

**DESCRIÇÃO**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

**N.º 97.563**

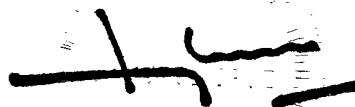
**REQUERENTE:** G.D.SEARLE & CO., norte-americana, industrial,  
Chicago, Illinois 60680, Estados Unidos da  
América do Norte

**EPÍGRAFE:** "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO  
FARMACEUTICA CONTENDO MISOPROSTOL E UM AGENTE  
ANALGESICO, POR EXEMPLO DICLOFENAC, E MÉTODO  
PARA O TRATAMENTO DA DOR UTILIZANDO A REFERIDA  
COMPOSIÇÃO"

**INVENTORES:** MICHAEL F.RAFFERTY e AWILDA STAPELFELD

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris  
de 20 de Março de 1883.

3 de Maio de 1990 No.07/518,368, nos Estados Unidos da  
América do Norte



G.D.SEARLE & CO.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO MISOPROSTOL E UM AGENTE ANALGÉSICO, POR EXEMPLO DICLOFENAC, E MÉTODO PARA O TRATAMENTO DA DOR UTILIZANDO A REFERIDA COMPOSIÇÃO"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de uma composição farmacêutica e um método para o tratamento da dor suave a moderada num sujeito em necessidade de tal tratamento é realizado pela administração de um agente analgésico escolhido de entre diclofenac, ibuprofeno, piroxicamo e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis numa dosagem que por si própria produzirá um efeito menor do que o efeito terapêutico e pela administração de misoprostol numa dosagem que é suficiente para potenciar o efeito analgésico do agente analgésico até ao efeito terapêutico.

O presente invento dirige-se a uma nova composição farmacêutica útil no tratamento da dor que compreende dois ingredientes activos, nomeadamente um agente anti-inflamatório não esteroideal e uma prostaglandina, prostaglandina esta que exhibe actividade analgésica. O agente anti-inflamatório não esteroideal pode ser escolhido de entre diclofenac, ibuprofen e piroxicam. A prostaglandina é o misoprostol, ( $\pm$ ) 11 $\alpha$ ,16-diidroxi-16-metil-9-oxoprost-13E-en-1-oato de metilo. O presente invento está também dirigido a um novo método para o tratamento da dor suave a moderada pela administração de um dos agentes anti-inflamatórios não esteroidais numa quantidade que por si própria produzirá um efeito menor do que o efeito anti-inflamatório não esteroideal analgésico terapêutico desejado e misoprostol numa quantidade suficiente para potenciar o efeito analgésico do agente anti-inflamatório não esteroideal até ao efeito analgésico terapêutico desejado.

As drogas anti-inflamatórias não esteroidais (DAINEs) compreendem uma classe de drogas que tem sido de há tempo reconhecida como tendo alto valor terapêutico, especialmente para o tratamento de condições inflamatórias tais como as experimentadas em doenças inflamatórias como a osteoartrite (OA) e artrite reumatóide (RA). As DAINES são também largamente consideradas como tendo um valor altamente terapêutico no tratamento da dor suave a moderada. Apesar de as DAINES apresentarem um valor terapêutico benéfico, elas também têm sido reconhecidas por exibirem efeitos laterais indesejáveis. Um efeito lateral especialmente indesejável da administração de DAINES é o conjunto de efeitos ulcerogénicos geralmente associados com a sua utilização crónica. Na utilização crónica de DAINES, o uso de altas dosagens de DAINES e especialmente a utilização de DAINES pelos idosos pode conduzir a úlceras induzidas por DAINE. As úlceras induzidas por DAINE no estômago podem ser perigosas. Tais

Úlceras exibem geralmente poucos ou pequenos sintomas e podem causar hemorragias perigosas quando não são detectadas. A United States Food and Drug Administration obriga a uma classe de advertências para todas as DAINES, que estabelece: Podem ocorrer graves efeitos tóxicos gastrointestinais tais como hemorragias, ulcerações e perfurações, com ou sem sintomas de aviso, em pacientes tratados cronicamente com terapia de DAINES.

Algumas prostaglandinas têm sido apresentadas como preventoras de úlceras induzidas por DAINES. O composto de prostaglandina comercialmente disponível sob o nome USAN (United States Adopted Name) de misoprostol é uma prostaglandina farmacologicamente aceitável que tem sido aceite para utilização na prevenção de úlceras induzidas em muitos países. O misoprostol está comercialmente disponível por receita em tais países.

As prostaglandinas do tipo E são reconhecidas como moduladores da sensibilidade à dor. Contudo, a extensão e natureza da modulação não é bem compreendida nem praticável. Uma observação da literatura científica revela que a natureza e direcção deste efeito modulador pode diferir, dependendo do desenho experimental e do investigador. Não só a  $PGE_1$ , mas também a  $PGE_2$  têm sido referidas por potenciarem a resposta comportamental (contorção) à injeção intraperitoneal de fenilbenzoquinona em ratos [G. W. L. James e M. K. Church, *Arzneimittelforschung* 28, 804-7 (1978)] e à injeção intracarótida de bradicinina em ratazanas [T. Mikami e K. Miyasaka, *J. Pharm. Pharmacol.* 31, 856-7 (1979)] após administração sistémica. A  $PGE_2$  também tem sido referida por potenciar a contorção induzida por bradicinina em ratos [T. Walter, T. T. Chau e B. M. Weichman, *Agents and Actions* 27, 375-7 (1979)] e por aumentar a sensibilidade ao estímulo mecânico e térmico nocivo após a administração no cordão espinal em ratazanas [Y. Taiwo e J. D. Levine, *J. Neurosci.* 9,

1346-9 (1988)]. Tem-se verificado que a injeção subdérmica de  $\text{PGE}_1$  aumenta a sensibilidade das fibras sensoriais da dor (nociceptores), as quais respondem a uma variedade de estímulos sensoriais [S. Pateromichelakis, J. R. Rood, Brain Research 232, 89-96 (1982)]. Contudo, Sanyal et al. relatam que a  $\text{PGE}_1$  pode induzir um efeito analgésico na ratazana depois de administração periférica [A. K. Sanyal, S. K. Bhattacharya, P. R. Keshary, D. N. Srivastava, P. K. Debnath, Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 4, 247-255 (1977)] e intracerebroventricular [A. K. Sanyal, D. N. Srivastava, S. K. Bhattacharya, P. R. Keshary, P. K. S. P. Reddy, P. K. Debnath, A. K. Sanyal, Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2, 353-357 (1975)]. No entanto, estes resultados entram em conflito com um relatório anterior, o qual indica que a  $\text{PGE}_1$  antagoniza o efeito analgésico da morfina [S. Ferri, A. Santagostino, P. C. Boraga, I. Galatulas, Psychopharmacologia 34, 231-5 (1974)].

Uma observação destas referências mostra que os efeitos da  $\text{PGE}_1$  sobre a sensibilidade à dor têm sido relatados como sendo quer facilitadores (hiperalgésicos) quer analgésicos. É, por conseguinte, impossível predizer a natureza dos efeitos de um análogo da  $\text{PGE}_1$ , tal como o misoprostol, sobre a resposta da dor. Tendo em vista a impredictibilidade de qualquer efeito analgésico de um análogo da  $\text{PGE}_1$ , é também imprevisível o cálculo do efeito analgésico de uma prostaglandina  $\text{PGE}_1$  e de um agente anti-inflamatório não esteroideal (DAINE) e, especialmente, o efeito do análogo da  $\text{PGE}_1$  sobre a actividade analgésica da DAINÉ. A literatura refere que as DAINÉs e as prostaglandinas do tipo E têm efeitos opostos sobre a sensibilidade à dor [G. W. L. James e M. K. Church, Arzneimittel-Forschung 28, 804-7 (1978); Y. D. Taiwo e J. D. Levine, J. Neurosci 8, 1346-9 (1988)].

Seria desejável produzir uma composição farmacêutica que exhibisse as propriedades benéficas de uma DAINÉ e que

exibisse as propriedades benéficas de uma prostaglandina para contrariar (por inibição, redução ou prevenção) o efeito indesejável da ulcerogénese, induzida pela administração de DAINE, e que exhibisse uma actividade analgésica acentuada. Uma tal composição poderá, por esse meio, proporcionar o mesmo ou um maior benefício terapêutico analgésico utilizando menos DAINE e, por isso, diminuir ainda a probabilidade do indesejável efeito lateral ulcerogénico da DAINE, devido à menor quantidade de DAINE e à actividade citoprotectora da prostaglandina. Uma tal combinação proporcionará uma DAINE melhorada, quer em relação à eficácia, quer em relação à segurança.

#### Sumário do Invento

O presente invento dirige-se a um método para a concessão de analgesia, alívio da dor suave a moderada, a um paciente com necessidade disso pela administração, concomitantemente ou simultaneamente, de um agente anti-inflamatório não esteroidal numa dose eficaz para potenciar o efeito analgésico da DAINE. Em particular, o presente invento dirige-se a um método para o tratamento da dor suave a moderada num sujeito em necessidade de tal terapia, método esse que proporciona um efeito analgésico terapêutico desejado suficiente para aliviar a dor suave a moderada. O método é realizado pela administração de um agente analgésico, escolhido de entre os agentes anti-inflamatórios não esteroidais (DAINES) diclofenac, ibuprofen e piroxicam, ou os seus sais farmacologicamente aceitáveis, numa dosagem que por si própria produzirá um efeito menor do que o efeito analgésico terapêutico desejado e pela administração de misoprostol numa dosagem eficaz que é suficiente para potenciar o efeito analgésico da dosagem escolhida do agente analgésico até ao efeito analgésico terapêutico desejado.

Este invento está também dirigido a uma composição farmacêutica útil para se alcançar um efeito analgésico terapêutico desejado no tratamento da dor suave a moderada num indivíduo em necessidade de tal tratamento. A composição inclui um agente analgésico escolhido de entre diclofenac, ibuprofen e piroxicam, ou os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, numa quantidade de agente analgésico que por si própria produzirá um efeito menor do que o efeito analgésico terapêutico desejado. A composição inclui também a prostaglandina, misoprostol, numa quantidade que é suficiente para potenciar o efeito analgésico do agente analgésico até ao efeito analgésico terapêutico desejado.

#### Breve Descrição das Figuras

O método e composição que são o objecto do presente invento serão melhor compreendidos se se fizer referência às figuras que acompanham esta memória descritiva:

Figura 1 é uma análise isobolográfica dos valores calculados de  $ED_{50}$  de misoprostol e diclofenac co-administrados;

Figura 2 é uma análise isobolográfica dos valores calculados de  $ED_{50}$  de misoprostol e ibuprofen co-administrados;

Figura 3 é uma análise isobolográfica dos valores calculados de  $ED_{50}$  de misoprostol e piroxicam co-administrados;

Figura 4 é uma análise gráfica de misoprostol e diclofenac co-administrados que mostra uma comparação das respostas actuais versus preditas;

Figura 5 é uma análise gráfica de misoprostol e ibuprofen co-administrados que mostra uma comparação das respostas actuais versus preditas;

Figura 6 é uma análise gráfica de misoprostol e piroxicam co-administrados que mostra uma comparação das respostas actuais versus preditas; e

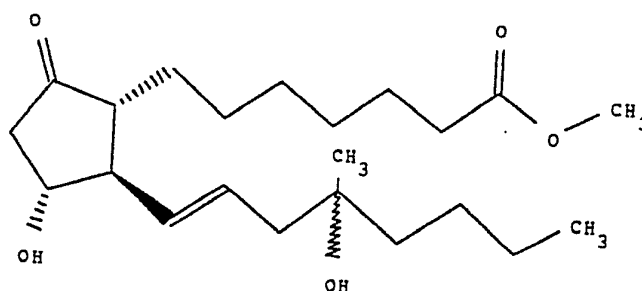
Figura 7 é uma representação gráfica que ilustra as possíveis gamas das doses para o misoprostol e um agente analgésico.

#### Descrição Detalhada do Invento

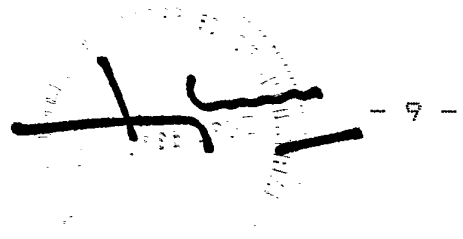
O presente invento dirige-se a uma composição e a um método para o tratamento da dor suave a moderada num indivíduo (quer humano quer animal, i.e. mamífero) com necessidade de tal tratamento pela administração, concomitantemente ou simultaneamente, de misoprostol e de um agente anti-inflamatório não esteroi- dal escolhido de entre diclofenac, ibuprofen e piroxicam, ou os seus sais farmacologicamente aceitáveis. Para facilidade de descrição, estes agentes serão aqui referidos por agentes analgésicos. Um benefício derivado do método presente é que a administração do misoprostol potencia a actividade analgésica do agente analgésico, tal que o agente analgésico pode ser usado numa dosagem menor do que a dosagem que seria usada se o agente analgésico fosse usado por si próprio. A administração do misoprostol acentua a actividade analgésica do agente analgésico por potenciação de tal modo que a quantidade do agente analgésico administrado para se obter um efeito analgésico terapêutico desejado pode ser reduzida, mas o efeito analgésico terapêutico desejado pode ser alcançado.

A oportunidade para se utilizar menos DAINÉ, especialmente em combinação com uma prostaglandina citoprotectora, reduz a probabilidade de ocorrência do indesejável efeito lateral da DAINÉ que induz uma úlcera. Tendo em vista o conhecido efeito lateral prejudicial da ulcerogénese incubante com a utilização de DAINÉs, a prática do método e utilização da composição presente pode diminuir a probabilidade e/ou a ocorrência de um tal efeito lateral prejudicial. É também possível que outros benefícios possam derivar da composição e método presentes. Por exemplo, as prostaglandinas, incluindo o misoprostol, têm mostrado actividade anti-inflamatória. Por conseguinte, a combinação da prostaglandina com a DAINÉ pode beneficiar ou aumentar a actividade anti-inflamatória do regime de combinação ou co-administração. Quer dizer, o regime de combinação ou co-administração pode exibir uma actividade anti-inflamatória maior do que a administração da DAINÉ isolada.

Verificou-se no presente invento que a prostaglandina misoprostol exibe um efeito de potenciação sobre a actividade analgésica exibida pelos agentes analgésicos anteriormente descritos. O misoprostol é ilustrado pela seguinte fórmula de estrutura:



Em relação à estrutura ilustrada, a linha às riscas indica que o grupo se estende para trás do plano do papel e a



linha a cheio, de forma triangular e a negro, indica que o grupo se projecta a partir do plano do papel.

A prostaglandina misoprostol pode ser preparada por esquemas de reacção conhecidos, tais como pelos métodos ensinados nas U.S. Patents 3 965 143, 4 452 994, 4 529 811 e 4 777 275. Os isómeros individuais podem ser obtidos por separação cromatográfica, tal como é ensinado na U.S. Patent 4 060 691.

Uma quantidade eficaz, mas não tóxica, da prostaglandina é empregue no tratamento. O regime de dosagem para o método deste invento é escolhido de acordo com uma variedade de factores que incluem o tipo, idade, peso, sexo e condição médica do paciente, a via de administração, a extensão da dor suave a moderada do paciente e o agente anti-inflamatório não esteroideal empregue. As dosagens de misoprostol úteis no método presente situam-se numa gama até 1600 µg por dia. Uma gama preferida é até 800 µg por dia. Podem ser usadas dosagens maiores ou menores, dependendo dos factores anteriormente referidos. É preferido utilizar uma dose de misoprostol tão pequena quanto possível para se obter a potenciação desejada do benefício analgésico terapêutico do agente analgésico. A dose mais baixa de misoprostol depende do agente analgésico com o qual vai ser administrado e é equilibrado tendo em vista o desejo de se utilizar uma baixa dosagem do agente analgésico escolhido. Com base nos estudos descritos de aqui em diante, o misoprostol pode ser utilizado numa quantidade desde cerca de 5 µg até cerca de 200 µg por comprimido e numa dosagem desde cerca de 25 µg até cerca de 1600 µg por dia.

O termo "agente anti-inflamatório não esteroideal" e o termo "agente analgésico", conforme aqui utilizados, incluem

diclofenac, piroxicam, ibuprofen e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

O termo "dosagem eficaz analgésica terapêutica desejada" conforme aqui utilizado significa, em relação ao agente anti-inflamatório não esteroide, a dose suficiente para a comunicação da requerida supressão/alívio da dor suave a moderada num paciente com necessidade de tal terapia. A dose específica depende dos mesmos factores anteriormente anotados em relação à dosagem de prostaglandina. A determinação da dosagem específica para o sujeito está bem dentro da perícia do médico que faz a prescrição. A Physician's Desk Reference, 44ª Edição (1990) lista as dosagens isoladas diárias para vários agentes anti-inflamatórios não esteroideais.

O termo "dor suave a moderada" é um termo aceite e compreendido pelos peritos nas técnicas médicas e, especialmente, pelos médicos treinados. Geralmente, um termo como dor suave significa uma dor que não causa a modificação do comportamento do indivíduo e uma dor moderada significa uma dor que causará a modificação do comportamento do indivíduo. Além disso, um termo como dor suave a moderada refere-se a uma dor para a qual um médico prescreveria a classe geral de DAINES como agente analgésico para o alívio da dor. Ainda que a dor seja uma condição subjectiva, os médicos estão treinados para avaliar a condição global, história e descrição do nível de desconforto do paciente, de maneira a avaliar, e por esse meio diagnosticar, a extensão da dor. Seguindo esta observação e avaliação, o médico pode prescrever a dosagem e regime de doseamento do analgésico terapêutico desejado.

O agente analgésico pode estar presente em qualquer dosagem que esteja abaixo da quantidade terapêuticamente

aceitável, quando tal agente analgésico em tal dosagem for administrado isoladamente. O Physician's Desk Reference, 44ª Edição, estabelece que a dosagem recomendada de diclofenac para o tratamento da osteoartrite é de 100 a 150 µg por dia em doses divididas. Para o tratamento da artrite reumatóide a dosagem recomendada é de 150 até 200 µg por dia em doses divididas. Para o tratamento da espondilite anquilosante a dosagem recomendada é de 100 até 125 µg por dia em doses divididas. Correntemente, o diclofenac está comercialmente disponível por prescrição em comprimidos que contêm 25, 50 e 75 mg e é administrado em gamas de dosagem prescritas que utilizam estes comprimidos de 25 mg, 50 mg e 75 mg.

A composição farmacêutica presente pode incluir uma quantidade até cerca de 75 mg de diclofenac. Uma tal quantidade até 75 mg pode produzir um efeito analgésico até ou maior do que o produzido pela maior quantidade comercialmente disponível corrente de 75 mg. Numa prática preferida do presente invento, a composição pode conter até, mas menos do que, 25 mg de diclofenac e exibe o mesmo ou melhor efeito analgésico terapêutico que o comprimido comercialmente disponível corrente de 25 mg. A composição pode conter até, mas menos do que, 50 mg, ou mais do que 25 mg mas menos do que 50 mg, de diclofenac e exibe o mesmo ou melhor efeito analgésico terapêutico que o comprimido comercialmente disponível corrente de 50 mg. A composição pode conter até, mas menos do que, 75 mg, ou mais do que 50 mg mas menos do que 75 mg, de diclofenac e exibe o mesmo ou melhor efeito analgésico terapêutico que o comprimido comercialmente disponível corrente de 75 mg. Preferivelmente a composição farmacêutica inclui uma dosagem até cerca de 25 mg. Uma quantidade até 25 mg é desejável, uma vez que é menor do que a mais baixa quantidade comercialmente disponível corrente mas é uma quantidade que pode proporcionar o mesmo ou melhor efeito analgésico terapêutico que

o comprimido comercialmente disponível de 25 mg. Uma tal dosagem proporciona uma vantagem pela qual pode produzir um benefício terapêutico utilizando uma dosagem relativamente baixa da DAINE. Vários excipientes podem ser combinados com o diclofenac como é bem conhecido na técnica farmacêutica, com a condição de que tais excipientes não mostrem um efeito desestabilizante sobre a prostaglandina. Para a prática do método presente, o diclofenac pode ser administrado numa quantidade até cerca de 200 mg por dia e, preferivelmente, numa quantidade até cerca de 100 mg por dia em doses divididas ou numa única dose. Para a prática do método presente, podem ser administrados comprimidos de diclofenac correntes comercialmente disponíveis.

A DAINE pode ser piroxicam. As cápsulas de piroxicam corrente e comercialmente disponíveis contêm ou 10 mg ou 20 mg de piroxicam. O PDR, 44ª Edição, recomenda que o piroxicam seja administrado numa dose diária única de 20 mg para a artrite reumatóide e osteoartrite. A composição farmacêutica presente pode conter até 20 mg e, preferivelmente, contém menos do que 10 mg de piroxicam. A utilização de uma quantidade até 20 mg pode proporcionar um benefício terapêutico analgésico equivalente ou maior do que uma dosagem de 20 mg de piroxicam por si próprio. De modo semelhante, a utilização de uma quantidade até 10 mg pode proporcionar um benefício terapêutico analgésico equivalente ou maior do que uma dosagem de 10 mg de piroxicam por si próprio; sendo que 10 mg constitui a dosagem mais baixa agora comercialmente disponível. Numa prática preferida do invento presente, a composição pode conter até, mas menos do que, 10 mg de piroxicam e exibe o mesmo ou melhor efeito analgésico terapêutico que o comprimido comercialmente disponível corrente de 10 mg. A composição pode conter até, mas menos do que, 20 mg, ou mais do que 10 mg mas menos do que 20 mg, de piroxicam e exibe o mesmo ou melhor efeito analgésico terapêutico que o comprimido

comercialmente disponível corrente de 20 mg. Vários excipientes podem estar presentes com a condição de que tais excipientes não exibam um efeito desestabilizante, quer sobre o piroxicam, quer sobre a prostaglandina. Para a prática do método presente, o piroxicam pode ser administrado numa quantidade até cerca de 20 mg por dia e, preferivelmente, numa quantidade até cerca de 10 mg por dia, quer em doses divididas, quer numa única dose. Para a prática do método presente, podem ser administrados comprimidos de piroxicam correntes comercialmente disponíveis.

A DAINÉ pode ser ibuprofen. O ibuprofen está disponível na forma de um agente analgésico vendido directamente sem receita médica em comprimidos que contêm 200 mg. O ibuprofen está disponível por prescrição médica em comprimidos que contêm 300, 400, 600 e 800 mg de ibuprofen. O PDR, 44ª Edição, recomenda que o ibuprofen seja administrado em dosagens de 1200 mg até 3200 mg diárias para a artrite reumatóide e para a osteoartrite; em dosagens de 400 mg todas as 4 a 6 horas conforme for necessário para alívio da dor suave a moderada; e em dosagens de 400 mg todas as 4 horas para a dismenorreia. O PDR estabelece: "Em ensaios clínicos analgésicos controlados, as doses de MOTRIN (marca Upjohn para ibuprofen) maiores do que 400 mg não são mais eficazes do que a dose de 400 mg". A composição farmacêutica presente pode incluir até 800 mg de ibuprofen e, preferivelmente, até 200 mg de ibuprofen. Uma quantidade até 800 mg pode proporcionar um benefício analgésico terapêutico equivalente ou maior do que a utilização de 800 mg de ibuprofen por ele próprio. A utilização de até 200 mg pode proporcionar um benefício analgésico terapêutico equivalente ou maior do que o comprimido corrente comercialmente disponível de dosagem mais baixa de 200 mg. Numa prática preferida do presente invento, a composição pode conter até, mas menos do que, 200 mg de ibuprofen e exibe o mesmo ou melhor efeito analgésico terapêutico que o comprimido

comercialmente disponível corrente de 200 mg. A composição pode conter até, mas menos do que, 300 mg, ou mais do que 200 mg mas menos do que 300 mg, de ibuprofen e exibe o mesmo ou melhor efeito analgésico terapêutico que o comprimido comercialmente disponível corrente de 300 mg. A composição pode conter até, mas menos do que, 400 mg, ou mais do que 300 mg mas menos do que 400 mg, de ibuprofen e exibe o mesmo ou melhor efeito analgésico terapêutico que o comprimido comercialmente disponível corrente de 400 mg. A composição pode conter até, mas menos do que, 600 mg, ou mais do que 400 mg mas menos do que 600 mg, de ibuprofen e exibe o mesmo ou melhor efeito analgésico terapêutico que o comprimido comercialmente disponível corrente de 600 mg. A composição pode conter até, mas menos do que, 800 mg, ou mais do que 600 mg mas menos do que 800 mg, de ibuprofen e exibe o mesmo ou melhor efeito analgésico terapêutico que o comprimido comercialmente disponível corrente de 800 mg. Vários excipientes podem estar presentes com a condição de que tais excipientes não exibam um efeito desestabilizante, quer sobre o ibuprofen, quer sobre a prostaglandina. Para a prática do método presente, o ibuprofen pode ser administrado numa quantidade até cerca de 3200 mg por dia e, preferivelmente, numa quantidade até cerca de 1200 mg por dia quer em doses divididas quer numa única dose. Para a prática do método presente, podem ser administrados comprimidos de ibuprofen correntes comercialmente disponíveis.

Sem considerar a via de administração escolhida, o misoprostol, DAINÉ ou composição presentes, podem ser formulados em formas de dosagem farmacêuticamente aceitáveis por métodos convencionais conhecidos na técnica farmacêutica. Para os propósitos da prática do método presente as formas, formulações e composições comercialmente disponíveis das DAINÉs e misoprostol podem ser utilizadas. Formulações semelhantes, mas com menores quantidades das DAINÉs, podem ser utilizadas na prática do

presente invento. Uma formulação particularmente preferida para o misoprostol é ensinada na U.S. Patent 4 301 146.

O misoprostol, DAINE ou composição presente podem ser administrados em formas de dosagem unitária oral, tal como comprimidos, cápsulas, pílulas, pós ou grânulos. Podem ser administrados intraperitonealmente, subcutaneamente ou intramuscularmente, utilizando formas conhecidas na técnica farmacêutica. Em geral, a forma preferida de administração é a oral. Uma vantagem do método e composição presentes é que o misoprostol é uma prostaglandina oralmente disponível e pode ser formulada em formas de dosagem oralmente disponíveis. Uma vantagem da disponibilidade oral é que a metodologia da administração é fácil de seguir e não requer um atendimento profissional médico especializado. A disponibilidade da forma oral é também um método aceite e esperado de tratamento para o alívio da dor suave a moderada.

O método presente é realizado pela administração de um agente anti-inflamatório não esteroide e de misoprostol ao paciente com necessidade de uma tal terapia nas formas de dosagem e nas dosagens aqui estabelecidas. Os dois componentes podem ser administrados concomitantemente ou simultaneamente. A ordem de administração dos dois ingredientes activos não é crítica, ainda que possa ser benéfico administrar o misoprostol em primeiro lugar, para se beneficiar das propriedades citoprotectoras na prevenção das úlceras induzidas por uma DAINE. Uma maneira particularmente preferida de tratamento é a co-administração dos dois ingredientes activos numa forma de dosagem única, tal como comprimido ou cápsula. A sequência e horário da realização dos passos do método presente encontram-se bem dentro dos conhecimentos de um médico que prescreve um regime analgésico.

A selecção da dose de DAINÉ e misoprostol pode ser adicionalmente compreendida tendo em consideração o gráfico mostrado na Figura 7. A Figura 7 ilustra um gráfico da dosagem de DAINÉ versus dosagem de misoprostol. A dosagem para a DAINÉ está representada no eixo dos YY e a dosagem para o misoprostol está representada no eixo dos XX. O ponto representado por A sobre o eixo dos XX é a mínima quantidade eficaz de misoprostol que potencia a actividade analgésica de uma DAINÉ, quantidade essa que é de cerca de 25 microgramas (mcg ou  $\mu\text{g}$ ) por dia ou cerca de 5  $\mu\text{g}$  por comprimido. O ponto representado por B sobre o eixo dos YY é a dosagem diária tolerável máxima para o misoprostol, que se verificou ser tão alta como 1600  $\mu\text{g}$  por dia. O PDR, 44ª Edição, estabelece que as doses diárias cumulativas de 1600  $\mu\text{g}$  têm sido toleradas por humanos, apenas com sintomas de desconforto gastrointestinal a serem relatados. Por conseguinte, é preferível utilizar uma quantidade de misoprostol até cerca de 1600  $\mu\text{g}$  por dia e, preferivelmente, uma dosagem tão baixa quanto possível, quando equilibrada tendo em vista a dosagem de DAINÉ administrada. O PDR também estabelece que a dose oral recomendada para um adulto para o Cytotec (marca de G. D. Searl and Co. para o misoprostol) para a prevenção de úlceras gástricas induzidas por DAINÉ é de 200  $\mu\text{g}$  quatro vezes por dia com a alimentação, providenciando por isso uma dosagem diária recomendada de 800  $\mu\text{g}$ .

Os pontos ao longo do eixo dos XX serão descritos em termos gerais visto as especificidades das localizações de tais pontos dependerem da DAINÉ escolhida. O ponto representado por C sobre o eixo dos YY é a dosagem mínima de uma DAINÉ que proporcionará um benefício terapêutico no alívio da dor suave a moderada. O ponto representado por D no gráfico é a dosagem máxima de uma DAINÉ. O ponto representado por E é a dosagem combinada para a DAINÉ e misoprostol e representa a actividade para a dosagem mínima de DAINÉ e dosagem mínima de misoprostol. O ponto

representado por F é a intersecção das linhas prolongadas a partir das dosagens máximas para ambos, o misoprostol e DAINE. A linha EF representa a linha que será formada interligando as dosagens mínimas para o misoprostol e DAINE em combinação para os valores ED, e.g., ED<sub>10</sub>, ED<sub>2</sub>, ED<sub>3</sub>, etc.. A área limitada pelas linhas A B F D C A representa as dosagens farmacologicamente aceitáveis para a combinação de misoprostol com uma DAINE. A área limitada pela linha E F D C E representa as dosagens preferidas para a combinação de DAINE e misoprostol, na medida em que uma tal área representa a maior actividade analgésica com a dose mínima aceitável de misoprostol. Para cada uma das DAINES presentes, uma tal área é reflectida numa gama de DAINE para misoprostol de 3:1 para o diclofenac, 5:1 para o ibuprofen e de 1:1 para o piroxicam.

A eficácia do método presente tem sido demonstrada através de modelos animais. Os estudos de modelo animal são bem aceites para a avaliação da actividade analgésica de compostos químicos, conforme é mostrado em Pong et al., "Prediction of Human Analgesic Dosages of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) from Analgesic ED<sub>50</sub> Values in Mice", Arch. int. Pharmacodyn. 273, 212-220 (1985); Otterness et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 77, Nº 9, Setembro de 1988, pp 790-795; e Dubinsky et al., Agents and Actions, Vol. 20, 1/2 (1987), pp 50-60.

A eficácia da composição presente para utilização no tratamento da dor suave a moderada foi mostrada no teste de contorção induzida por fenil-benzoquinona no rato. Este modelo é largamente utilizado como um rastreio da eficácia in vivo primário para a detecção de uma larga variedade de agentes analgésicos.

O diclofenac ([ $\alpha$ -(2,6-diclorofenil)aminofenil]acetato de sódio) é uma DAINÉ que exibe um valor  $ED_{50}$  neste ensaio de contorção de rato de 2,0 mg/kg. O seguinte Exemplo ilustra o efeito do misoprostol e das DAINÉs presentes no alívio da dor no ensaio de contorção do rato.

### Exemplo 1

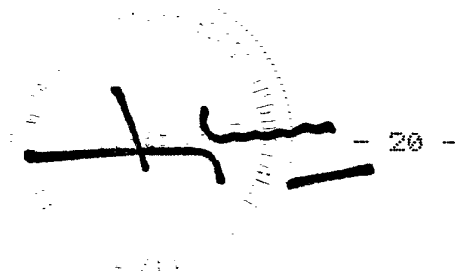
#### Método para o Ensaio de Contorção no Rato

Esta experiência é reconhecida para o rastreio de compostos para utilização como agentes analgésicos. O diclofenac tem sido relatado na literatura por ser activo neste ensaio seguindo a administração oral, com um valor  $ED_{50}$  de 4,3 mg/kg i.g., Menasse et al., "Pharmacological Properties of Diclofenac Sodium and its Metabolites", Scand. J. Rheumatology 22 (supl.), 5-16, 1978. Nesta experiência, a capacidade do misoprostol, de algumas DAINÉs e de combinações de misoprostol com tais DAINÉs, para suprimir a resposta de contorção induzida quimicamente em ratos, foi determinada.

Ratos albinos machos (Charles River Laboratory; CD-1, 20-30 gramas) foram aleatoriamente divididos em grupos de dez e pesados. Vinte e cinco minutos depois da administração intragástrica (i.g.) do composto de teste, fenilbenzoquinona (PBQ) a 0,025 % p/v foi injectada intraperitonealmente (i.p.; 0,1 mL/10 gramas de peso corporal). Cinco minutos após a injeção de PBQ, cada um dos animais foi colocado num grande copo de boca larga de vidro e fez-se a contagem nos dez minutos seguintes do número de contorções que ocorreram. Uma contorção consiste numa dorsoflexão das costas, extensão dos membros posteriores e fortes contrações da musculatura abdominal. Considerou-se que os

compostos de teste tinham inibido significativamente a resposta de contorção, quando o número de contorções observadas fosse menor do que ou igual a metade do número médio de contorções registadas para o grupo de controlo de ratos no mesmo dia [Taber, R. I., "Predictive Value of Analgesic Assays in Mice and Rats", *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, vol. 8, pag. 191 (1974)]. O número de contorções de cada animal foi convertido para a função raiz quadrada. A dose eficaz ( $ED_{50}$ ) que inibiu 50 % das contorções, comparadas com os valores de controlo, foi determinada por uma análise de regressão pelo método dos mínimos quadrados. Com base nestes resultados, pôde ser determinada uma estimativa do número de contorções para cada droga em vários níveis de dosagem e pôde ser feita uma predição estatística quanto aos efeitos aditivos de várias combinações de misoprostol e DAINE. As diferenças entre o número de contorções previsto e o actual foram calculadas. Estas diferenças foram analisadas quanto à sua significância, utilizando um teste de t. Foi utilizada a análise isobolográfica para determinar se o efeito actual das combinações das duas drogas foi aditivo, sinérgico ou antagonista ["Criteria For Analyzing Interactions Between Biologically Active Agents", M. C. Berenbaum; *Advances in Cancer Research*, vol. 25, pp 269-335 (1981)].

De modo simplista, este processo de análise é realizado determinando em primeiro lugar os valores  $ED_{50}$  para os dois agente em separado e representando em gráfico estes valores sobre eixos separados. É desenhada uma linha entre os dois valores, linha essa que representa a linha de aditividade da dose teórica. Se os efeitos farmacológicos das duas drogas quando co-administradas se adicionam conjuntamente, então qualquer combinação de dose representada por um ponto sobre a linha produz uma eficácia de  $ED_{50}$ . O passo seguinte na análise foi a avaliação de uma série de combinações de doses e a identificação de combinações



que darão origem a uma resposta de  $ED_{50}$ . Estes valores são representados em gráfico. Se os valores ficam sobre a linha, então as drogas são aditivas. Se os valores ficam na parte interior da linha (para o lado da origem) então os efeitos são super-aditivos, quer dizer, eles sinergizam um com o outro, para produzirem um efeito muito maior do que o predito. Se os valores estão do lado de fora da linha, então as duas drogas são infra-aditivas, o que quer dizer que o efeito da combinação é menor do que o esperado. Como se pode ver a partir dos gráficos das isobolografias nas Figuras 1 até 3 que representam graficamente os resultados das experiências presentes, as combinações aqui estudadas, e que compreendem o invento presente, estão dentro das linhas. As isobolografias para a combinação de misoprostol com diclofenac, piroxicam e ibuprofen mostram todas que os valores determinados empiricamente estão dentro da linha de aditividade e, por conseguinte, sinergizam.

Em relação à Figura 1, mostra-se aí a análise isobolográfica de misoprostol e diclofenac co-administrados. A  $ED_{50}$  para o diclofenac isolado foi de 1,8 mg/kg. A  $ED_{50}$  para o misoprostol isolado foi de 0,6 mg/kg. A análise isobolográfica mostra que uma  $ED_{50}$  para o misoprostol e diclofenac co-administrados podia ser obtida utilizando 0,05 mg/kg de diclofenac com 0,02 mg/kg de misoprostol. Isto representa uma diminuição de 36 vezes do valor  $ED_{50}$ .

Em relação à Figura 2, é aí ilustrada uma análise isobolográfica de misoprostol co-administrado com diclofenac. O gráfico tem como base os resultados do ensaio de contorção do rato. Como se pode ver a partir do gráfico, a  $ED_{50}$  para o misoprostol é de 0,6 mg/kg e para o ibuprofen é de 3 mg/kg. Quando o ibuprofen foi co-administrado com o misoprostol, o misoprostol estava presente numa quantidade de 0,01 mg/kg. O

ibuprofen estava presente numa quantidade de 0,08 mg/kg. O ibuprofen exibiu na dose uma diminuição de cerca de 38 vezes. Quer dizer que 1/38 da quantidade de ibuprofen pode ser utilizada quando este é co-administrado com misoprostol para, desta maneira, se obter a mesma actividade analgésica que seria predita para uma dose 38 vezes maior.

A Figura 3 representa a análise isobolográfica de misoprostol co-administrado com piroxicam. O misoprostol é representado graficamente sobre o eixo dos XX e o piroxicam é representado graficamente sobre o eixo dos YY. Como se pode ver a partir da Figura 3 e dos resultados do ensaio de contorção do rato realizado utilizando misoprostol co-administrado com piroxicam, houve uma diminuição de cerca de 67 vezes na quantidade de piroxicam necessária, quando combinada com 0,009 mg/kg de misoprostol.

Os gráficos mostrados nas Figuras 1-3 mostram também que houve um aumento de cerca de 30 vezes sobre o efeito analgésico do misoprostol quando combinado com qualquer das DAINES. Não tendo em consideração a DAINE escolhida, foi observado um aumento de trinta vezes num tal efeito. A quantidade de misoprostol escolhida para ser usada na combinação ou método presente pode ser 1/30 da quantidade que normalmente seria prescrita se fosse prescrita isoladamente sem a presença de uma DAINE.

Os resultados foram ainda analisados estatisticamente e os resultados desta outra análise são mostrados nas Figuras 4 até 6. Os dados de resposta à dose para o misoprostol isolado e os dados de resposta à dose para a respectiva DAINE isolada foram utilizados para calcular o nível predito de resposta para cada uma das várias combinações de doses estudadas. Foi feita uma determinação da diferença entre os níveis de resposta actual e

predito. A diferença mostrou que os valores actuais foram estatisticamente claramente diferentes dos preditos. As Figuras 4 até 6 mostram a representação gráfica da diferença na resposta predita versus a resposta observada, para as dosagens combinadas de misoprostol e DAINE. Os resultados do ensaio de contorção do rato que foram realizados para o misoprostol, para as várias DAINEs e para as combinações de misoprostol com as DAINEs escolhidas são apresentados no Quadro 1.

QUADRO 1

| Composto                    | [mg/kg]                                                                                                                                      | Resultados                                                                   | ED <sub>50</sub>                                           |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Misoprostol                 | 0,3<br>1,0<br>10,0                                                                                                                           | 02/10<br>07/10<br>10/10                                                      | 0,60                                                       |
| Diclofenac                  | 1,00<br>3,00<br>10,00                                                                                                                        | 03/10<br>06/10<br>10/10                                                      | 1,80                                                       |
| Misoprostol +<br>Diclofenac | 0,003 + 0,01<br>0,003 + 1,00<br>0,030 + 0,01<br>0,030 + 0,10<br>0,030 + 1,00<br>0,300 + 0,01<br>0,300 + 0,10<br>0,300 + 1,00<br>3,000 + 1,00 | 02/10<br>03/1<br>06/10<br>04/10<br>06/09<br>06/10<br>07/10<br>08/10<br>09/10 | 0,010 + 1,0<br>0,020 + 0,01<br>0,060 + 0,1<br>0,30 + 0,004 |
| Ibuprofen                   | 10,0<br>3,0<br>1,0                                                                                                                           | 09/10<br>05/10<br>01/10                                                      | 3,0                                                        |
| Misoprostol +<br>Ibuprofen  | 0,3 + 1,5<br>0,03 + 0,15<br>0,001 + 0,005                                                                                                    | 08/10<br>06/10<br>02/10                                                      | 0,015 + 0,076                                              |
| Piroxicam                   | 10,0<br>3,0<br>1,0<br>0,3                                                                                                                    | 10/10<br>09/10<br>06/10<br>03/10                                             | 0,6                                                        |
| Misoprostol +<br>Piroxicam  | 0,3 + 0,3<br>0,03 + 0,03<br>0,001 + 0,001                                                                                                    | 10/10<br>05/10<br>03/10                                                      | 0,008 + 0,008                                              |

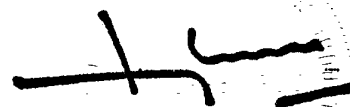
Estes estudos mostram que há uma clara evidência da acentuação da actividade analgésica entre o misoprostol e os agentes anti-inflamatórios não esteroidais.

A utilização do método presente pode acentuar o efeito analgésico de um regime terapêutico de alívio da dor suave a moderada que inclui a administração de um agente anti-inflamatório não esteroidal. O método pode, por conseguinte, proporcionar a extensão desejada do alívio da dor utilizando uma dose mais baixa do agente anti-inflamatório não esteroidal. O método pode, por conseguinte, reduzir a incidência dos efeitos laterais gastro-intestinais dos agentes anti-inflamatórios não esteroidais. A utilização de uma quantidade de DAINÉ que é menor do que a quantidade normal que deveria ser prescrita, i.e., a quantidade terapêutica normal, constitui uma melhoria significativa sobre o regime terapêutico de DAINÉ corrente. Até agora, as prostaglandinas têm sido reveladas como sendo úteis na terapia adjuntiva, com dosagens terapêuticas normais de DAINÉs de maneira a diminuir os efeitos laterais ulcerogénicos da administração da DAINÉ. O método e composições presentes melhoradas são benéficas por proporcionarem a oportunidade de se utilizar menos DAINÉ (dosagem mais baixa) do que anteriormente se acreditava ser terapêutico. A combinação de uma DAINÉ com misoprostol cria uma terapia atractiva para o alívio da dor suave a moderada.

O presente invento, que emprega uma prostaglandina que potencia o efeito analgésico de uma DAINÉ particular (uma que é capaz de interagir com uma prostaglandina potenciadora para produzir um efeito analgésico potenciado) numa quantidade eficaz para potenciar este efeito, é especialmente benéfico por reduzir a quantidade de DAINÉ administrada, por reduzir a probabilidade de formação da úlcera, por ajudar na cura de úlceras (se

formadas) e por aliviar a dor suave a moderada para a qual foi administrado.

Na formulação da composição presente, a formulação pode ser formada numa mistura, conforme foi revelado no Pedido de Patente Copendente com o Nº de Série \_\_\_\_\_, com o título "Composição por Mistura Farmacêutica Estabilizada", de Franz et al. (ref. nº 2609), ou num comprimido conforme foi revelado no Pedido de Patente Copendente com o Nº de Série \_\_\_\_\_, com o título "Composição Farmacêutica que Contém Ibuprofen e uma Prostaglandina", de Chemburkar et al. (ref. nº 2610), e Pedido de Patente Copendente com o Nº de Série \_\_\_\_\_, com o título "Composição Farmacêutica", de Gimet et al. (ref. nº 2611), cujas revelações são por este meio, e por inteiro, aqui incorporadas por esta referência.

 26 -

## Reivindicações

1ª. Método para o tratamento da dor suave a moderada num sujeito em necessidade de tal tratamento, método esse que produz um efeito analgésico terapêutico desejado, caracterizado por compreender o passo de administração ao indivíduo de:

um agente analgésico escolhido de entre diclofenac, ibuprofeno, piroxicamo e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, numa dosagem do agente analgésico que por si própria produzirá um efeito menor do que o efeito analgésico terapêutico desejado; e

misoprostol numa dosagem que é suficiente para potenciar o efeito analgésico do agente analgésico até ao efeito analgésico terapêutico desejado.

2ª. Método para o tratamento da dor suave a moderada de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o agente analgésico ser escolhido de entre diclofenac, numa dosagem até cerca de 200 mg por dia, ibuprofeno, numa dosagem até cerca de 3200 mg por dia, e piroxicamo, numa dosagem até cerca de 20 mg por dia; e por a prostaglandina misoprostol estar presente numa dose eficaz que potencia o agente analgésico até cerca de 1600 µg por dia.

3ª. Método para o tratamento da dor suave a moderada de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por o agente analgésico ser escolhido de entre diclofenac, numa dosagem até cerca de 100 mg por dia, ibuprofeno, numa dosagem até cerca de 1200 mg por dia, e piroxicamo, numa dosagem até cerca de 20 mg por dia; e por a prostaglandina misoprostol estar presente numa

dose eficaz que potencia o agente analgésico até cerca de 800 µg por dia.

4a. Método para o tratamento da dor suave a moderada de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a prostaglandina misoprostol ser administrada numa dose eficaz que potencia o agente analgésico desde cerca de 25 µg até cerca de 1600 µg por dia.

5a. Método para o tratamento da dor suave a moderada de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a prostaglandina misoprostol ser administrada numa dose eficaz que potencia o agente analgésico até cerca de 1600 µg por dia e por a razão ponderal de diclofenac para misoprostol ser pelo menos de 3:1, a razão ponderal de ibuprofeno para misoprostol ser pelo menos de 5:1 e a razão ponderal de piroxicamo para misoprostol ser pelo menos de 1:1.

6a. - Método para o tratamento da dor suave a moderada de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o agente analgésico compreender diclofenac administrado numa quantidade até cerca de 200 mg por dia e por a prostaglandina misoprostol ser administrada numa dose eficaz que potencia o agente analgésico até cerca de 1600 µg por dia e por a razão ponderal de diclofenac para misoprostol ser pelo menos de 3:1.

7a. - Método para o tratamento da dor suave a moderada de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o agente analgésico compreender ibuprofeno administrado numa quantidade até cerca de 3200 mg por dia; e por a prostaglandina misoprostol ser administrada numa dose eficaz que potencia o agente analgésico até cerca de 1600 µg por dia e por a razão ponderal de ibuprofeno para misoprostol ser pelo menos de 5:1.

8a. - Método para o tratamento da dor suave a moderada de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o agente analgésico compreender piroxicamo administrado numa quantidade até cerca de 20 mg por dia; e por a prostaglandina misoprostol ser administrada numa dose eficaz que potencia o agente analgésico até cerca de 1600 µg por dia e por a razão ponderal de piroxicamo para misoprostol ser pelo menos de 1:1.

9a. - Método para o tratamento da dor suave a moderada de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o agente analgésico e o misoprostol serem administrados simultaneamente.

10a. - Método para o tratamento da dor suave a moderada de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o agente analgésico e o misoprostol serem administrados concomitantemente.

11a. - Método de tratamento suave para moderar a dor de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a administração ser realizada por administração oral.

12a. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica útil para se alcançar um efeito analgésico terapêutico no tratamento da dor suave a moderada num sujeito em necessidade de tal tratamento, caracterizado por se incluir na referida composição:

um agente analgésico escolhido de entre diclofenac, ibuprofeno, piroxicamo numa dosagem do agente analgésico que por si própria produzirá um efeito menor do que o efeito analgésico terapêutico ; e

misoprostol numa dosagem que é suficiente para potenciar o efeito analgésico do agente analgésico até ao efeito analgésico terapêutico.

13a. - Processo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado por o agente analgésico ser escolhido de entre diclofenac, numa dosagem até cerca de 75 mg, ibuprofeno, numa dosagem até cerca de 800 mg, e piroxicamo, numa dosagem até cerca de 20 mg; e por a prostaglandina misoprostol estar presente numa dose eficaz que potencia o agente analgésico até cerca de 200 µg.

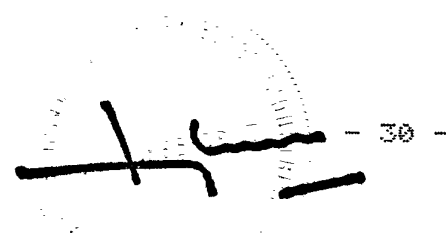
14a. - Process de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por:

o agente analgésico ser escolhido de entre diclofenac, numa dosagem até cerca de 25 mg, ibuprofeno, numa dosagem até cerca de 200 mg, e piroxicamo, numa dosagem até cerca de 10 mg; e

a prostaglandina misoprostol estar presente numa dose eficaz que potencia o agente analgésico até cerca de 200 µg.

15a. - Processo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por se preparar uma composição que compreende diclofenac numa quantidade desde cerca de 0,7 mg até cerca de 25 mg.

16a. - Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por se preparar uma composição que compreende misoprostol numa quantidade desde cerca de 5,0 µg até cerca de 200 µg.

 - 30 -

17a. - Processo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por se preparar uma composição que compreende ibuprofeno numa quantidade desde cerca de 5,33 mg até cerca de 200 mg.

18a. - Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por se preparar uma composição que compreende misoprostol numa quantidade desde cerca de 5,0 µg até cerca de 200 µg.

19a. - Processo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por se preparar uma composição que compreende piroxicamo numa quantidade desde cerca de 0,15 mg até cerca de 10 mg.

20a. - Processo de acordo com a reivindicação 19, caracterizado por se preparar uma composição que compreende misoprostol numa quantidade desde cerca de 5,0 µg até cerca de 200 µg.

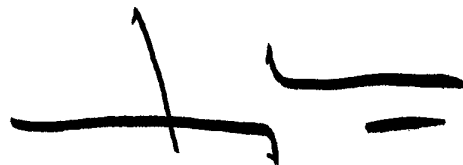
21a. - Processo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado por o agente analgésico ser escolhido de entre:

diclofenac, numa dosagem escolhida de entre: menos do que 25 mg, mais do que 25 mg mas menos do que 50 mg e mais do que 50 mg mas menos do que 75 mg;

ibuprofeno, numa dosagem escolhida de entre: menos do que 200 mg, mais do que 200 mg mas menos do que 300 mg, mais do que 300 mg mas menos do que 400 mg, mais do que 400 mg mas menos do que 600 mg e mais do que 600 mg mas menos do que 800 mg; e

piroxicamo, numa dosagem escolhida de entre: menos do que 10 mg e mais do que 10 mg mas menos do que 20 mg.

Lisboa, 3 de Maio de 1991



J. PEREIRA DA CRUZ  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º  
1200 LISBOA

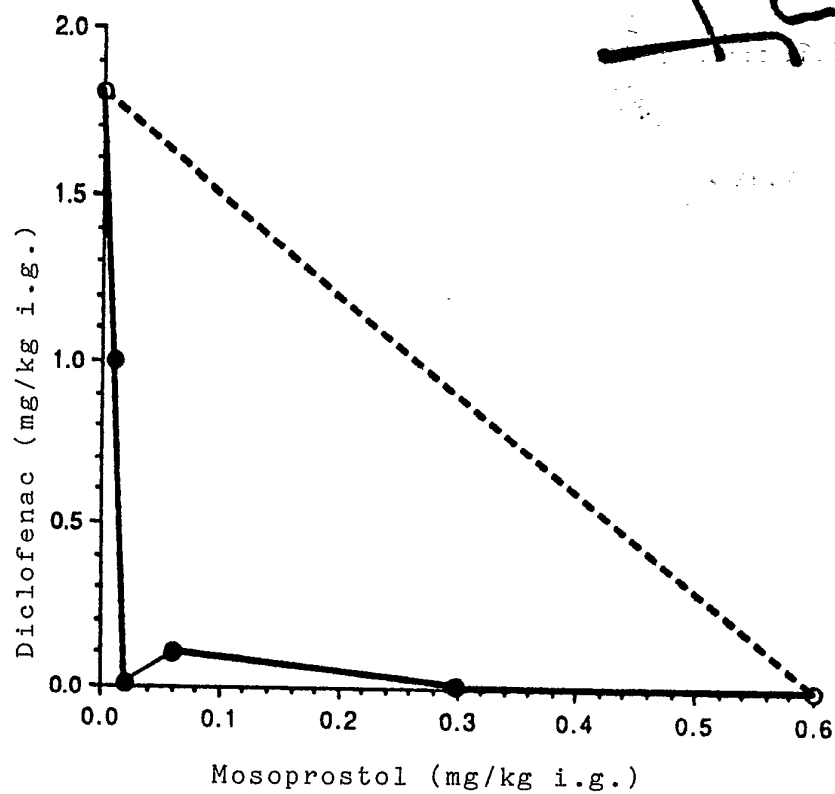


FIG. 1

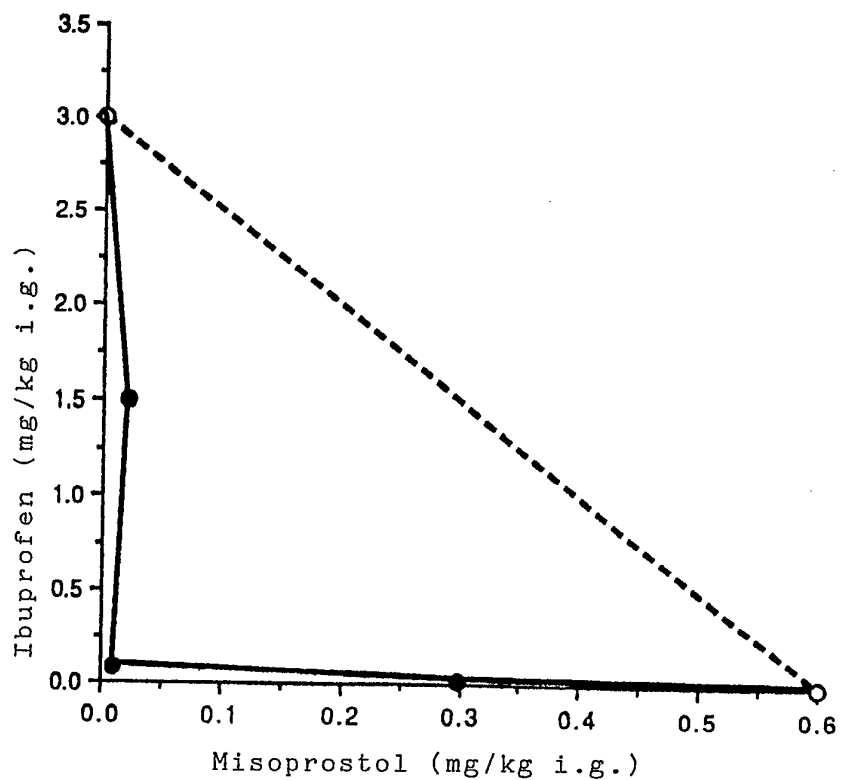


FIG. 2

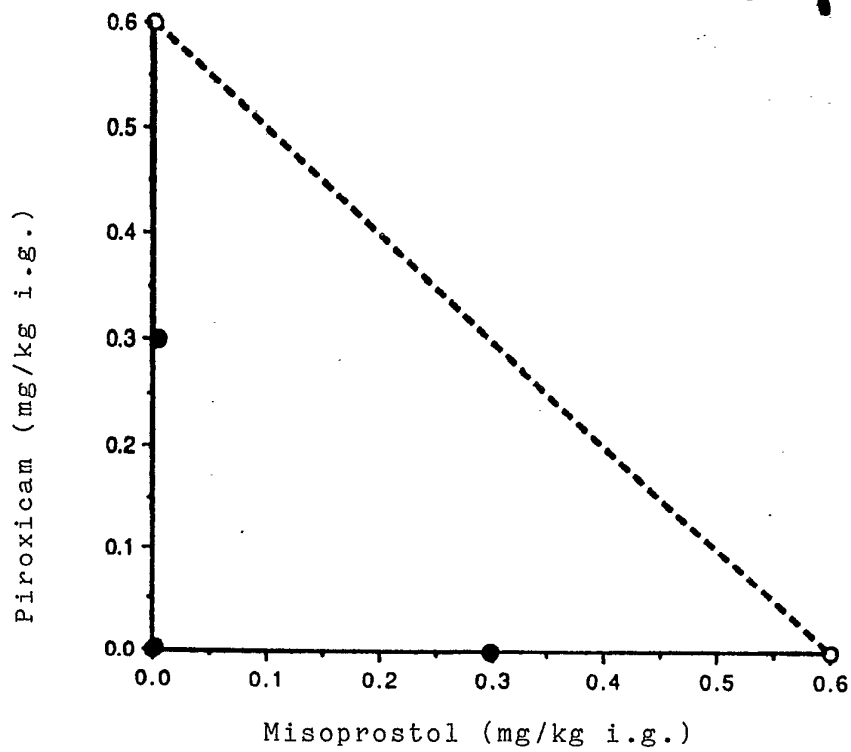


FIG. 3

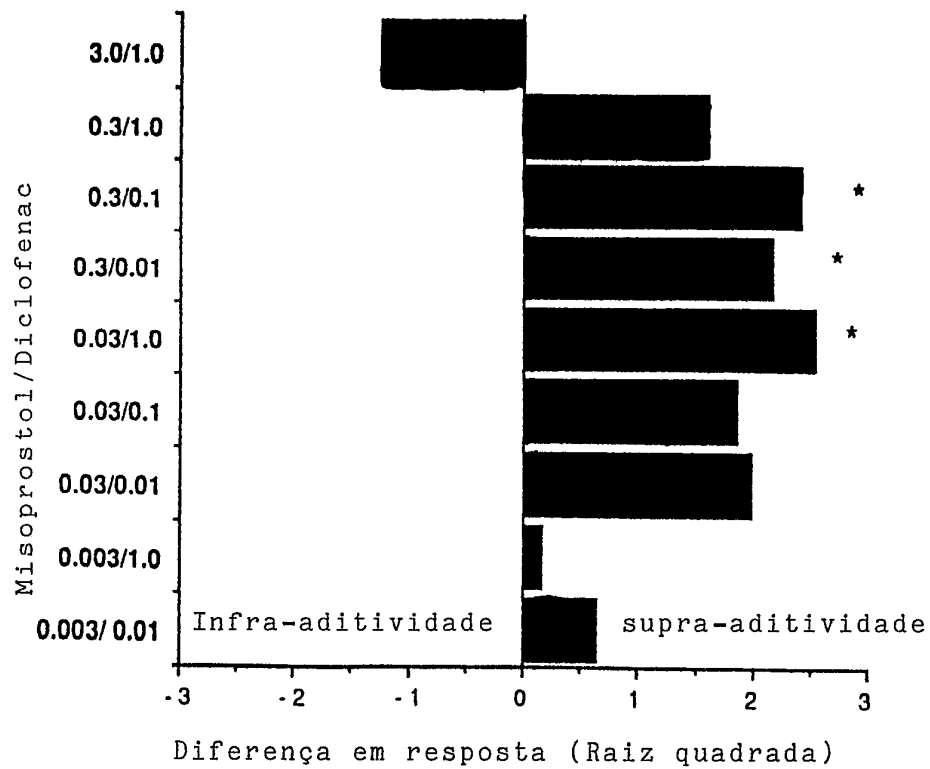


FIG. 4

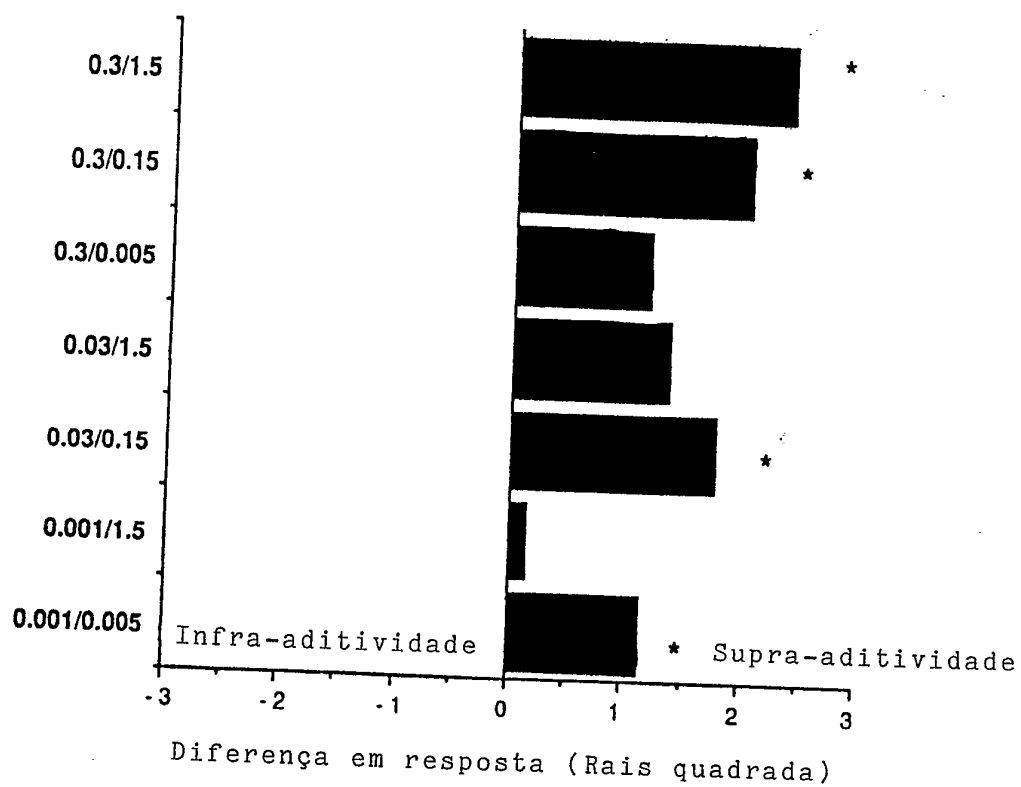


FIG. 5

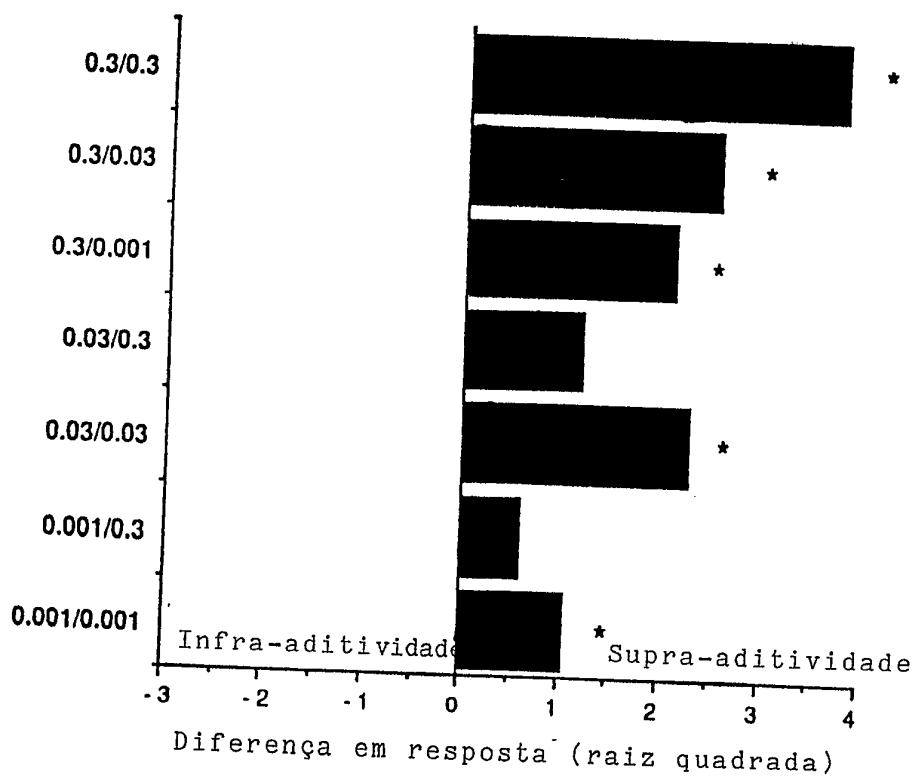


FIG. 6

11

FIG. 7

