração e outros excipientes, que podem ser agitados em água ou num solvente orgânico para produzir uma dispersão para o revestimento da película de formas de dosagem oral sólidas, tais como comprimidos.

Normalmente é utilizada uma película rapidamente solúvel. Os materiais que podem ser utilizados para películas rapidamente solúveis incluem derivados de celulose (tais como hidroxipropilmetil celulose) ou copolímeros de amino-alquilmetacrilato (e.g. Eudragit™). Camadas de revestimento adequadas, para ilustração, incluem Kollicoat® IR (um copolímero de enxerto de álcool polivinílico-polietileno glicol) e Kollicoat IR White® ambos fabricados por BASF Aktiengesellschaft (Ludwigshafen, Alemanha).

10.2 Forma de Dosagem Oral II Exemplar

Numa versão, a forma de dosagem oral compreende muitas partículas pequenas de ibuprofeno, cada uma revestida com uma camada de barreira, com as partículas situadas numa matriz ou meio que contém famotidina. As camadas de barreira podem ser preparadas como descrito acima (e.g., utilizando Kollicoat™, Opadry™ ou materiais semelhantes). Nesta versão, as partículas podem possuir uma variedade de tamanhos que variam desde uma média ou tamanho médio de 200 micron até 2000 micron ou mais. Por exemplo, o tamanho médio pode estar no intervalo de 200-1500, 600-700, 700-800, 800-900, 900-1000, 1100-1200, 1200-1300, 1300-1400, 1400-1500, 1500-1600, 1600-1700, 1700-1800, 1800-1900, 1900-2000 micron ou mais. Numa forma de realização pelo menos 80%, e mais frequentemente pelo menos 90% das partículas estão no

intervalo de tamanho de 350-800 micron. Em algumas formas de realização, é utilizada uma mistura de tamanhos de partículas. AS partículas de ibuprofeno podem estar contidas em, ou distribuídas numa matriz que contém famotidina. A matriz pode incluir ligante, lubrificantes, diluentes, desintegrantes, e outros componentes conhecidos na técnica. Como utilizado neste contexto, o termo "matriz" não está conotado com qualquer estrutura particular.

Numa versão, as partículas de ibuprofeno podem estar contidas numa cápsula que também contém famotidina e excipientes ou veículos adequados.

10.3 Forma de Dosagem Oral III Exemplar

Numa versão, a forma de dosagem oral compreende muitas partículas pequenas de famotidina revestida com uma camada de barreira e situada numa matriz que contém ibuprofeno. As camadas de barreira podem ser realizadas como descrito acima (e.g., utilizando Opadry ou materiais semelhantes). Em certas versões, as partículas podem possuir uma variedade de tamanhos variando desde uma média ou tamanho médio de 100 micron até 2000 micron ou mais. Por exemplo, as partículas podem estar no intervalo de 200-800, 200-600, 200-400, 350-800, ou 350-600. Em algumas formas de realização é utilizada uma mistura de tamanhos de partícula. A matriz ou comprimido pode incluir ligantes, lubrificantes, diluentes, desintegrantes, e outros componentes conhecidos na técnica. Numa forma de realização, a matriz consiste principalmente em ibuprofeno. Numa forma de realização, o ibuprofeno é ibuprofeno DC 85™ (BASF). Numa versão, as partículas de

famotidina podem estar contidas numa cápsula que também contém ibuprofeno e excipientes ou veículos adequados.

Numa versão, a forma de dose unitária compreende partículas de famotidina revestidas misturadas com ibuprofeno (que pode ser ibuprofeno DC 85™) e comprimidos em comprimidos. Numa abordagem, as partículas de famotidina revestidas são preparadas por granulação da famotidina por aspersão em partículas de veículo, revestindo o grânulo resultante com uma camada de barreira, e opcionalmente uma outra camada protectora.

Em certas formas de realização, as partículas de veículo podem ser um material inerte, tal como celulose microcristalina (grau fino; e.g., Avicel PH101 [FMC Corp.]), ou semelhantes. A famotidina pode ser granulada por aspersão nas partículas de veículo de qualquer modo adequado, e.g., num processador de leito fluido, utilizando uma solução de famotidina, um formador de película opcional, um agente anti-estático opcional, e outros excipientes e diluentes opcionais. Por exemplo, Opadry II® ou materiais semelhantes, e.g., tais como aqueles descritos na Patente U.S. Nº. 4 802 924, podem ser utilizados como um formador de película, e pode ser utilizado talco ou material inerte semelhante como um agente anti-estático. A título de exemplo, a mistura de famotidina por aspersão pode compreender cerca de 75% activa, cerca de 20% de formador de película, e cerca de 5% de agente anti-estático, em peso.

A mistura de famotidina por aspersão é revestida sobre o material inerte até que a quantidade de famotidina desejada seja adicionada, tal como um ganho em peso por partícula ou

numa base de lote de 20% até 200%. Por exemplo, as 1,25 partes de mistura de famotidina podem ser aspergidas em 1 parte de celulose microcristalina para um ganho em peso de 90% até 110% (*i.e.*, cerca de 100%).

A camada de barreira pode ser aplicada sobre os grânulos revestidos de famotidina. Novamente, a camada de barreira das partículas de famotidina podem ser preparadas como descrito acima (*e.g.*, utilizando Opadry®, Kollicoat®, ou materiais semelhantes). Em certas formas de realização, a camada de barreira pode ser aplicada a um ganho de 5 - 50% em peso por partícula ou numa base de lote, *e.g.*, um ganho de 20% em peso.

Em certas formas de realização, pode ser aplicado um revestimento protector polimérico opcional a cerca de a 5%, 10%, 20%, ou mais do que 20% de ganho em peso por partícula numa base de lote, dependendo do grau de propriedades protectoras elásticas/de compressibilidade desejadas.

Os grânulos de famotidina resultantes são preferencialmente suficientemente grandes para o manuseamento conveniente e para maximizar a uniformidade do conteúdo das formas de dosagem unitária resultantes. Em algumas formas de realização os grânulos de famotidina estão no intervalo de tamanho de 100 micron até 1000 micron, tal como no intervalo de 350-800 micron. O tamanho de partícula é normalmente determinado baseado na capacidade das partículas para passarem através de uma abertura (*e.g.*, utilizando uma série de manga de US, ou malha equivalente Tyler). Numa forma de realização pelo menos 80%, e normalmente pelo menos 90%, das partículas de famotidina

estão no intervalo de tamanho inferior a cerca de 800 micron, e.g., 350-800 micron.

O tamanho de partícula pode ser determinado por microscopia, difracção de laser, dispersão dinâmica de luz (DLS), análise por peneira, ou outros métodos. Numa forma de realização preferida o tamanho de partícula é determinado por análise de peneira. Os métodos de análise são rotina na técnica. Por exemplo, a análise de peneira pode ser realizada utilizando uma peneira sónica ATM. O equipamento pode ser programado para uma corrida de 10 minutos com peneira e pulso a amplitude #6. As peneiras podem ser inseridas umas nas outras na seguinte ordem: malha #20 (850 micron), malha #20 (420 micron), malha #60 (250 micron), malha #120 (125 micron), malha #325 (45 micron), e peneira de matérias finas (<45 micron). As amostras são corridas em duplicado e a percentagem criada retida reflecte a média das duas medições.

As partículas de famotidina podem ser então misturadas com grânulos de ibuprofeno e comprimidos em comprimidos em qualquer método adequado conhecido na técnica. Opcionalmente pode ser adicionado um lubrificante, tal como estearato de magnésio, à mistura de ibuprofeno-famotidina antes do passo de compressão.

Numa versão, o ibuprofeno está na forma de grânulos com um tamanho de partícula médio abaixo dos 100 micron (e.g., 25, 38, 50, ou 90 micron). Estão disponíveis preparações adequadas de ibuprofeno em BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Alemanha. Numa versão o ibuprofeno está na forma de um ibuprofeno que contém preparação do agente

activo como descrito no pedido de patente US 20030045580 (atribuído a BASF A.G.). Numa versão, o ibuprofeno está na forma de uma preparação de ibuprofeno como descrito na publicação de patente US 20050003000 (atribuída a BASF A.G.). Numa versão, a forma de dose unitária contém grânulos revestidos de famotidina, ibuprofeno e excipientes. Os excipientes podem incluir ligantes (e.g., SMCC), lubrificantes (e.g., estearato de magnésio), diluentes, desintegrantes (e.g., croscarmellose), revestimentos, componentes de camada de barreira, deslizantes (e.g., dióxido de silicone coloidal). Numa versão, um agente tensioactivo não iónico que possui um equilíbrio hidrofílicolipofílico (HLB) de pelo menos 9 está incluído no produto (ver, e.g., Pat. U.S. n.º 6 251 945).

Numa versão, o ibuprofeno está na forma do produto DC 85 (BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Alemanha). DC 85 compreende ibuprofeno (>80%), sílica, croscarmellose de sódio e celulose e é fornecido na forma de grânulos com um tamanho mediano de cerca de 700 micron (> 90% no intervalo de 300-1400 micron). Opcionalmente, são utilizados DC 85 que possuem uma distribuição de tamanho semelhante ao dos grânulos de famotidina (e.g., pelo menos cerca de 80%, por vezes pelo menos 90%, e por vezes pelo menos 95% das partículas de DC 85 estão no intervalo de tamanho de 350-800 micron numa forma de realização na qual a maioria das partículas de famotidina cai nesse intervalo de tamanho). As partículas de ibuprofeno DC-85 do tamanho desejado podem ser obtidas por moagem.

Numa versão, a forma de dose unitária contém grânulos revestidos de famotidina, ibuprofeno DC 85 e um lubrificante, tal como estearato de magnésio.

Pode ser aplicado um revestimento final (e.g., Opadry®, Opadry II®, Kollicoat® ou materiais semelhantes) utilizando, e.g., um 48" Accella coata de acordo com as instruções do fabricante, como é geralmente reconhecido pelos especialistas na técnica.

10.4 Forma de Dosagem Oral IV Exemplar

Numa versão, a forma de dosagem oral compreende muitas partículas pequenas de ibuprofeno, cada uma revestida com uma camada de barreira, e muitas partículas pequenas de famotidina, cada um revestido com uma camada de barreira e situado numa matriz que contém ibuprofeno. As camadas de barreira podem ser a mesma ou diferentes. Os dois tipos de partículas podem estar contidos numa matriz ou meio para dar forma à dosagem unitária (e.g., comprimido).

Numa versão, as partículas de ibuprofeno e partículas de famotidina estão contidas numa cápsula, opcionalmente com excipientes ou veículos.

10.5 Forma de Dosagem Oral V Exemplar

Numa versão, a forma de dosagem oral compreende famotidina e ibuprofeno num comprimido de bicamada, com famotidina mais excipiente numa camada e ibuprofeno mais excipiente na segunda camada. Normalmente, as duas camadas

estão separadas por uma camada de barreira. Normalmente, está também presente um sobre-revestimento.

10.6 Método Exemplar de Fabrico de uma Forma de Realização da Forma de Dosagem Oral I

Está dentro da capacidade de alguém com experiência ordinária na técnica, guiado pela presente revelação e com referência à literatura farmacêutica, para preparar e fabricar formas de dosagem unitárias da invenção.

Por exemplo, para ilustração, numa abordagem, uma forma de dosagem oral de Forma 1 (acima) utiliza granulação húmida. É preparada uma mistura seca que contém ibuprofeno, um ligante ou ligantes (e.g., mono-hidrato de lactose, hidroxil propil metil celulose), desintegrante (e.g., croscarmellose de sódio) e deslizante (e.g., dióxido de silicone coloidal). Uma solução aquosa que contém um ligante (e.g., hidroxil propil metil celulose) é misturada com a mistura seca. O material húmido resultante é moído e seco para formar grânulos. Os grânulos são misturados com o ligante (e.g., celulose microcristalina silicificada), desintegrante (e.g., croscarmellose de sódio), deslizante (e.g., dióxido de silicone coloidal) e lubrificante (e.g., estearato de magnésio). A mistura final é comprimida (e.g., utilizando uma máquina de compressão de DC 16) para formar os núcleos.

É aplicado um revestimento de barreira de Opadry II (Colorcon) por revestimento de aspersão de acordo com as instruções do fabricante. Por exemplo, uma parte de Opadry II concentrado é adicionada a quatro partes (em peso) de

água destilada com agitação para formar uma dispersão. Os comprimidos de núcleo de ibuprofeno são colocados numa panela de rotação numa câmara na qual a temperatura é mantida a 60-70°C de modo a controlar a temperatura do produto a 40-45°C. O material de revestimento que contém famotidina é aspergido utilizando uma pistola de aspersão acima da panela. (Pode ser esperado que aproximadamente 75% da famotidina esteja a revestir o núcleo, com cerca de 25% perdido durante o processo de revestimento). Por exemplo, pode ser utilizada uma panela de revestimento Accela-Cota de 60 polegadas equipada com quatro deflectores de mistura de rotação a 5 rpm. O dispositivo de aspersão pode ser a pistola de ar Five Spraying Systems 1/4 JAU que utiliza 2850 bicos de fluido, 134255-45 bocais de ar e 60 psi de atomização do ar. O sistema de distribuição pode ser uma panela de pressão. A taxa de distribuição pode ser de 110 g/min/pistola.

Pode ser então aplicada uma camada de famotidina. Um polímero que contém famotidina pode ser aplicado ao núcleo revestido através de, por exemplo, métodos de revestimento por aspersão ou métodos de compressão conhecidos na técnica. Numa abordagem, a famotidina é misturada com Opadry II (Colorcon) numa proporção de cerca de 1:1 e aplicada geralmente como descrito acima.

11.0 Empacotamento

É aqui também revelado um recipiente, tal como um frasco, que contém formas de dosagem unitária de ibuprofeno/famotidina da invenção, instruções para tomar a medicação 3x por dia são afixadas no recipiente, ou

embaladas com o recipiente. Numa forma de realização, o recipiente contém um fornecimento de comprimidos para um mês (ou outra forma de dosagem oral). Numa forma de realização, por exemplo, o número de comprimidos no recipiente é desde 89-94 comprimidos (e.g., 89, 90, 91, 92, 93 ou 94 comprimidos). Numa forma de realização, o número de comprimidos no recipiente é de cerca de 100 (e.g. 100 ± 10). Num aspecto relacionado a invenção proporciona um recipiente que contém um fornecimento de dois meses de comprimidos de ibuprofeno/famotidina da invenção. O número de comprimidos no recipiente pode ser de cerca de 200 (e.g., 200 ± 10) ou pode estar no intervalo de 178-188 comprimidos.

É aqui também revelado um recipiente como descrito acima, incluindo instruções para tomar a medicação 3x por dia, excepto que contém formas de dosagem unitária que compreendem famotidina e um NSAID que não seja ibuprofeno, como aqui descrito (com um número de comprimidos como descrito acima). Num aspecto relacionado, a invenção proporciona um recipiente como descrito acima, incluindo instruções para tomar a medicação 3x por dia, excepto que contém formas de dosagem unitária que compreendem famotidina sem qualquer NSAID como aqui descrito (com um número de comprimidos como descrito acima).

12.0 Administração TID de famotidina

A famotidina pode ser utilizada para o tratamento (a termo curto e de manutenção) de úlcera do duodeno, tratamento de termo curto de úlcera gástrica benigna activa, doença de refluxo gastroesofágico (GERD), tratamento a termo curto de esofagite devido a GERD e foi administrado para

tratar dispepsia. Actualmente, a famotidina é normalmente administrada BID ou numa dose diária de 10, 20 ou 40 mg. Contudo, como demonstrado no Exemplo 1, a administração TID de famotidina proporciona melhor protecção gástrica do que a administração BID.

Assim, num aspecto, é aqui também revelado um método para o tratamento de um estado de resposta a famotidina através da administração de famotidina três vezes por dia.

É aqui também revelado um método para administrar famotidina três vezes por dia para tratar ou prevenir dispepsia induzida por NSAID. Embora normalmente encarada como segura, um efeito colateral comum da administração de NSAID é o desenvolvimento de sintomas do sistema gastrointestinal superior (GI), tais como dispepsia. Entre os doentes que tomam NSAIDs regularmente a dispepsia é relatada semanalmente em até cerca de 30% dos doentes e até cerca de 15% por dia (ver, e.g., Larkai et al., 1989, *J. Clin. Gastroenterol.* 11:158-62; Singh et al., 1996, *Arch. Intern. Med.* 156:1530-6). Assim, num aspecto, é aqui proporcionado um método de redução de sintomas de dispepsia num indivíduo em necessidade de tratamento com NSAID que tenha sentido sintomas de dispepsia associados com a administração de NSAID, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de uma combinação de NSAID em combinação com uma quantidade eficaz de famotidina, em que a famotidina é administrada três vezes por dia. Os dois fármacos podem ser administrados simultaneamente como formulações separadas ou combinadas como uma forma de dosagem única. Numa forma de realização o NSAID é ibuprofeno. Em várias formas de realização, o indivíduo

requer tratamento com o NSAID durante pelo menos uma semana, pelo menos duas semanas, pelo menos um mês, ou pelo menos três meses.

15.0 Método de tratamento

É aqui também revelado um método de tratamento de um doente em necessidade de tratamento com ibuprofeno, que compreende prescrever ou administrar as formas de dosagem unitária de ibuprofeno/famotidina (e.g., comprimidos) da invenção. Numa forma de realização, o doente é instruído para ingerir os comprimidos do fármaco três vezes por dia. Numa forma de realização o doente é instruído para assegurar que existe pelo menos um intervalo de 6 horas entre as administrações de doses consecutivas.

É aqui também revelado um método de tratamento de um doente em necessidade de tratamento com ibuprofeno, no qual o doente tem um risco elevado para desenvolver uma úlcera induzida por NSAID. Num aspecto, a invenção proporciona um método de tratamento de um doente em necessidade de tratamento com ibuprofeno, em que o doente está num risco elevado para desenvolver uma úlcera induzida por NSAID.

É aqui também revelado um método de redução de um indivíduo em necessidade de tratamento com ibuprofeno, o risco de desenvolvimento de um sintoma ou estado induzido por ibuprofeno, tal como úlcera ou GERD. Este método envolve a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de ibuprofeno em combinação com uma quantidade eficaz de famotidina, em que a famotidina é administrada três vezes por dia. Numa forma de realização, o ibuprofeno e a

famotidina são administrados como uma única forma de dosagem unitária.

É aqui também revelado um método de reduzir sintomas de um estado de resposta a famotidina, tal como dispepsia, num indivíduo em necessidade de tratamento com NSAID que tinha sentido sintomas de um estado de resposta a famotidina, tal como dispepsia, associado com a administração de NSAID, através da administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de um NSAID em combinação com uma quantidade eficaz de famotidina, em que a famotidina é administrada três vezes por dia. Numa forma de realização, o ibuprofeno e a famotidina são administrados como uma forma única de dosagem unitária.

É aqui também revelado um método de redução de sintomas de dispepsia num indivíduo que não está a tomar um NSAID, através da administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de famotidina, em que a famotidina é administrada três vezes por dia.

Num aspecto relacionado, a invenção proporciona a utilização de famotidina em combinação com ibuprofeno para o fabrico de um medicamento para o tratamento de um estado de resposta a ibuprofeno, em que o referido medicamento está adaptado para administração oral numa forma de dosagem unitária para administração três vezes por dia. Numa forma de realização preferida, a forma de dosagem unitária possui uma quantidade de famotidina de modo a que a administração TID distribui cerca de 80 mg de famotidina por dia (e.g., cerca de 13 mg ou cerca de 26,6 mg por forma de dose

unitária). Num aspecto relacionado, o medicamento possui a forma como é aqui descrita.

16.0 Métodos de Negócio

É aqui também revelado um método de negócio que compreende o fabrico, marketing, utilização, distribuição, venda, ou licenciamento, das formas de dosagem oral de ibuprofeno-famotidina da invenção. Por exemplo, é aqui também revelado um método de realizar o negócio que compreende (i) fabricar os comprimidos de ibuprofeno/famotidina da invenção, ou ter esses comprimidos fabricados, e (ii) vender os comprimidos de ibuprofeno/famotidina a farmácias ou hospitais.

É aqui também revelado um método de negócio que compreende o fabrico, marketing, utilização, distribuição, venda, ou licenciamento, as formas de dosagem oral apenas de famotidina da invenção. Por exemplo, a invenção proporciona um método de fazer negócio que compreende (i) fabricar os comprimidos de famotidina da invenção, ou ter esses comprimidos fabricados, e (ii) vender os comprimidos de famotidina a farmácias ou hospitais.

É aqui também revelado um método de fazer negócio através de publicitação ou venda de uma forma de dosagem unitária oral sólida da invenção com instruções para tomar a forma de dosagem num horário TID. Numa forma de realização, a forma de dosagem oral contém famotidina. Numa forma de realização a forma de dosagem oral contém famotidina e ibuprofeno.

É aqui também revelado um método de fazer negócio através de publicidade ou venda de uma forma de dosagem unitária oral sólida da invenção com instruções para tomar a forma de dosagem num horário TID.

17.0 Exemplos

17.1 Exemplo 1: A administração de famotidina TID Proporciona Protecção Gástrica Superior em Comparação com a Administração de Famotidina BID.

A modelagem farmacocinética demonstra que a administração TID de famotidina e ibuprofeno de acordo com a presente invenção proporciona protecção superior àquela alcançada através de co-terapia convencional. A Figura 1A apresenta o efeito previsto sobre o pH intragástrico da administração de 26,6 mg de famotidina TID. A Figura 1B apresenta o efeito previsto sobre o pH intragástrico da administração de 40 mg de famotidina BID. A modelagem demonstra que depois de um intervalo de vinte e quatro horas, o pH intragástrico é superior a 3,5 durante várias horas mais por dia do que aquele que se alcança utilizando a administração TID de famotidina em comparação com a dosagem BID convencional. Na Figura 1, a administração de 80 mg/dia de famotidina utilizando a dosagem de TID é apresentada para manter o pH superior a 3,5 durante cerca de 21 horas por intervalo de vinte e quatro horas, embora a mesma dose por dia seja administrada BID mantenha o pH superior a 3,5 durante cerca de 17 horas por um intervalo de vinte e quatro horas. A duração precisa do aumento do pH pode ser confirmada em ensaios clínicos e pode desviar-se de algum

modo dos valores previstos (com a dosagem TID a permanecer mais eficaz do que a dosagem BID).

Metodologia: Resultados de concentração média no plasma versus tempo de um estudo de bioequivalência de uma dose única (world wide web em fda.gov/cder/foi/anda/2001/75-311_Famotidine_Bioeq.pdf, n=30) comparando 40 mg de Pepcid e famotidina genérica (Teva Pharm) foram melhor adaptados a um modelo de absorção oral de um compartimento com um intervalo de tempo utilizando um programa de regressão não linear dos mínimos quadrados, WinNonlin (Pharsight®). Foram obtidos os seguintes parâmetros farmacocinéticos para Pepcid:

Parâmetro	Unidades	Estimativa
V/F	L	241,9
K _a	h ⁻¹	0,8133
K _{el}	h ⁻¹	0,2643
T _{lag}	H	0,3677

em que V/F é o volume de distribuição aparente, k_a é a constante da taxa de absorção, k_{el} é a constante da taxa de eliminação e T_{lag} é o tempo de intervalo de absorção.

A relação entre as concentrações no plasma de Pepcid e o pH intragástrico num doente foram digitalizados a partir da Figura 4 de Echizen e Ishizaki, *supra*, página 189. Uma concentração no plasma vs. pH intragástrico digitalizado foi ajustado utilizando um programa de regressão não linear dos quadrados mínimos, WinNonlin para um modelo sigmóide E_{max} utilizando a seguinte equação:

$$E = E_o + \frac{E_{max} * C^y}{EC_{50}^y * C^y}$$

em que E é o pH intragástrico a C, E_o é o pH intragástrico no tempo zero, E_{max} é o pH intragástrico máximo, EC₅₀ é a concentração Pepcid a metade de E_{max}, C é a concentração no plasma de Pepcid e y é o facto de forma. Os parâmetros farmacodinâmicos estimados estão listados abaixo:

Parâmetro	Unidades	Estimativa
E _{max}	--	7,80
EC ₅₀	Ng/mL	32,6
E _o	--	1,88
©	--	4,80

Utilizando os parâmetros farmacocinéticos obtidos acima juntamente com os parâmetros farmacodinâmicos acima, as concentrações de plasma assim como o pH intragástrico como uma função do tempo foram simuladas para vários regimes de dose.

17.2 Exemplo 2: A administração de famotidina TID Proporciona Protecção Gástrica Superior em Comparação com a Administração de Famotidina BID.

Foi realizado um estudo cruzado de dois períodos, de rótulo aberto, aleatório para comparar os efeitos sobre o pH gástrico da administração de 80 mg por dia de famotidina quando administrado durante cinco dias consecutivos em dois versus três doses divididas a cada dia.

A. Indivíduos do Estudo

Participaram no estudo treze indivíduos saudáveis. Os parâmetros demográficos dos indivíduos são fornecidos nas Tabelas 1 e 2.

TABELA 1

Informação Demográfica da Linha de Base
9 machos 4 fêmeas
Média de idade: 27,2 anos Intervalo: 19-42
Índice de Massa Corporal Média*: 22,8 Intervalo: 19-27
Índice de Massa Corporal (BMI) é calculado como peso (kg)/[altura (m)] ²

O intervalo normal para o BMI varia, todavia 20-25 pode ser considerado o intervalo normal. Nove indivíduos possuíam um BMI no intervalo normal ("Grupo de Peso Normal"), e quatro indivíduos (ID# 107, 111, 112 e 113) possuíam um BMI fora do intervalo normal (Tabela 2).

TABELA 2

Informação Demográfica da Linha de Base			
Indivíduo #	Idade	Gênero	Índice de Massa Corporal
102	22	Fêmea	21
103	39	Macho	22
104	27	Fêmea	23
105	22	Fêmea	22
106	23	Macho	25
107	26	Macho	19
108	42	Macho	24
109	26	Macho	23
110	29	Macho	27
111	28	Fêmea	19
112	19	Macho	26
123	24	Macho	22
201	27	Macho	24

B. Protocolo do Estudo

Os indivíduos foram distribuídos aleatoriamente, numa taxa de aproximadamente 1:1, a uma das duas, sequências de tratamento em dois períodos como se segue:

- Sequência de tratamento 1: 40 mg de famotidina BID x 5 dias, seguido por 26,6 mg de famotidina TID x 5 dias.
- Sequência de tratamento 2: 26,6 mg de famotidina TID x 5 dias, seguido por 40 mg de famotidina BID x 5 dias.

Houve uma lavagem de pelo menos uma semana entre a administração da última dose do Período de tratamento 1 e a administração da primeira dose do Período de tratamento 2.

Foi administrado PEPCID® (famotidina) para Suspensão Oral (Merck & Co., Inc., 40 mg/5 mL) com água. Durante os períodos de tratamento nos quais a famotidina foi administrada TID, a medicação foi administrada a aproximadamente 0800, 1600, e 2400 em cada dia de dosagem. Durante os períodos de tratamento nos quais a famotidina se destina a ser administrada BID, a medicação é administrada a aproximadamente 0800 e 2000 em cada dia de dosagem.

Todas as doses de medicação do estudo foram administradas oralmente, numa base de rótulo aberto. Os indivíduos foram proibidos de tomar quaisquer medicações ou intervenções que diminuam a secreção do ácido gástrico ou neutralizam ácido gástrico, e quaisquer medicações que são conhecidos ou suspeitos de provocar dispepsia ou úlceras gastrointestinais, ao longo do período de estudo.

Os indivíduos foram rastreados dentro de 20 dias antes da entrada do estudo e permaneceram no centro do estudo que começa a aproximadamente 1500 h No Dia 0 do Estudo e continuando até aproximadamente 1000 h no Dia 6 do Estudo de ambos os períodos de tratamento. (O primeiro dia de dosagem para cada período de tratamento é designado Dia 1 do Estudo, e o último dia de dosagem é designado Dia 2 do Estudo). Os indivíduos foram seguidos durante 14 dias após a administração da sua última dose de medicação do estudo.

O pH gástrico foi medido continuamente, utilizando uma sonda de pH nasogástrico, durante as 24 horas após a administração da primeira dose da medicação do estudo no Dia 1 do Estudo, e durante as 24 horas que se seguem à administração da primeira dose de medicação do estudo no Dia de estudo 5, durante ambos os períodos de tratamento. As amostras de sangue foram recolhidas antes da iniciação da dosagem, e antes da administração da segunda dose de medicação do estudo no Dia 1 do Estudo 1 e no Dia 5 do Estudo 5 durante ambos os períodos de tratamento para a determinação das concentrações de famotidina através do plasma. Para cada doente foi calculado o pH mediano durante um período de 24 horas (ou um seu sub-período). Para medir o efeito dos tratamentos para um grupo de indivíduos, foi determinada a média das medianas medidas para vários indivíduos (*i.e.*, média = $\{[M_1 + M_2 \dots M_x]/X\}$ em que "x" é o número de indivíduos no grupo e cada "M" é o meio para um indivíduo no grupo).

C Resultados

Com base nas medições do pH produzidas durante as 24 horas após a administração da primeira dose da medicação do estudo no Dia 1 do Estudo durante ambos os períodos de tratamento, a dosagem TID resultou num pH gástrico superior e menos tempo de exposição a condições acídicas do que a dosagem BID (medido como uma média de medições para todos os indivíduos ou para indivíduos de peso normal). Este resultado é consistente com a modelagem no Exemplo 1 demonstrando que a dosagem TID proporciona melhor protecção gástrica. Adicionalmente, foi descoberto que, surpreendentemente, havia uma variação significativamente

menor de doente-para-doente na resposta ao tratamento sob o regime de dosagem TID, em comparação com o regime BID.

i) pH Gástrico Mediano

Foi medido o pH gástrico mediano durante 24 horas (começando com a primeira administração do fármaco do estudo). A Tabela 3 apresenta a média dos valores de pH em 24 horas para todos os indivíduos e compara o regime de dosagem BID para o regime de dosagem TID. A média do valor de 24 horas (medianas) para todos os indivíduos para a dosagem BID foi de 3,3 unidades de pH em comparação com 3,6 unidades para a dosagem TID. A diferença de 0,3 unidades de pH representa uma diferença de 300% na actividade de iões hidrogénio.

TABELA 3

Valores de pH em 24 horas		
	BID	TID
Número	13	13
Média	3,3	3,6
DP	1,1	0,7
Desvio Médio	0,9	0,6
Intervalo	1,8-5,1	2,5-4,4
Máx-Mín	3,3	1,9

Para o sub-conjunto de indivíduos com um BMI no intervalo normal ("indivíduos de peso normal") a diferença entre BID e TID foi mais pronunciada, com um pH médio de 3,1 durante o período BID e 3,6 durante o período TID (Tabela

4). A diferença de 0,5 unidades de pH representa uma diferença de 500% na actividade dos iões de hidrogénio.

TABELA 4

Valores de pH em 24 horas para Indivíduos de Peso Normal		
	BID	TID
Número	9	9
Média	3,1	3,6
DP	1,1	0,7
Desvio Médio	0,9	0,5
Intervalo	1,8-4,0	2,5-4,4
Máx-Mín	2,2	1,9

Durante os períodos de medição de pH de 24 horas, os valores de pH foram registados durante uma variedade de condições, tais como sentado em posição direita, a dormir deitado, durante as refeições e imediatamente após uma refeição. Cada um destes estados afecta o pH gástrico de um modo diferente. Especificamente, as medições realizadas enquanto estão direitos tendem a ser mais consistentes devido à posição da sonda de pH enquanto os valores medidos durante as refeições foram alterados devido à acidez do alimento.

A tabela 5 apresenta os valores de pH medidos enquanto os indivíduos estavam na posição erecta, a medida mais fiável do pH gástrico. Como apresentado, o pH gástrico durante este período foi de 0,5 unidades superiores para o período de dosagem TID em comparação com o período de dosagem BID. Para o sub-conjunto dos indivíduos de peso normal, a diferença no pH durante o período vertical foi de

0,8 unidades (Tabela 6) com o período de dosagem TID possuindo um pH médio superior ao período de dosagem BID.

TABELA 5

Valores de pH Retirados na posição vertical		
	BID	TID
Número	13	13
Média	3,2	3,7
DP	1,2	0,8
Desvio Médio	1,0	0,7
Intervalo	1,8-5,1	2,3-4,7
Máx-Mín	3,3	2,4

TABELA 6

Valores de pH na posição vertical para Indivíduos de Peso Normal		
	BID	TID
Número	13	13
Média	3,0	3,8
DP	1,0	0,9
Desvio Médio	0,8	0,6
Intervalo	1,8-4,6	2,3-4,7
Máx-Mín	2,8	2,4

Sumário

O pH gástrico médio foi superior durante as primeiras 24 horas da dosagem do fármaco durante o braço TID do que durante o braço BID do estudo.

TABELA 7

Quantidade pela qual a Dosagem TID Proporcionou Protecção Gástrica Superior em Comparação com a Dosagem BID (Média de Grupo; Expressa como Unidades pH)		
Parâmetro medido	Todos os Indivíduos	Peso de Peso Normal
pH Gástrico (24 h)	0,3	0,5
pH Gástrico vertical	0,5	0,8

TABELA 8

Efeito da Famotidina sobre o pH gástrico por Indivíduo e Período				
Indivíduo n°	Período	Tipo de fármaco administrado	pH mediano (24 horas)	pH mediano (vertical)
102	1	TID 26,6 mg	3,8	3,8
	2	BID 40 mg	4,0	4,0
103	1	BID 40 mg	2,6	2,6
	2	TID 26,6 mg	2,9	2,9
104	1	TID 26,6 mg	3,6	3,6
	2	BID 40 mg	4,8	4,8
105	1	TID 26,6 mg	2,5	2,5
	2	BID 40 mg	2,0	2,0
106	1	TID 26,6 mg	3,9	3,9
	2	BID 40 mg	1,8	1,8
107	1	BID 40 mg	4,4	4,4
	2	TID 26,6 mg	3,1	3,1

108	1	BID 40 mg	3,8	3,8
	2	TID 26,6 mg	4,4	4,4
109	1	TID 26,6 mg	4,0	4,0
	2	BID 40 mg	3,6	3,6
110	1	TID 26,6 mg	2,5	3,0
	2	BID 40 mg	2,1	2,1
111	1	BID 40 mg	5,1	5,1
	2	TID 26,6 mg	4,5	4,5
112	1	BID 40 mg	4,2	4,2
	2	TID 26,6 mg	3,1	3,1
113	1	TID 26,6 mg	4,4	4,4
	2	BID 40 mg	3,8	3,8
201	1	BID 40 mg	3,6	3,6
	2	TID 26,6 mg	4,5	4,5

ii) Exposição a pH Gástrico Abaixo de 3,5

Outra medição importante de benefício é a duração de tempo que um indivíduo gasta durante o período de 24 horas com um pH gástrico abaixo de certos valores críticos. O tempo dispendido abaixo destes valores representa o tempo durante o qual o indivíduo está em risco de ter complicações, tais como úlceras gástricas provocadas por ácido gástrico. Os valores de pH que foram examinados para esta análise são pH <3,5 (esta secção) e pH <4,0 (Secção iii, abaixo).

As Tabelas 9 - 11 demonstram o efeito de dosagem no período de tempo em que o pH gástrico está abaixo de 3,5. O pH gástrico estava abaixo de 3,5 durante 19,5 minutos abaixo (em média) durante o período TID comparado com o período de dosagem BID (Tabela 9). Para indivíduos com peso normal, o

pH gástrico estava abaixo de 3,5 durante menos 89,3 minutos do que durante o período TID em comparação com o período de dosagem BID (Tabela 10).

TABELA 9

Tempo de pH Abaixo de 3,5		
	BID	TID
Número	13	13
Média	713,0	693,5
DP	211,7	152,2
Desvio Médio	169,1	124,7
Intervalo	459-1165	706-436
Máx-Mín	706	436

TABELA 10

Tempo de pH Abaixo de 3,5		
	BID	TID
Média	752,0	662,7
DP	217,8	155,6
Desvio Médio	175,1	116,7
Intervalo	486-1165	514-950
Máx-Mín	679	436

TABELA 11

Tempo Total e Fracção de pH < 3,5 por Indivíduo e por Período				
Indivíduo n°	Período	Tipo de fármaco administrado	Tempo pH < 3,5	Fracção de tempo pH<4,0 (%)
102	1	TID 26,6 mg	681	47,3
	2	BID 40 mg	654	45,4
103	1	BID 40 mg	914	63,5
	2	TID 26,6 mg	845	58,7
104	1	TID 26,6 mg	700	48,7
	2	BID 40 mg	486	33,8
105	1	TID 26,6 mg	950	66
	2	BID 40 mg	1165	80,9
106	1	TID 26,6 mg	654	45,4
	2	BID 40 mg	965	67
107	1	BID 40 mg	560	38,9
	2	TID 26,6 mg	789	54,8
108	1	BID 40 mg	565	39,2
	2	TID 26,6 mg	463	32,1
109	1	TID 26,6 mg	578	40,1
	2	BID 40 mg	687	47,7
110	1	TID 26,6 mg	904	62,9
	2	BID 40 mg	907	63
111	1	BID 40 mg	459	31,9
	2	TID 26,6 mg	575	40
112	1	BID 40 mg	575	39,9
	2	TID 26,6 mg	784	54,4
113	1	TID 26,6 mg	514	35,7
	2	BID 40 mg	628	43,6
201	1	BID 40 mg	704	49,3
	2	TID 26,6 mg	579	40,2

iii) Exposição a pH Gástrico Abaixo de 4,0

As Tabelas 12 - 14 apresentam o efeito da dosagem sobre o tempo em que o pH gástrico está abaixo de 4,0. o pH gástrico esteve abaixo de 4,0 durante menos 23,1 minutos (em média) durante o período TID em comparação com o período de dosagem BID (Tabela 12). Para os indivíduos no grupo de peso normal o pH gástrico esteve abaixo de 4,0 durante menos 89,9 minutos do que durante o período TID em comparação com o período de dosagem BID (Tabela 13).

TABELA 12

Tempo de pH Abaixo de 4,0		
Tempo (minutos) pH<4		
	BID	TID
Número	13	13
Média	806,5	783,4
DP	204,0	138,4
Desvio Médio	158,8	111,9
Intervalo	514-1224	589-1048
Máx-Mín	710	459

TABELA 13

Tempo de pH Abaixo de 4,0 (Indivíduos de Peso Normal)		
Tempo (minutos) pH<4		
	BID	TID
Média	854,1	764,2
DP	202,1	145,2
Desvio Médio	155,7	105,4
Intervalo	714-1224	589-1048
Máx-Mín	510	459

TABELA 14

Tempo Total e Fracção de pH < 4,0 por Indivíduo e por Período				
Indivíduo n°	Período	Famotidina	Tempo pH < 4,0 (min)	Fracção de tempo pH<4,0 (%)
102	1	TID 26,6 mg	767	53,2
	2	BID 40 mg	714	49,6
103	1	BID 40 mg	1034	71,8
	2	TID 26,6 mg	934	64,9
104	1	TID 26,6 mg	782	54,3
	2	BID 40 mg	547	38,0
105	1	TID 26,6 mg	1048	72,8
	2	BID 40 mg	1224	85,0
106	1	TID 26,6 mg	737	51,2
	2	BID 40 mg	1005	69,8
107	1	BID 40 mg	640	44,4
	2	TID 26,6 mg	855	59,4
108	1	BID 40 mg	841	58,4
	2	TID 26,6 mg	589	40,9
109	1	TID 26,6 mg	718	50,0
	2	BID 40 mg	803	55,8
110	1	TID 26,6 mg	962	66,0
	2	BID 40 mg	961	66,7
111	1	BID 40 mg	514	35,7
	2	TID 26,6 mg	644	44,7
112	1	BID 40 mg	683	47,4
	2	TID 26,6 mg	857	59,5
113	1	TID 26,6 mg	658	45,7
	2	BID 40 mg	763	53,0
201	1	BID 40 mg	756	52,5
	2	TID 26,6 mg	645	44,8

TABELA 15

SUMÁRIO		
	Redução média do tempo com pH gástrico abaixo do valor crítico em indivíduos que recebem o fármaco TID comparado com os indivíduos que recebem o fármaco BID	
Parâmetro medido	Todos os Indivíduos	Grupo de Peso Normal
tempo < pH 3,5	19,5 min	89,3 min
tempo < pH 4,0	23,1 min	89,9 min

iv) Menos Variabilidade Doente-para-doente

Os resultados fornecidos acima demonstram que quando foi administrada famotidina TID, foi observada menos variação indivíduo-para-indivíduo no pH gástrico do que quando a famotidina foi administrada BID. Como apresentado na Tabela 16 (compilado a partir das Tabelas 3-15) a variabilidade indivíduo-para-indivíduo é consideravelmente inferior para a dosagem TID em comparação com a dosagem BID, como medido através do desvio padrão, desvio médio absoluto e intervalo. Por exemplo, o intervalo de valores de pH de 24 horas para a dosagem BID foi de 1,8 até 5,1, ou 3,3 unidades de pH, entre o valor mínimo e o valor máximo. Em comparação, o intervalo foi de 2,5 até 4,4, ou uma unidade de pH de 1,9, para a dosagem TID.

A diminuição da variabilidade tem uma implicação clínica importante. Por extrapolação destes resultados, quando são administrados famotidina e ibuprofeno a uma grande população de doentes, menos doentes irão experimentar níveis de pH gástrico marcadamente diferente da média do grupo. Assim, qualquer indivíduo doente tratado com ibuprofeno/famotidina

de acordo com a presente invenção tem menos probabilidade de experimentar os efeitos prejudiciais de pH gástrico baixo do que o teriam no caso da dosagem BID de famotidina. Isto é, é expectável que a incidência de efeitos colaterais numa população tratada de acordo com a presente invenção seja inferior àquela numa população equivalente que recebe uma dosagem BID.

TABELA 16

Variabilidade Indivíduo-para-Indivíduo Reduzida		
	BID	TID
Intervalo de pH (máx-mín)	3,3 unidades de	1,9 unidades de
Desvio Absoluto Médio	pH	pH
Desvio Padrão	0,9	0,5
	1,1	0,7
Intervalo de pH (máx-mín), indivíduos de peso normal	2,2 unidades de	1,9 unidades de
Desvio Absoluto Médio	pH	pH
Desvio Padrão	0,9	0,5
	1,1	0,7
Intervalo de pH (máx-mín) na posição vertical	3,3 unidades de	2,4 unidades de
Desvio Absoluto Médio	pH	pH
Desvio Padrão	1,0	0,7
	1,2	0,8
Intervalo de pH (máx-mín) na posição vertical, indivíduos de peso normal	2,8 unidades de	2,4 unidades de
Desvio Absoluto Médio	pH	pH
Desvio Padrão	1,0	0,9
	0,8	0,6
Tempo abaixo do intervalo de pH 3,5 (min-max)	706 min	436 min
Desvio Absoluto Médio	169,1	124,7
Desvio Padrão	211,7	152,2
Tempo abaixo do intervalo de 3.5 (min-max), indivíduos de	679 min	436 min

peso normal		
Desvio Absoluto Padrão	175,1	116,7
Desvio Padrão	217,8	155,6
Tempo Abaixo de pH 4,0 (mín-máx)	710 min	459 min
Desvio Absoluto Padrão	158,8	111,9
Desvio Padrão	204,0	138,4
Tempo abaixo do intervalo de pH 4,0 (mín-máx), indivíduos de peso normal	510 min	459 min
Desvio Absoluto Padrão	155,7	105,4
Desvio Padrão	202,1	145,2

v) Doente 106

Como discutido acima, para a maioria dos indivíduos estudados, a dosagem TID proporcionou um aumento na protecção gástrica, e esta protecção foi acompanhada por menos variabilidade doente-para-doente na resposta. Particularmente, o pH gástrico mediano em 24 horas estava abaixo de 2,5 para os três doentes no período BID, mas para nenhuns doentes no período TID.

A resposta em indivíduos doentes variou, como é esperado para a administração de qualquer regime de fármaco. Os resultados na Tabela 17 ilustram que podem ser observadas diferenças muito significativas na protecção gástrica em alguns doentes.

TABELA 17

Indivíduo 106 Sumário			
Parâmetro	Período BID	Período TID	Diferença
Mediana do pH	1,8	3,9	2,1 unidades de pH
Mediana do pH (vertical	1,8	4,0	2,2 unidades de pH
Tempo pH < 4 (% de período de 24 horas)	1005 min (69,8%)	737 min (51,2%)	268 min

vi) Sumário

Será entendido a partir desta revelação (ver Exemplos 1-3) que a administração de famotidina e ibuprofeno de acordo com a presente invenção resulta em uma ou mais vantagens sobre a administração convencional:

1. Protecção gástrica superior quando administrada a uma população de indivíduos (*i.e.*, doentes em necessidade de tratamento com ibuprofeno ou tratamento com famotidina) especialmente populações de indivíduos de peso normal.

2. Variabilidade interdoente reduzida quando administrado a uma população de indivíduos que resulta numa redução nos efeitos colaterais e segurança melhorada.

3. Benefício individual de elevada magnitude num subconjunto de doentes para quem o pH gástrico é substancialmente elevado utilizando os métodos da invenção quando comparados com a dosagem BID.

17.3 Exemplo 3: Estudo de Interação Farmacocinética FÁRMACO-FÁRMACO de Ibuprofeno e Famotidina em Indivíduos Machos Saudáveis

Este exemplo demonstra que os parâmetros farmacocinéticos da administração simultânea de ibuprofeno e famotidina (como nas formas de dosagem unitária da invenção) são bioequivalentes à administração separada dos dois APIs. Foi realizado um estudo cruzado de dois períodos de administração oral, de dose única, aleatória de rótulo aberto. Foram distribuídos seis machos de uma forma aleatória à Sequência 1 ou Sequência 2:

Sequência 1

Período 1: 800 mg de ibuprofeno [Motrin®], seguido 24 h mais tarde através de 40 mg de famotidina [Pepcid®].

Período 2: Administração simultânea de 800 mg de ibuprofeno e 40 mg de famotidina.

Sequência 2

Período 1: Administração simultânea de 800 mg de ibuprofeno e 40 mg de famotidina.

Período 2: 800 mg de ibuprofeno, seguido 24 h mais tarde através de 40 mg de famotidina.

Após a administração de ibuprofeno e famotidina as concentrações de ibuprofeno e/ou famotidina no plasma foram determinadas nas amostras recolhidas pré-dose e às 0,25,

0,5, 1,0, 1,5, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 18, e 24 h após a administração de ibuprofeno e/ou famotidina. As concentrações de ibuprofeno e de famotidina no plasma, e os parâmetros farmacocinéticos computados, foram listados e sumarizados por dose (média, Desvio Padrão, intervalo de confiança de 95%, mínimo, máximo). Foram examinadas as curvas de concentração versus tempo para cada tratamento, representadas graficamente numa escala semi-logarítmica, individuais e média (em tempo). As comparações intra-indivíduo são realizadas entre o Período 1 e o Período 2.

Foi utilizado o WinNonLin versão 2.1 para analisar os parâmetros farmacocinéticos do modelo não comportamental à base dos resultados da concentração versus tempo. Os valores farmacocinéticos foram então transferidos para MS Excel ou Graphpad Prism para o cálculo de médias, DPs, intervalos de confiança, etc., para a preparação de tabelas e figuras, e para o desempenho de testes estatísticos.

Foram realizadas análises de variância apropriadas para um esquema cruzado de dois períodos nos parâmetros computados incluindo termos para sequência, o indivíduo na sequência, formulação, e período. As análises foram realizadas nos resultados observados e nos resultados transformados do logaritmo natural para a área sob a curva da concentração-versus-tempo (AUC) e a concentração máxima no plasma observada (C_{\max}). Foram computados intervalos de confiança de noventa e cinco (95) % para as diferenças nos meios de tratamento.

Após confirmar a ausência de um período de efeito para os parâmetros farmacocinéticos, os resultados de AUC e C_{\max}

individuais foram misturados para cada tratamento (*i.e.*, para ambos ibuprofeno e famotidina administrados isoladamente e em combinação) para testes de bioequivalência. Os resultados individuais foram então transformados no seu log (log natural) e as diferenças para cada fármaco entre a administração isoladamente versus em combinação foram determinadas para cada indivíduo. As médias e os intervalos de confiança de 95% destas diferenças transformadas em log foram calculadas, e os limites superior e inferior do intervalo transformado em log foram normalizados e depois testados para a bioequivalência. Estes intervalos foram avaliados em relação aos critérios do intervalo de equivalência de 80% até 125% para resultados transformados em log. As tabelas 18-20 apresentam os resultados das análises:

TABELA 18

Parâmetros Farmacocinéticos (média \pm DP, 95% CI) para Ibuprofeno e Famotidina Quando Administrados Isoladamente e Em Combinação				
Parâmetro	Ibuprofeno		Famotidina	
	Isoladamente	Com Famotidina	Isoladamente	Com Ibuprofeno
$t_{\max}^{(hr)}$ (95% CI)	1,58 \pm 0,49 (1,07-2,10)	2,25 \pm 1,89 (0,27-4,23)	1,67 \pm 0,52 (1,13-2,21)	2,17 \pm 0,93 (1,19-3,14)
$C_{\max}^{(ng/mL)}$ (95% CI)	56,279 \pm 8,486 (47 374-65 184)	55,666 \pm 12,106 (42 961-68 370)	143 \pm 31 (111-175)	159 \pm 50 (107-211)
$t_{1/2}^{(hr)}$ (95%CI)	2,50 \pm 0,55 (1,92-3,07)	2,56 \pm 0,59 (1,95-3,18)	3,66 \pm 0,19 (3,46-3,86)	3,49 \pm 0,35 (3,12-3,85)
K_{el} (95% CI)	0,29 \pm 0,06 (0,23-0,35)	0,28 \pm 0,06 (0,22-0,34)	0,19 \pm 0,01 (0,18-0,20)	0,20 \pm 0,02 (0,18-0,22)
$AUC_{(last)}^{(ng/mL \cdot hr)}$ (95% CI)	236 992 \pm 62 862 (171 023-302 961)	234 851 \pm 67 655 (163 851-305 850)	883 \pm 173 (701-1064)	934 \pm 275 (646-1222)
$AUC^{(ng/mL \cdot hr)}$ (95% CI)	245,124 \pm 63,697 (178 279-311 970)	235,156 \pm 67,749 (164 058-306 254)	893 \pm 175 (710-1077)	944 \pm 279 (651-1236)

TABELA 19

Resultados de Testes de Bioequivalência para AUC (valores transformados em log) para Ibuprofeno e Famotidina Quando Administrado Isoladamente Versus Em Combinação				
Fármaco	AUC _(last) Isoladamente	AUC _(last) Em Combinação	Diferença	95% CI
Ibuprofeno	12,35	12,33	0,02	0,94-1,11
Famotidina	6,765	6,799	-0,034	0,79-1,19
Critério de Teste: CI no intervalo 0,8-1,25				

TABELA 20

Resultados de Testes de Bioequivalência para C _{max} (valores transformados em log) para Ibuprofeno e Famotidina Quando Administrado Isoladamente Versus Em Combinação				
Fármaco	C _{max} Isoladamente	C _{max} Em Combinação	Diferença	95% CI
Ibuprofeno	10,93	10,91	0,02	0,85-1,23
Famotidina	4,94	5,02	-0,08	0,76-1,12
Critério de Teste: CI no intervalo 0,8-1,25				

Não houveram diferenças significativas entre o meio de tratamento para os parâmetros farmacocinéticos para ibuprofeno ou famotidina quando administrados isoladamente versus em combinação. Conclui-se que tanto ibuprofeno como famotidina podem ser considerados bioequivalentes quando administrados em combinação em comparação com a administração separada.

17.4 Exemplo 4: Concentrações mínimas de famotidina

Foram determinadas as concentrações mínimas de famotidina em amostras de sangue a partir de indivíduos do

estudo descrito no Exemplo 2. As amostras foram recolhidas antes da iniciação da dosagem, e antes da administração da segunda dose da medicação do estudo no Dia 1 do Estudo e no Dia 5 do Estudo durante ambos os períodos de tratamento. Os resultados são apresentados na Tabela 21 abaixo.

TABELA 21

Concentração Mínima de Famotidina no Plasma				
Concentração de Famotidina no Plasma (ng/mL)				
	40 mg BID		26,6 mg TID	
	Dia 1	Dia 5	Dia 1	Dia 5
Média	10,5	15,7	9,7	15,7
DP	2,8	4,6	4,9	8,9

Se a dosagem mais frequente de famotidina conduziu à acumulação no plasma, os resultados mínimos do dia 5 para a dosagem TID seriam significativamente mais elevados do que os valores mínimos para o dia 5 com dosagem BID. Como pode ser observado, os valores mínimos no plasma para os dois regimes de dosagem foram iguais (15,7 ng/mL). Pode concluir-se a partir daqui que a dosagem TID não conduz à acumulação de famotidina no plasma.

17.5 Exemplo 5: Estudos de Compatibilidade de Ibuprofeno-Famotidina

Como apresentado na Tabela 22, foi observada a degradação substancial de famotidina na mistura de famotidina-ibuprofeno (proporção 1:29) em condições de stress na presença de ibuprofeno. Na ausência de ibuprofeno, a famotidina é estável.

TABELA 22

Estabilidade de Famotidina/Ibuprofeno em Condições de Stress		
API	Condições de armazenamento	Conteúdo em Famotidina*
Famotidina	2 semanas a 60°C	98%
Famotidina + Ibuprofeno	2 semanas a 60°C	81%
Famotidina + Ibuprofeno	1 mês a 40°C/75% Humidade Relativa	54%
*O conteúdo em Famotidina foi determinado através de HPLC analítico e expresso como percentagem de conteúdo alvo.		

De um modo semelhante, como apresentado na Tabela 23 foi observada degradação substancial de famotidina na forma de dosagem em comprimido que contém ibuprofeno numa formulação em comprimido em condições de stress. Os comprimidos continham 10 mg de famotidina, 800 mg de ibuprofeno e os seguintes excipientes: amido pré-gelatinizado (Starch 1500); hidroxipropil celulose; dióxido de silicone coloidal; celulose microcristalina (Emcocel®50M e 90M); SMCC (ProSolv®50); SMCC (ProSolv®90); HPC substituído baixo (LH-11); croscarmellose; sódio; e estearato de magnésio. Os comprimidos foram preparados como descrito no Exemplo 8-5 da Pub. Do Pedido de Patente U.S. n.º 2007-0043096 A1.

TABELA 23

Estabilidade de Famotidina em Comprimido Em Condições de Stress		
Fármacos em Formulação de Comprimido	Condição de armazenamento	Conteúdo em Famotidina*
famotidina (13,3 mg) + ibuprofeno (400 mg)	Inicial	100%
famotidina (13,3 mg) + ibuprofeno (400 mg)	1 semana a 60°C	39%
famotidina (13,3 mg) + Ibuprofeno, (400 mg)	1 mês a 40°C/75% Humidade Relativa	83%
famotidina (13,3 mg) + ibuprofeno (400 mg)	2 meses a 40°C/75% Humidade Relativa	55%
famotidina (13,3 mg) + ibuprofeno (400 mg)	3 meses a 40°C/75% Humidade Relativa	32%
*o conteúdo em famotidina foi determinado por HPLC analítico e expresso como percentagem do conteúdo alvo		

TABELA 24A

Estabilidade da Famotidina Em Comprimido (400 mg de Ibuprofeno, 10 mg de Famotidina) Em Condições de Stress		
Condições de Estágio	Quantidade de Ibuprofeno	Quantidade de Famotidina
1 mês a 25°C/60% Humidade Relativa	100,3	98,8
8 meses à temp. ambiente	101,4	97,3
1 semana a 60°C	93,0	60,2
1 mês a 60°C	99,1	4,1
"Quantidade de ibuprofeno/famotidina" refere-se à quantidade de fármaco que permanece no final do período de armazenamento (como a % do conteúdo original). O conteúdo no fármaco foi determinado por HPLC analítico.		

Noutros estudos, aproximadamente 0,5 g de famotidina API foi misturado com 14,5 g de ibuprofeno. Após a moagem, a mistura de API foi armazenada em frascos de vidro nas condições indicadas. Como apresentado na Tabela 24B, foi observada degradação substancial de famotidina.

TABELA 24B

Estabilidade de Famotidina/Ibuprofeno Em Condições de Stress						
Mistura de API	Ibuprofeno (% controlo)			famotidina (% controlo)		
	1 semana a 40°C	1 semana a 60 C	2 semanas a 60°C	1 semana a 40°C	1 semana a 60°C	2 semanas a 60°C
famotidina				96,1	121,0	100,1
Famotidina-Ibuprofeno	104,7	99,9	96,4	94,4	85,7	46,0

17.6 Exemplo 6: Determinação de Dissolução

Um método para a determinação da taxa e da extensão da dissolução pode ser realizado utilizando os métodos descritos na Farmacopeia dos Estados Unidos e no Formulário Nacional 29^a Revisão, nas seguintes condições:

Dispositivo de Dissolução:	Dispositivo II (Pás)
Meio de Dissolução:	Tampão Fosfato de Potássio a 50,0 mM, pH 7,2
Volume do Meio de Dissolução:	900 mL
Temperatura no Frasco:	37,0°C ± 0,5°C
Velocidade:	50 RPM
Tempo de Amostragem:	10 min., 20 min., 30 min., 45 min., 60 min., e infinito @ 250 rpm durante 15 min.
Volume da amostragem:	1 mL
Sinker:	Nenhum

Quando desejado, o meio de dissolução ou outros parâmetros podem ser variados. Tipicamente, uma forma de dose unitária é adicionada a um frasco e a dissolução é iniciada. A tempos especificados, é retirada uma porção (e.g., 2 mL) de meio e a quantidade de API na solução é determinada utilizando métodos analíticos de rotina (e.g., HPLC).

O ensaio acima foi utilizado para determinar as características de dissolução de uma forma de dose unitária preparada como descrito no Exemplo 9 (após armazenamento durante 1 mês a 25°C/60% de Humidade Relativa) com o resultado apresentado na Tabela 25.

TABELA 25

Tempo (min)	% Libertada	
	Ibuprofeno	Famotidina
5	43,7	28,9
10	94,9	77,7
15	97,6	90,0
30	98,4	99,8
45	98,5	102,2
60	98,6	103,1
75	99,2	104,1

17.7 Exemplo 7: Fabrico de Formas de Dosagem Unitária de Ibuprofeno/Famotidina

Este exemplo descreve como fabricar uma forma de dosagem unitária particular de ibuprofeno/famotidina.

A. Produção de Núcleo de ibuprofeno

TABELA 26

Item	Material	% p/p	mg/comprimido	Função/Fornecedor
1.	Ibuprofeno USP	64,00	800	API/BASF
2.	Mono-hidrato de Lactose NF (80M)	24,00	300	Ligante/Kerry Biosci.
3.	Dióxido de silicone coloidal NF (Cab-O-Sil M5P)	0,48	6	Deslizante/Cabot
4.	Croscarmellose de Sódio NF Ac-di-Sol	2,40	30	Desintegrante/FMC
5A.	Hipromelose USP, Metocel E-5 LV Premium (Intra-granular em mistura seca)	1,44	18	Ligante/Dow
5B.	Hipromelose USP, Metocel E-5 LV Premium (Intra-granular como solução)	0,48	6	Ligante/Dow
6.	Água Purificada USP	-----	q.b.	
7.	Prosolv SMCC 90 (celulose microcristalina silicificada)	3,76	47	Ligante/JRS
8.	Croscarmellose de Sódio NF (Ac-di-Sol)	2,40	30	Desintegrante/FMC
9.	Dióxido de silicone coloidal NF (Cab-O-Sil M5P)	0,32	4,0	deslizante /Cabot
10.	Estearato de magnésio NF	0,72	9,0	Lubrificante/ Peter Greven
	Peso do Núcleo do comprimido	100,0	1250	

Os itens 1-5A são peneirados através de um Quadro Comil de malha 16 e misturados (Mistura 1). O item 5B é dissolvido em água e adicionado lentamente à Mistura 1 utilizando um misturador. Adiciona-se e mistura-se mais água. O material

húmido é seco a 50°C durante 12 h, moído utilizando uma filtro com malha 16 com espaçador apropriado, e seco até que o LOD a 50°C esteja abaixo de 0,5% p/p. Os grânulos secos e o material granular extra é transferido para um misturador em V de 3 pés cúbicos e misturado durante 3 minutos.

Os itens 7-9 são peneirados através de um Quadro Comil utilizando um filtro de malha 16 com espaçador apropriado.

O item 10 (lubrificante) é filtrado através de um filtro manual de malha 30 e transferido para o misturador acima e misturado durante 3 minutos. A mistura final é comprimida em comprimidos utilizando uma máquina de compressão DC 16 equipada com pulsões em forma de cápsula de 0,3750 x 0,8125. O peso do comprimido alvo é de 1250 mg com um intervalo de 3,0% e uma dureza de 10-20 Kp.

B. Camada de barreira

Os comprimidos comprimidos são revestidos com Opadry II White (Y-22-7719) de acordo com as instruções do fabricante para um ganho de peso de 1,5-2,0% p/p.

C. Camada de famotidina

A famotidina e Opadry II (Colorcon) são misturados a uma proporção de 1:1 e a quantidade de famotidina na forma de dose unitária é aplicada por revestimento por aspersão.

D. Sobre Camada de Revestimento

O Opadry II White é aplicado sobre a camada de famotidina por revestimento por aspersão.

17.8 Exemplo 8: Fabrico de Formas de Dosagem Unitária de Ibuprofeno/Famotidina

Numa versão, a forma de dosagem oral compreende muitas partículas pequenas de famotidina revestidas com uma camada de barreira e situadas numa matriz que contém ibuprofeno.

A suspensão de famotidina (75% de famotidina, 20% de Opadry, 5% de talco) é pulverizada sobre celulose microcristalina (Avicel PH 101) para uma construção de 100%. As partículas são revestidas com um revestimento de barreira compreendido de Opadry II White (cat. # Y-22-7719) e depois revestido com um revestimento protector compreendido por PEG 6000 e celulose microcristalina (1:1).

Os grânulos de famotidina são misturados com grânulos de ibuprofeno (preparados como descrito na Tabela 27, *infra*) numa proporção que resulta numa mistura ibuprofeno:famotidina (800:26.6). São adicionados dióxido de carbono coloidal, croscarmelose, celulose microcristalina silicificada, e estearato de magnésio à mistura de ibuprofeno-famotidina, e a mistura resultante é comprimida em comprimidos que contêm 800 mg de ibuprofeno e 26,6 mg de famotidina (peso calculado).

Opcionalmente, os comprimidos podem ser revestidos com um revestimento protector (camada de sobre revestimento).

Se for utilizado o ibuprofeno DC85 (BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Alemanha) podem ser omitidos o dióxido de silicone coloidal, a croscarmelose e a celulose microcristalina silicificada.

17.9 Exemplo 9: Fabrico de Formas de Dosagem Unitária de Ibuprofeno/Famotidina

Este exemplo descreve o fabrico de um comprimido que contém grânulos de ibuprofeno e grânulos de famotidina revestidos.

A. Grânulo de Ibuprofeno

TABELA 27

Item	Material	% p/p	mg/comprimido	Função/Fornecedor
1.	Ibuprofeno 25 USP	68,96	800	API/BASF
2.	Mono-hidrato de Lactose NF (80M)	25,86	300	Ligante/Kerry Biosci.
3.	Dióxido de silicone coloidal NF (Cab-O-Sil M5P)	0,52	6	Glidant/Cabot
4.	Croscarmellose de Sódio NF Ac-di-Sol	2,59	30	Desintegrante/FMC
5A.	Hipromelose USP, Metocel E-5 LV Premium (Intra-granular em mistura seca)	1,55	18	Ligante/Dow
5B	Hipromelose USP, Metocel E-5 LV Premium (Intra-granular como solução)	0,52	6	Ligante/Dow
6.	Água Purificada USP	-----	q.b.	Aux. processo
Peso total		100,0	1160	

Os itens 1-5A são peneirados através de um Quadro Comil de malha 16 e misturados (Mistura 1). O item 5B é dissolvido em água e adicionado lentamente à Mistura 1 utilizando um misturador. É adicionada e misturada água adicional. O material húmido é seco a 50°C durante 12 h, moído utilizando um filtro de malha 16 com espaçador apropriado, e seco até a LOD a 50°C estar abaixo de 0,5% p/p. Os grânulos secos e o material granular extra é transferido para um misturador em V e misturado durante 3 minutos.

B. Grânulo de Famotidina

TABELA 28

Item	Material	% p/p	mg/comprimido	Função/Fornecedor
PASSO-I (Granulação por Aspersão-Aspersão de Topo)				
1	Celulose Microcristalina NF (Avicel PH 101)	45,47	35,5	Material Inerte/FMC
2	famotidina USP	34,05	26,6	Activo/DRL
3	Opadry II White (Y-22-7719)	9,09	7,1	Revestimento/Colorcon
4	Talco NF	2,30	1,8	Deslizante/Imperial
5	Água Purificada USP	N/A	q.b.	Auxiliar de Processo
STEP-II (Revestimento de Barreira-Aspersão de Fundo)				
1	Opadry White (YS-1-7003)	9,09	7,1	Revestimento /Colorcon
2	Água Purificada USP	N/A	q.b.	Auxiliar de Processo
Peso total		100,0	78,1	

Estabelecer o processador do leite de fluido de Glatt e adicionar celulose microcristalina ao Glatt. Dispersar famotidina em água purificada sob agitação mecânica durante 5 minutos. Adicionar Opadry seguido por talco e deixar correr durante 30 minutos. Homogeneizar a suspensão acima

durante 20-30 minutos. Manter a mistura a velocidade baixa para evitar a formação de bolhas de ar.

Estabelecer a bomba peristáltica e pulverizar a suspensão de fármaco completamente. Secar o produto até uma temperatura do produto de cerca de 40-44°. Peneirar a famotidina granulada por aspersão através de Quadro comil de malha #20.

Suspensão de Spray Opadry equivalente ao ganho de 10% em peso no processador de leito de fluido de Glatt. Secar o produto final até uma temperatura de produto de cerca de 40-44°C. Descarregá-lo e peneirá-lo através de ASTM malha #30 para remover qualquer aglomerado.

C. Mistura Final

TABELA 29

Item	Material	% p/p	mg/comprimido	Função/Fornecedor
1	Grânulos de ibuprofeno	87,34	1160,0	Grânulo do Processo
2	Grânulos Revestidos de Famotidina	5,88	78,10	Grânulo do Processo
3	Prosolv SMCC 90	3,54	47,00	Diluyente/JRS
4	Croscarmellose de Sódio NF	2,26	30,00	Desintegrante/FMC
5	Dióxido de silicone coloidal NF	0,30	4,00	Deslizante/Cabot
6	Estearato de magnésio NF	0,68	9,00	Lubrificante/Peter Greven
Peso total		100,0	1328,1	

Pesar a quantidade apropriada de grânulos de ibuprofeno, grânulos de famotidina e de materiais extra-granular. Misturar geometricamente grânulos de famotidina e ibuprofeno em misturadores apropriados.

Adicionar os materiais extra-granulares peneirados (Prosolv SMCC 90, croscarmelose de sódio e dióxido de silicone coloidal peneirado através de um filtro de malha 16) aos grânulos acima e misturar durante 3 minutos.

Peneirar o estearato de magnésio através de um filtro de malha 30 e transferir para o misturador acima e lubrificar durante 3 minutos.

D. Formação de Comprimidos

Equipar a máquina de compressão DC-16 com pulsões divididas e comprimir a mistura em comprimidos com um peso alvo de 1,328 g, dureza de 10-20 Kp, tempo de desintegração inferior a 15 minutos.

E. Revestimento de Película

TABELA 30

Item	Material	% p/p	Mg/comprimido	Função/Fornecedor
1	Ibuprofeno/grânulos de famotidina		1328,1	Grânulo do Processo/PII
2	Opadry II White (85F18422)	~3,0	39,90	Revestimento/Colorcon
3	Água purificada USP		q.b.	Auxiliar do Processo/PII
Peso total		100,0	1368,0	

Dispersar Opadry II White (85 F18422) em água sob agitação mecânica. Continuar a misturar durante 45 minutos a velocidade baixa. Carregar aproximadamente 80-90 kg de comprimidos que foram comprimidos em Acella Cota com um 48"

revestimento em recipiente. Revestir os comprimidos para um ganho em peso de 2,5-3,5% p/p seguindo parâmetros de revestimento óptimos.

Noutras formas de realização relacionadas, os comprimidos são realizados como acima excepto que a quantidade de qualquer componente não API pode variar das quantidades acima através de até mais ou menos 10%. Por exemplo, o componente de mono-hidrato de lactose na Tabela 27 pode variar no intervalo desde cerca de 23,3 até cerca de 28,4. Os APIs podem variar em quantidades como aqui descrito noutro local.

17.10 Exemplo 10: Estabilidade de Comprimido de Ibuprofeno/Famotidina (800/26,6 mg) com Revestimentos de Opadry

Como descrito acima, a camada de barreira que separa o ibuprofeno e a famotidina pode estar compreendida por uma vasta variedade de compostos. Estão disponíveis comercialmente muitos materiais de revestimento adequados como "Opadry" incluindo, por exemplo Opadry II White (Código Colorcon Y-22-7719) que contém HPMC, Glicerol, Polidextrose, Dióxido de Titânio, Triacetato, e Macrogol; Opadry white (Código Colorcon YS-1-7003) HPMC 2910, PEG 400, Polisorbato 80, e Dióxido de Titânio; e Opadry II White (Código Colorcon 85F18422) que contém PVA-parcialmente hidrolisado, Dióxido de Titânio (E171), Macrogol 3350, e Talco.

Os comprimidos foram preparados essencialmente como descrito no Exemplo 9 ("Opadry White YS-1-7003") ou essencialmente como descrito no Exemplo 8 (*i.e.*, como no

Exemplo 9 excepto que foi utilizado Opadry II [Y-22-7719] em vez de Opadry White na camada de barreira e foi aplicada uma camada protectora adicional através de revestimento com uma suspensão de PEG 6000 e celulose microcristalina [1:1] em água). Como apresentado na Tabela 31, a utilização de Opadry White na camada de barreira produziu resultados superiores em comparação com Opadry II White.

TABELA 31

EFEITO DO REVESTIMENTO DE BARREIRA NA ESTABILIDADE DA FAMOTIDINA (TOTAL DE IMPUREZAS DE FAMOTIDINA)		
<u>Tempo</u>	Opadry II (Y-22-7719)	Opadry White (YS-1-7003)
	<u>Impurezas %</u>	<u>Impurezas %</u>
Inicial	0,5	0,5
1 semana a 50 °C	51,0	2,0
2 semanas a 40 °C/75% Humidade Relativa	3,6	0,4
1 mês a 40 °C/75% Humidade Relativa	6,5	0,5

Lisboa, 2 de Abril de 2012

REIVINDICAÇÕES

1. Forma de dosagem unitária oral adequada para administração três vezes por dia a um indivíduo em necessidade de tratamento com ibuprofeno, compreendendo ibuprofeno e famotidina numa proporção em peso no intervalo de 29:1 até 31:1, em que o ibuprofeno e a famotidina estão em compartimentos separados da forma de dosagem unitária oral e em que o ibuprofeno e a famotidina são formulados para liberação imediata.

2. Forma de dosagem unitária oral da reivindicação 1, que compreende desde 750 mg até 850 mg de ibuprofeno e desde 24 mg até 28 mg de famotidina.

3. Forma de dosagem unitária oral da reivindicação 2 que compreende 800 mg de ibuprofeno e 26,6 mg de famotidina.

4. Forma de dosagem unitária oral da reivindicação 1 que compreende desde 375 mg até 425 mg de ibuprofeno e desde 12 mg até 14 mg de famotidina.

5. Forma de dosagem unitária oral de qualquer das reivindicações 1 a 4 em que pelo menos 75% da famotidina e pelo menos 75% do ibuprofeno na forma de dosagem são libertados no espaço de tempo de 15 minutos quando medido num dispositivo de dissolução de Tipo II (pás) de acordo com a Farmacopeia U.S. a 37°C em tampão fosfato de potássio a 50 mM, pH 7,2 a 50 rotações por minuto.

6. Forma de dosagem unitária oral de qualquer das reivindicações 1 a 5 em que a famotidina está na forma de

pequenas partículas, cada uma delas rodeada por uma camada de barreira e distribuída numa matriz que compreende ibuprofeno.

7. Forma de dosagem unitária oral de qualquer das reivindicações 1 a 5, que é uma forma de dose sólida, possuindo uma primeira porção que contém ibuprofeno e uma segunda porção, que contém famotidina, em que a primeira porção rodeia completamente a segunda porção ou a segunda porção rodeia completamente a primeira porção, e possuindo uma camada de barreira disposta entre a primeira e a segunda porções.

8. Forma de dose unitária de ibuprofeno-famotidina de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 7 para utilização num método de tratamento de um estado de resposta a ibuprofeno, em que o referido tratamento compreende administrar uma primeira referida dose unitária, uma segunda referida dose unitária, e uma terceira referida dose unitária a um indivíduo num período de tempo de 24 horas.

9. Forma de dose para utilização de acordo com a reivindicação 8 para o tratamento de artrite, dor crónica, dor aguda, dismenorreia ou inflamação aguda.

Lisboa, 2 de Abril de 2012

1/2

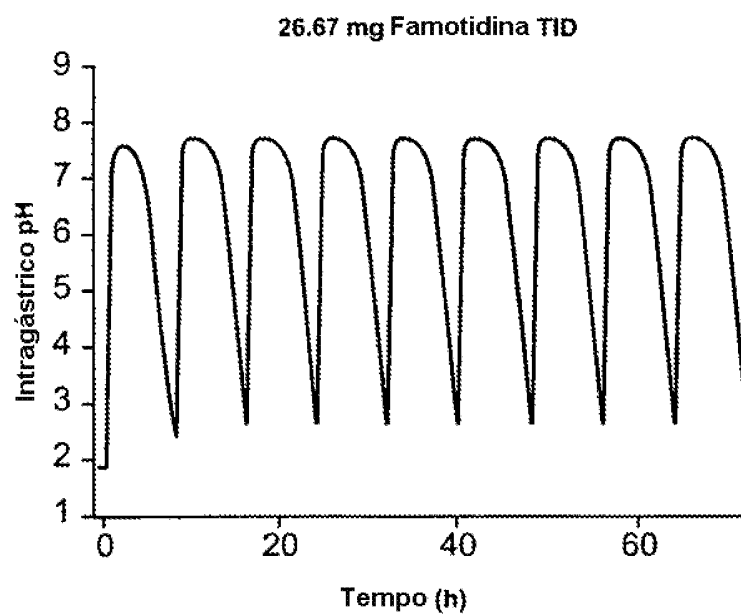


FIG. 1A

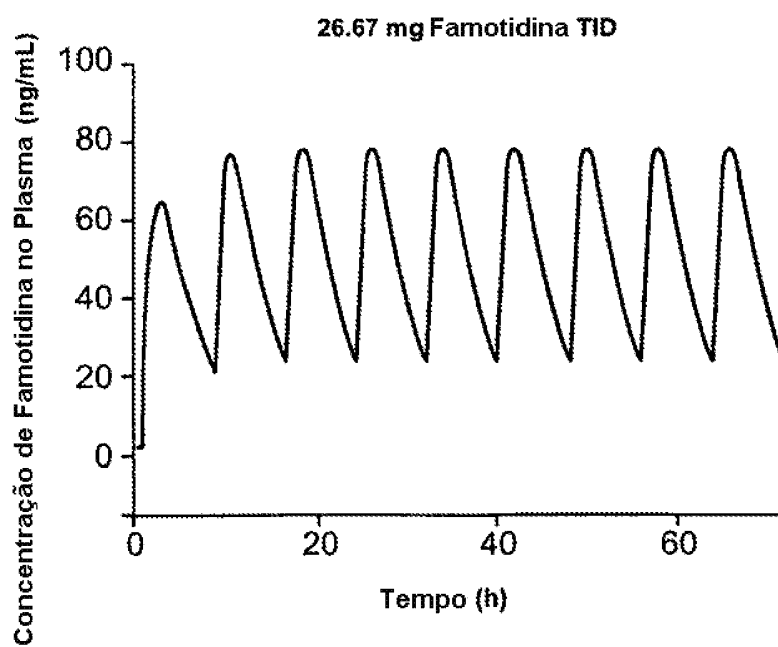


FIG. 1B

2/2

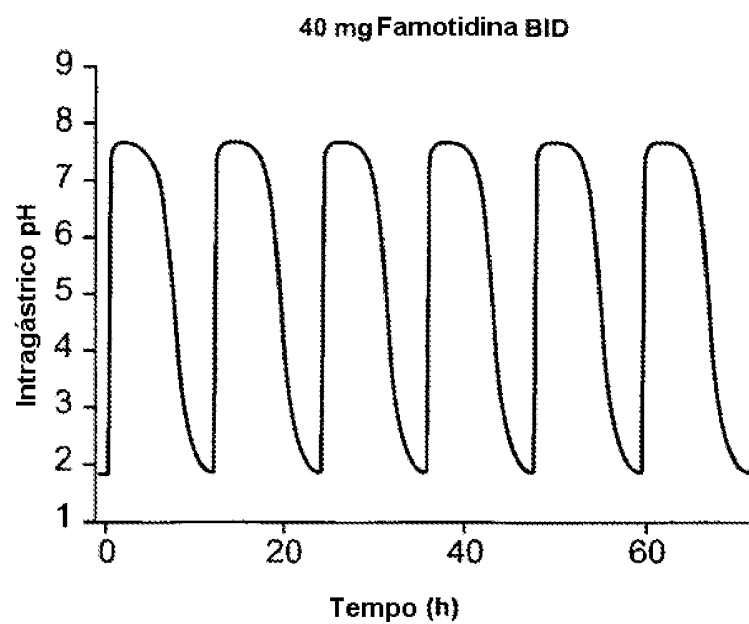


FIG. 2A

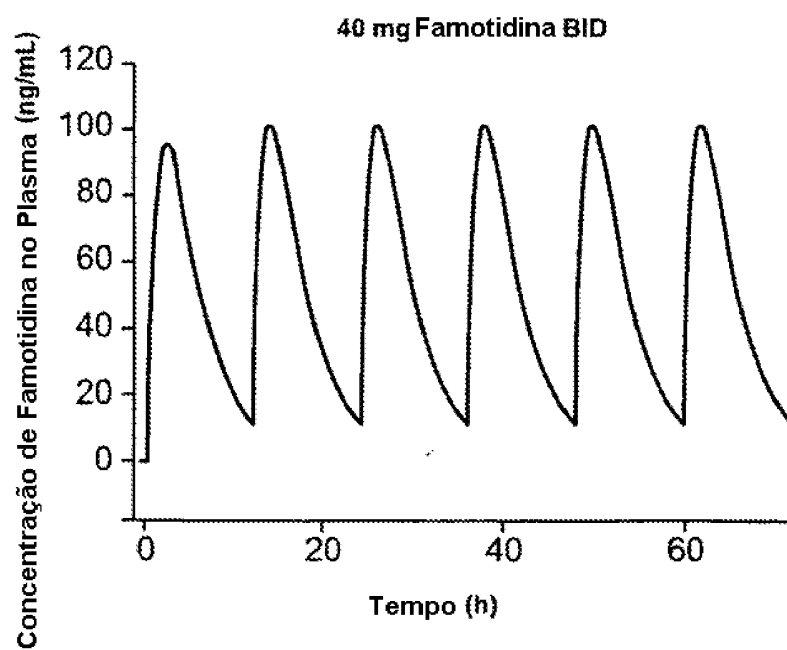


FIG. 2B