



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0607372-7 B1



(22) Data do Depósito: 23/01/2006

(45) Data de Concessão: 30/04/2019

(54) Título: MEDICAMENTO DESTINADO À ADMINISTRAÇÃO ORAL, COMPREENDENDO UM INIBIDOR DA CICLOOXIGENASE-2, E MÉTODO DE PREPARAÇÃO DO MESMO

(51) Int.Cl.: A61K 9/50.

(30) Prioridade Unionista: 24/01/2005 FR 05 00708.

(73) Titular(es): VETOQUINOL.

(72) Inventor(es): MARINETTE MOREAU; NICOLAS OSTY.

(86) Pedido PCT: PCT FR2006000144 de 23/01/2006

(87) Publicação PCT: WO 2006/077334 de 27/07/2006

(85) Data do Início da Fase Nacional: 24/07/2007

(57) Resumo: MEDICAMENTO DESTINADO À ADMINISTRAÇÃO ORAL, COMPREENDENDO UM INIBIDOR DA CICLOOXIGENASE-2, E MÉTODO DE PREPARAÇÃO DO MESMO. A presente invenção refere-se a um medicamento destinado a administração oral, que compreende um inibidor da ciclooxigenase-2 e que tem melhor biodisponibilidade, e a um método de preparação do dito medicamento. O medicamento da invenção compreende um aglomerado à base de partículas sólidas inertes à base de pelo menos um excipiente, o dito aglomerado compreendendo um inibidor da ciclooxigenase-2 e pelo menos um polímero hidrofílico. De acordo com a invenção, o aglomerado compreende uma pulverização que é aplicada às partículas acima mencionadas, consistindo em uma solução ou suspensão de grãos micronizados do inibidor no(s) dito(s) polímero(s), para aglomerar as ditas partículas. O método da invenção compreende essencialmente as seguintes etapas, a saber, (i) a preparação de um líquido pulverizável à base dos grãos micronizados do dito inibidor em solução ou em suspensão em pelo menos um polímero hidrofílico, e (ii) a pulverização do líquido sobre as partículas sólidas, para obter o aglomerado por meio de granulação a úmido, o dito aglomerado compreendendo a pulverização de solução ou suspensão de grãos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"MEDICAMENTO DESTINADO À ADMINISTRAÇÃO ORAL, COMPREENDENDO UM INIBIDOR DA CICLOOXIGENASE-2, E MÉTODO DE PREPARAÇÃO DO MESMO"**.

5 A presente invenção refere-se a um medicamento destinado a administração oral, que compreende um inibidor da ciclooxigenase-2 e que tem uma melhor biodisponibilidade, e a um processo para a preparação desse medicamento.

10 De maneira conhecida, muitos princípios ativos usados em medicamentos que são administrados por via oral, como antiinflamatórios, têm a desvantagem de serem formados com partículas sólidas que não são muito solúveis em meios aquosos, o que afeta de maneira adversa a biodisponibilidade oral desses medicamentos.

15 Com relação a isso, pode-se fazer menção particularmente a princípios ativos com efeito antiinflamatório terapêutico e/ou profilático pertencentes à família dos inibidores da ciclooxigenase-2, incluindo, de maneira não limitativa, um grande número de pirazolil benzenossulfonamidas, como celecoxib e deracoxib (vide o documento de patente US-A-5 466 823), isoxazolil benzenossulfonamidas substituídas, como valdecoxib (vide documento US-A-5 633 272), (metilsulfonil) fenil furanonas, como rofecoxib (vide documentos US-A-5 474 995 e US-A-5 981 576), piridinas substituídas, como etoricoxib (vide documento US-A-5 861 419), 2-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil) fenil]-2-ciclopenten-1-ona (vide documento EP-A-863 134), benzopiranos (vide documento US-A-6 034 256), piridazinonas substituídas (vide documento WO-A-00/24719) e imidazóis, como cimicoxib (vide documento EP-B-1 122 243).

30 O documento EP-B-1 122 243 apresenta, na página 11, um medicamento destinado a administração oral, por exemplo, na forma de um comprimido, que compreende, em seu núcleo um inibidor da ciclooxigenase-2 do tipo imidazol misturado com um diluente inerte, um aglutinante e um lubrificante, e uma película externa fornecida para retardar a desintegração e absorção do medicamento até a área gastrointestinal do corpo. Essa película

externa pode ser à base de açúcar, gelatina, hidroxipropil celulose ou uma resina acrílica.

Dado que a absorção desses princípios ativos no trato digestivo é limitada, a dose terapêutica a ser administrada tem de ser aumentada para superar essa desvantagem. Essa é a razão pela qual recentemente se buscou melhorar a biodisponibilidade desses inibidores para uma e a mesma dose de administração. Uma das maneiras mais simples de melhorar a biodisponibilidade é aumentar a solubilidade do princípio ativo. Esse parâmetro pode ser modificado de várias maneiras, pela adição de agentes solubilizantes, tensoativos, ciclodextrina, polímeros hidrofílicos ou, então, por modificação da estrutura das partículas de inibidor e com o uso de técnicas de dispersão de sólidos.

O documento WO-A-03/030876 apresenta um medicamento destinado a administração oral na forma de um comprimido que se desintegra na boca, que compreende uma dispersão aquosa de grãos de valdecoxib a título de inibidor da ciclooxigenase-2, esses grãos sendo misturados com um ou mais excipientes, como sacarídeos, que estão presentes na maior parte do medicamento, para se obter um líquido, que é secado por liofilização.

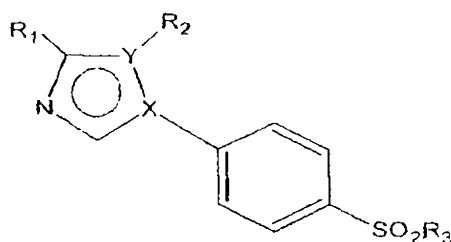
Uma grande desvantagem desses medicamentos administrados por via oral que compreendem um inibidor da ciclooxigenase-2 reside particularmente em sua biodisponibilidade, que é relativamente insatisfatória e varia de um indivíduo para outro.

Um objetivo da presente invenção é superar essa desvantagem, e esse objetivo é atingido, pois o requerente descobriu surpreendentemente que a pulverização de partículas sólidas inertes à base de pelo menos um excipiente com uma solução ou suspensão de grãos micronizados de um inibidor específico para a ciclooxigenase-2 em pelo menos um polímero hidrofílico torna possível obter um medicamento destinado a administração oral e que tem uma melhor biodisponibilidade, em comparação com a de medicamentos da técnica anterior, que incorporam um inibidor da ciclooxigenase-2, como cimicoxib, esse medicamento de acordo com a invenção

compreendendo um aglomerado das ditas partículas sólidas que sejam aglomeradas pelo produto da pulverização dessa solução ou suspensão.

De acordo com a invenção, esse inibidor específico de ciclooxigenase-2 é composto por pelo menos um composto conforme descrito no documento de patente acima mencionado EP-B-1 122 243 e corresponden-

5 do, de preferência, à fórmula (I) abaixo ou, então, a um sal ou solvato desse composto:



(I)

em que:

um dos componentes X e Y representa N, e o outro representa C;

10 R_1 representa um grupo hidrogênio, metila, halogênio, ciano, nitro, -CHO, -COCH₃ ou -COOR₄;

R_2 representa um grupo arila ou heteroarila opcionalmente substituído por um ou mais grupos escolhidos independentemente de grupos halogênio, C₁₋₈ alquila, C₁₋₈ haloalquila, R₄OC₀₋₈ alquila, R₄SC₀₋₈ alquila, ciano,

15 nitro, -NR₄R₆, -NR₄SO₂R₅, -SOR₅, -SO₂R₅, -SO₂NR₄R₆, ou -CONR₄R₆;

R_3 representa um grupo C₁₋₈ alquila, C₁₋₈ haloalquila ou -NR₄R₆;

R_4 representa um grupo hidrogênio, C₁₋₈ alquila ou C₀₋₈ alquil arila (em que o grupo arila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais grupos escolhidos de grupos C₁₋₈ alquila, halogênio, C₁₋₈ haloalquila, ciano, nitro, R₇OC₀₋₈ alquila, R₇SC₀₋₈ alquila, -NR₇R₈, -NR₇COR₅, -COR₇ ou -

20 COOR₇);

R_5 representa um grupo C₁₋₈ alquila ou C₁₋₈ haloalquila;

R_6 representa um grupo hidrogênio, C₁₋₈ alquila, aril C₁₋₈ alquila (em que o grupo arila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais grupos escolhidos de grupos C₁₋₈ alquila, halogênio, C₁₋₈ haloalquila, ciano,

25 nitro, R₇OC₀₋₈ alquila, R₇SC₀₋₈ alquila, -NR₇R₈, -NR₇COR₅, -COR₇ ou -

COOR₇), -COR₈ ou -COOR₈;

R₇ representa um grupo hidrogênio, C₁₋₈ alquila ou benzila;

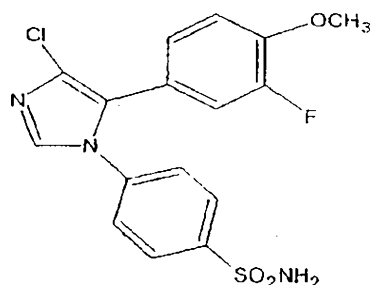
R₈ representa um grupo C₁₋₈ alquila ou C₁₋₈ haloalquila;

o grupo arila nas definições acima representa um grupo fenila ou

5 naftila; e

o grupo heteroarila nas definições acima representa um grupo piridina, pirazina, pirimidina ou piridazina, que pode ser opcionalmente fusionado a um anel benzeno.

Ainda mais preferivelmente, a título de inibidor da ciclooxigenase-2, usa-se pelo menos um imidazol, como cimicoxib, que corresponde de
10 maneira conhecida à fórmula (II) abaixo:



(II)

De acordo com uma característica vantajosa da invenção, as ditas partículas sólidas de excipiente(s) são solúveis ou dispersíveis em um meio aquoso. Geralmente, essas partículas de excipiente(s) são hidrofílicas,
15 possivelmente sendo de estrutura cristalina ou amorfa.

De preferência, a título de excipiente(s), usam-se partículas solúveis em água ou dispersíveis em água, que são escolhidas do grupo que consiste em açúcares, de preferência lactose ou sacarose, hidrolisados de amido, como maltodextrina, celulose microcristalina, sorbitóis e misturas de
20 vários desses compostos.

Ainda mais preferivelmente, as ditas partículas sólidas compreendem, além disso, pelo menos um ácido que seja misturado com o(s) dito(s) excipiente(s), como, de preferência, ácido cítrico ou, então, ácido tartárico ou ácido fumárico, o que torna possível aumentar a solubilidade do dito
25 inibidor no corpo.

De acordo com uma característica principal da invenção, o dito aglomerado é pode ser obtido por granulação a úmido em um dispositivo como um leito de ar fluidizado.

De preferência, o dito aglomerado de acordo com a invenção
5 compreende especificamente o produto da pulverizado das ditas partículas sólidas com uma solução do dito inibidor no(s) dito(s) polímero(s) hidrofílico(s). De fato, o requerente foi capaz de provar que, inesperadamente, a dissolução do dito inibidor nesse ou nesses polímeros confere ao medicamento de acordo com a invenção uma biodisponibilidade que é ainda melhor
10 em comparação com a proporcionada pela suspensão do mesmo inibidor no(s) mesmo(s) polímero(s) hidrofílico(s).

Esses grãos micronizados do dito inibidor são, de preferência, suficientes para que cerca de 90% deles tenham uma dimensão maior em seção transversal que seja menor que 20 µm.

De preferência, o dito ou pelo menos um dos ditos polímeros
15 hidrofílicos é escolhido do grupo que consiste em polivinilpirrolidonas, polietileno glicóis ou macrogóis, álcoois polivinílicos, polímeros de celulose, como hidroxipropilmetil celulose, hidroxipropil celulose, hidroximetil celulose e carboximetil celulose, copolímeros metacrílicos, amido, dextrinas, gelatina e
20 misturas de vários desses polímeros.

Ainda mais preferivelmente, o dito ou pelo menos um dos ditos polímeros hidrofílicos é escolhido do grupo que consiste em polivinilpirrolidonas e polietileno glicóis ou macrogóis.

Ainda mais preferivelmente, usa-se pelo menos um polietileno
25 glicol ou macrogol com um peso molecular médio em peso Pm variando de 190 a 9.000 g/mol e, ainda mais preferivelmente, variando de 250 a 600 g/mol e, vantajosamente, de 285 a 420 g/mol.

De acordo com uma modalidade particularmente vantajosa da invenção, como polímeros hidrofílicos, usa-se uma mistura do dito polietileno
30 glicol ou macrogol e uma polivinilpirrolidona com um peso molecular médio em peso Pm variando de 2.000 a 1.000.000 g/mol, de preferência variando de 5.000 a 55.000 g/mol.

De acordo com outra característica vantajosa da invenção, o dito produto da pulverização da solução ou suspensão do dito inibidor no(s) dito(s) polímero(s) compreende, além disso, pelo menos um tensoativo anfotérico, iônico (isto é, aniônico ou catiônico) ou não iônico.

5 Como tensoativo que pode ser usado, pode-se mencionar, por exemplo, de maneira não limitativa:

- lauril sulfato de sódio;
- ésteres de sorbitano polietoxilados, ou polissorbatos; e
- poloxâmeros.

10 Também é possível usar misturas de vários desses tensoativos. De preferência, usa-se lauril sulfato de sódio como tensoativo.

De acordo com outra característica vantajosa da invenção, o dito aglomerado compreende o dito inibidor de acordo com uma fração em peso que varia de 1% a 20% e, de preferência, variando de 3% a 10%.

15 Vantajosamente, o dito aglomerado compreende o(s) dito(s) excipiente(s) de acordo com uma fração em peso que varia de 10% a 80% e, de preferência, variando de 30% a 75%.

20 Também vantajosamente, o dito aglomerado compreende o(s) dito(s) polímero(s) hidrofílico(s) de acordo com uma fração em peso que varia de 3% a 30% e, de preferência, variando de 12% a 25%.

Também vantajosamente, a fração em peso do(s) dito(s) tensoativo(s) no dito aglomerado varia de 0,1% a 6%.

25 De acordo com outra característica da invenção, o dito medicamento pode opcionalmente compreender pelo menos uma camada externa cobrindo o dito aglomerado de partículas e compreendendo aditivos compatíveis, escolhidos do grupo que consiste em agentes desintegrantes, cargas, pigmentos, flavorizantes, tensoativos, umectantes, lubrificantes e misturas de vários desses aditivos.

30 O medicamento de acordo com a invenção pode compreender a(s) dita(s) camada(s) externa(s) de acordo com uma fração em peso que varia de 0% a 80% e, de preferência, variando de 10% a 50%.

Vantajosamente, o medicamento de acordo com a presente in-

venção é composto por uma dosagem sólida em forma de grânulos ou comprimido, de preferência obtida por compressão do dito aglomerado de partículas, que opcionalmente comprime a(s) dita(s) camada(s) externa(s), ou, então, em uma forma sólida que contenha o dito aglomerado em forma de pó, que é acondicionado em um recipiente imediato, como uma cápsula, uma cápsula de gelatina, um sachê ou um frasco.

Testes demonstraram que os medicamentos de acordo com a invenção, na forma de um comprimido contendo 30 mg de cimicoxib, são pelo menos 90% dissolvidos após 30 minutos em um meio à base de HCl a cerca de 0,1 N (+ 0,15% de lauril sulfato de sódio).

Outros testes demonstraram que os medicamentos de acordo com a invenção, na forma de um comprimido contendo 10 mg ou mesmo 5 mg de cimicoxib, são pelo menos 65% dissolvidos após 15 minutos em um meio à base de HCl a 0,1N.

Um processo para a preparação de um medicamento de acordo com a invenção, conforme acima definido, compreende as seguintes etapas sucessivas:

(i) preparação de um líquido pulverizável à base de grãos micronizados do dito inibidor específico (cf. fórmula (I) acima) de ciclooxygenase-2, particularmente um imidazol, como cimicoxib, que estejam em solução ou em suspensão em pelo menos um polímero hidrofílico;

(ii) pulverização do dito líquido, em um granulador, sobre partículas sólidas inertes à base de pelo menos um excipiente projetado para ser compatível com o dito inibidor, para obter, por granulação a úmido, um aglomerado de partículas compreendendo o produto de pulverização da solução ou suspensão dos ditos grãos;

(iii) opcionalmente, compressão do aglomerados de partículas obtido em (ii); e

(iv) opcionalmente, recobrimento do aglomerado obtido em (ii) ou em (iii) com pelo menos uma camada externa compreendendo aditivos compatíveis escolhidos do grupo que consiste em agentes desintegrantes, cargas, pigmentos, flavorizantes, tensoativos, umectantes, lubrificantes e

misturas de vários desses aditivos.

De acordo com uma característica preferida da invenção, o dito granulador usado na etapa (ii) é do tipo leito de ar fluidizado.

De acordo com uma modalidade da invenção, para implementar
5 essa granulação a úmido, usa-se um granulador de leito de ar fluidizado operando a uma pressão relativa que varia de 1 bar a 1,5 bar, com uma temperatura de entrada de ar quente nesse granulador variando de 40 a 75°C e uma temperatura das partículas sólidas variando de 30 a 50°C.

De preferência, a etapa (i) é especificamente implementada por
10 dissolução completa do dito inibidor no(s) dito(s) polímero(s) hidrofílico(s), para se obter uma melhor biodisponibilidade para o medicamento de acordo com a invenção.

Deve-se notar que os medicamentos de acordo com a invenção podem ser usados para tratamento terapêutico e/ou profilático de diversas
15 inflamações em um corpo humano ou animal, ou para qualquer outra disfunção desse corpo que seja causada por ciclooxygenase-2.

As características acima mencionadas da presente invenção, e também outras, serão melhor compreendidas quando da leitura da descrição a seguir de várias modalidades da invenção, dada a título de ilustração e
20 que é não limitativa.

Exemplo de Controle

Preparou-se um medicamento de "controle" que não se conformava à invenção compreendendo um comprimido de fórmula convencional, composto por:

25 - um núcleo à base de uma mistura de partículas sólidas de cimetidina e lactose;

- um líquido de granulação contendo água purificada e um tensoativo à base de um polissorbato de acordo com uma fração em peso de 0,40%, para aglomerar as ditas partículas; e

30 - uma camada externa formada por uma mistura de um agente desintegrante, um flavorizante e um lubrificante composto por estearato de magnésio.

Mais especificamente, a formulação desse medicamento de controle era a seguinte, por 100 g:

Princípio ativo: cimicoxib	8,0 g
Croscarmellose sódica	5,0 g
Amido pré-gelatinizado	15,0 g
Polissorbato	0,40 g
Lactose monoidratada	68,10 g
Agente flavorizante ("appetent")	3,0 g
Estearato de magnésio	0,5 g

Esse aglomerado de partículas de "controle" foi preparado por granulação a úmido em um granulador de alto cisalhamento, e o aglomerado de partículas obtido foi convertido em um comprimido de "controle" pela técnica conhecida por aqueles versados na técnica.

Esse comprimido de "controle" continha 30 mg de cimicoxib.

Exemplo 1 de Acordo com a Invenção

Preparou-se um primeiro medicamento de acordo com a invenção à base de em um aglomerado de partículas que compreendia um substrato, à base de partículas sólidas aglomeradas pelo produto da pulverização de uma suspensão de acordo com a invenção, e que possui, além disso, uma camada externa.

Esse aglomerado era composto por uma composição farmacêutica com a seguinte formulação (como frações em peso, excluída a camada externa):

- Substrato:

Partículas de lactose	72,90%
-----------------------	--------

- Líquido a ser pulverizado na forma de uma suspensão:

Grãos micronizados de cimicoxib	8,74%
Polivinilpirrolidona PVP "K25"	13,11%
Polietileno glicol PEG "400"	1,96%
Lauril sulfato de sódio	3,28%

A camada externa cobrindo o aglomerado de partículas tinha a seguinte formulação (em gramas):

Agente desintegrante "acdisol"	5 g
Flavorizante	3 g
Lubrificante (estearato de magnésio)	0,5 g

Como primeira etapa, preparou-se o líquido pulverizável à base de cimicoxib da seguinte maneira. Em primeiro lugar, o polímero hidrofílico PVP foi dispersado com agitação. Quando se obteve uma solução clara, adicionou-se o outro polímero hidrofílico PEG. Adicionou-se lentamente à solução assim obtida o princípio ativo micronizado (cimicoxib), que foi, então, misturado com agitação durante 30 minutos. Finalmente, o lauril sulfato foi adicionado com agitação durante 3 minutos.

Em uma segunda etapa, a suspensão de cimicoxib assim obtida foi pulverizada em um granulador de leito de ar fluidizado sobre as partículas aquecidas inertes do substrato (composto por lactose), sob as seguintes condições, estabelecidas para uma batelada de 300 g:

Pressão de pulverização relativa	1 bar
Temperatura de entrada do ar quente	60°C
Temperatura de saída do ar	33°C
Temperatura da partícula	34°C
Duração da pulverização	36 minutos.

A seguir, o grânulo ou aglomerado de partículas assim obtido foi convertido em um comprimido, por recobrimento com a camada externa acima mencionada ou, então, foi colocado dentro de uma cápsula, usando-se, em qualquer caso, as técnicas conhecidas por aqueles versados na técnica para se obter uma dosagem adequada.

Para converter cada grânulo em um comprimido e com referência a uma batelada de 100 g, 91,5 g do grânulo obtido foram misturados com 8,5 g da composição de camada externa acima descrita, usando, por exemplo, um misturador do tipo misturador planetário ou um misturador de revolvimento.

Deve-se notar que esse comprimido pode ser obtido usando-se uma máquina de compressão alternada ou, então, rotativa.

Exemplo 2 de Acordo com a Invenção

Preparou-se um segundo medicamento de acordo com a invenção à base de um aglomerado de partículas que compreendida um substrato, à base de partículas sólidas aglomeradas pelo produto da pulverização de outra suspensão de acordo com a invenção, e que possui, além disso, uma camada externa.

Esse aglomerado era composto por uma composição farmacêutica com a seguinte formulação (como frações em peso, excluída a camada externa):

- Substrato:

partículas de lactose	61,97%
-----------------------	--------

- Líquido a ser pulverizado na forma de uma suspensão:

grãos micronizados de cimicoxib	8,74%
---------------------------------	-------

polivinilpirrolidona PVP "K25"	21,86%
--------------------------------	--------

polietileno glicol PEG "400"	1,97%
------------------------------	-------

lauril sulfato de sódio	5,46%
-------------------------	-------

10 A camada externa que recobre o aglomerado de partículas tinha a mesma formulação que no Exemplo 1.

O líquido pulverizável, o aglomerado de partículas que o incorpora e o comprimido finalmente obtido com esse aglomerado foram preparados usando-se o processo descrito no Exemplo 1, exceto pela temperatura de saída de ar quente que estava entre 33 e 38°C e pela temperatura da partícula que estava entre 45 e 50°C.

15 A título de indicação, a solubilidade S0 do pó de cimicoxib apenas e a solubilidade S2 do aglomerado de partículas de acordo com esse segundo exemplo da invenção foram medidas pela técnica de HPLC (cromatografia líquida de alto desempenho) e em um meio de HCl a aproximadamente 0,1 N, com os seguintes resultados (solubilidades em miligramas/litro):

S0 = 3,1 mg/L e S2 = 26,8 mg/L.

25 Esse resultado mostra que o aglomerado de partículas de acordo com esse segundo exemplo da invenção tem uma solubilidade grande-

mente melhorada em meio ácido.

O comprimido de acordo com essa segunda modalidade da invenção continha 30 mg de cimicoxib.

Exemplo 3 de Acordo com a Invenção

5 Preparou-se um terceiro medicamento de acordo com a invenção à base de um aglomerado de partículas que compreendida um substrato, à base de partículas sólidas aglomeradas pelo produto da pulverização de outra suspensão de acordo com a invenção, e que possui, além disso, uma camada externa.

10 Esse aglomerado era composto por uma composição farmacêutica com a seguinte formulação (como frações em peso, excluída a camada externa):

- Substrato:

partículas de lactose	53,02%
ácido cítrico	16,39%
lauril sulfato de sódio	2,73%

- Líquido a ser pulverizado na forma de uma suspensão:

grãos micronizados de cimicoxib	8,74%
polivinilpirrolidona PVP "K25"	13,11%
polietileno glicol PEG "400"	3,28%
lauril sulfato de sódio	2,73%

A camada externa que recobre o aglomerado de partículas tinha a mesma formulação que no Exemplo 1.

15 O líquido pulverizável, o aglomerado de partículas que o incorpora e o comprimido finalmente obtido com esse aglomerado foram preparados usando-se o processo descrito no Exemplo 1, exceto que:

- ácido cítrico e lauril sulfato de sódio (na mesma quantidade que no líquido pulverizável) foram incorporados ao substrato pré-aquecido; e

20 - a temperatura de saída de ar quente estava entre 33 e 38°C, e a temperatura da partícula estava entre 45 e 50°C.

O comprimido de acordo com essa terceira modalidade da invenção continha 30 mg de cimicoxib.

Exemplo 4 de Acordo com a Invenção

Preparou-se um quarto medicamento de acordo com a invenção à base de um aglomerado de partículas que compreendia um substrato, à base de partículas sólidas aglomeradas pelo produto da pulverização de outra suspensão de acordo com a invenção, e que possui, além disso, uma camada externa.

Esse aglomerado era composto por uma composição farmacêutica com a seguinte formulação (como frações em peso, excluída a camada externa):

- Substrato:

partículas de lactose	57,61%
ácido cítrico	16,39%
lauril sulfato de sódio	2,73%

- Líquido a ser pulverizado na forma de uma suspensão:

grãos micronizados de cimicoxib	4,37%
polivinilpirrolidona PVP "K25"	13,11%
polietileno glicol PEG "400"	3,06%
lauril sulfato de sódio	2,73%

A camada externa que recobre o aglomerado de partículas tinha a mesma formulação que no Exemplo 1.

O líquido pulverizável, o aglomerado de partículas que o incorpora e o comprimido finalmente obtido com esse aglomerado foram preparados usando-se exatamente o mesmo processo descrito no Exemplo 3.

Exemplo 5 de Acordo com a Invenção

Preparou-se um quinto medicamento de acordo com a invenção à base de um aglomerado de partículas que compreendia um substrato, à base de partículas sólidas aglomeradas pelo produto de pulverização de uma solução de acordo com a invenção, mas que era livre de uma camada externa, contrariamente aos Exemplos 1 a 4.

Esse aglomerado era composto por uma composição farmacêutica com a seguinte formulação (em frações em peso):

- Substrato:

partículas de lactose 59,80%

Celulose microcristalina 6,65%

- Líquido a ser pulverizado na forma de uma solução:

grãos micronizados de cimicoxib 3,30%

polietileno glicol PEG "400" 30,25%

Como primeira etapa, o líquido a ser pulverizado foi preparado da seguinte maneira. Adicionaram-se lentamente a uma solução de PEG "400" os grãos micronizados do princípio ativo (cimicoxib), que foram, então, misturados com agitação durante 20 minutos. Obteve-se uma solução de cimicoxib nesse PEG.

Como segunda etapa, a solução assim obtida foi pulverizada em um granulador de leito de ar fluidizado, sobre as partículas de substrato inerte aquecidas (compostas por lactose com a adição de celulose microcristalina), sob as seguintes condições, estabelecidas para uma batelada de 200 g:

10	Pressão de pulverização relativa	1,5 bar
	Temperatura de entrada de ar quente	70°C
	Temperatura de saída do ar	33°C
	Temperatura da partícula	34 a 45°C
	Duração da pulverização	17 minutos

15 A título de indicação, a solubilidade S5 desse aglomerado de partículas de acordo com este quinto exemplo da invenção foi comparada com a solubilidade S0 do pó de cimicoxib apenas pela técnica de HPLC e em um meio de HCl a aproximadamente 0,1 N, com os seguintes resultados (miligramas/litros):

20 S0 = 3,1 mg/L e S5 = 23,9 mg/L.

Esse resultado mostra que o grânulo ou aglomerado de partículas de acordo com este quinto exemplo da invenção tem uma solubilidade grandemente melhorada em meio ácido.

Esse grânulo foi, então, acondicionado diretamente dentro de uma cápsula de gelatina.

Exemplo 6 de Acordo com a Invenção

Preparou-se um sexto medicamento de acordo com a invenção à base de um aglomerado de partículas que compreendia um substrato, à base de partículas sólidas aglomeradas pelo produto da pulverização de uma solução de acordo com a invenção, mas que era livre de uma camada externa, contrariamente aos Exemplos 1 a 4.

Esse aglomerado era composto por uma composição farmacêutica com a seguinte formulação (em frações em peso):

- Substrato:

partículas de lactose	62,55%
-----------------------	--------

Celulose microcristalina	6,95%
--------------------------	-------

- Líquido a ser pulverizado na forma de uma solução:

grãos micronizados de cimicoxib	3,00%
---------------------------------	-------

polietileno glicol PEG "400"	27,50%
------------------------------	--------

Esse aglomerado de partículas foi obtido implementando-se exatamente o mesmo processo acima descrito no Exemplo 5.

Esse grânulo foi, então, diretamente acondicionado dentro de uma cápsula de gelatina.

Medições da Biodisponibilidade do Medicamento de "Controle" e de Vários Medicamentos de Acordo com a Invenção

Foram administrados por via oral a quatro cães (dois machos e duas fêmeas), todos da raça "Beagle": o comprimido de "controle", os segundo e terceiro comprimidos de acordo com a invenção e a cápsula de gelatina de acordo com o quinto exemplo da invenção, respectivamente obtidos nos Exemplos de "controle", 2, 3 e 5 acima. Cada cão recebeu, portanto, a mesma dose de 30 mg de cimicoxib durante a ingestão desses quatro tipos de formulações, ao passo que se espaçava cada administração durante um intervalo de tempo mínimo de 6 dias.

Amostras de sangue relativas a cada comprimido ou cápsula de gelatina administrada a cada um dos quatro cães foram coletadas, em vários momentos após cada administração dessas formas farmacêuticas, para realizar uma análise da biodisponibilidade desses produtos em termos de con-

centração $C_{\max}$ (nível plasmático de cimicoxib. em $\mu\text{g/mL}$) e de área sob a curva (AUC em $\mu\text{g.h/mL}$, calculada durante 10 horas). Esses tempos de coleta (expressos em horas) foram os seguintes:

0; 0,25 h; 0,5 h; 0,75 h; 1 h; 1,5 h; 2 h; 3 h; 4 h; 5 h; 6 h; 8 h; 10 h; 24 h; 32 h;

5 48 h.

A Tabela 1 abaixo fornece os resultados médios obtidos para o comprimido de "controle", o segundo e o terceiro comprimidos de acordo com a invenção e a cápsula de gelatina de acordo com o quinto exemplo da invenção administrados a todos os quatro cães.

10 Tabela 1:

Comprimidos testados	$T_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	"AUC" ($\mu\text{g.h/mL}$, durante 10 h)
Comprimido de "controle"	2,13	0,2825	1,341
Segundo comprimido da invenção	2,76	0,6279	2,606
Terceiro comprimido da invenção	2,00	0,6215	2,355
Cápsula de gelatina de acordo com o quinto exemplo da invenção	1,33	1,648	5,938

Essa tabela mostra que os medicamentos de acordo com a invenção têm uma assimilação no corpo (isto é, uma biodisponibilidade) que é grandemente melhorada com relação à do comprimido de "controle", conforme mostrado pelos valores mais elevados de concentração $C_{\max}$ e de área "AUC".

15

Essa tabela também mostra que a pulverização de um inibidor da ciclooxigenase-2 especificamente na forma de uma solução (isto é, dissolvido no(s) polímero(s) hidrofílico(s)) sobre as partículas sólidas do substrato inerte também melhora a biodisponibilidade dos medicamentos de acordo com a invenção por via oral.

20

REIVINDICAÇÕES

1. Medicamento destinado à administração oral, o dito medicamento compreendendo um aglomerado à base de partículas sólidas inertes que sejam à base de um excipiente, o dito aglomerado compreendendo um
- 5 inibidor da ciclooxygenase-2 e um polímero hidrofílico, caracterizado pelo fato de que o dito aglomerado compreende o produto da pulverização das ditas partículas com uma solução ou suspensão de grãos micronizados do dito inibidor no(s) dito(s) polímero(s), para aglomerar as ditas partículas, e pelo fato de que o dito inibidor é cimicoxibe ou, então, um sal desse composto,
- 10 em que o dito aglomerado compreende o(s) dito(s) polímero(s) hidrofílico(s) de acordo com uma fração em peso que varia de 12% a 25%;
- o dito aglomerado compreende o dito inibidor conforme uma fração em peso que varia de 1% a 20%;
- o dito aglomerado pode ser obtido por granulação a úmido em um
- 15 um leito de ar fluidizado;
- em que o dito polímero hidrofílico é escolhido do grupo que consiste em polivinilpirrolidonas, polietileno glicóis ou macrogóis, e misturas de vários desses polímeros;
- em que o(s) dito(s) excipiente(s) compreende(m) partículas solú-
- 20 veis em água ou dispersíveis em água, que são escolhidas do grupo que consiste em açúcares, hidrolisados de amido, como maltodextrina, celulose microcristalina, sorbitóis e misturas de vários desses compostos.
2. Medicamento de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o dito produto da pulverização da solução ou suspensão do
- 25 dito inibidor no(s) dito(s) polímero(s) compreende, além disso, um tensoativo anfotérico, iônico ou não iônico, a fração em peso do(s) dito(s) tensoativo(s) no dito aglomerado variando de 0.1% a 6%.
3. Medicamento de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o dito polímero hidrofílico é escolhido do grupo que
- 30 consiste em polivinilpirrolidonas e polietileno glicóis ou macrogóis.
4. Medicamento de acordo com a reivindicação 3, caracterizado

pelo fato de que os ditos polietilenos glicóis ou macrogóis tem um peso molecular médio em peso Pm variando de 190 a 9000 g/mol.

5 5. Medicamento de acordo com a reivindicação 3 ou 4, caracterizado pelo fato de que o dito polímero hidrofílico compreende uma mistura do dito polietileno glicol ou macrogol e uma polivinilpirrolidona com um peso molecular médio em peso Pm variando de 2.000 a 1.000.000 g/mol.

6. Medicamento de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o dito aglomerado compreende o produto da pulverização de uma solução do dito inibido no(s) dito(s) polímero(s).

10 7. Medicamento de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que as ditas partículas de excipiente(s) são solúveis ou dispersíveis em um meio aquoso.

15 8. Medicamento de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que o dito aglomerado compreende o dito inibidor de acordo com uma fração em peso que varia de 3% a 10%.

9. Medicamento de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o dito aglomerado compreende o(s) dito(s) excipiente(s) de acordo com uma fração em peso que varia de 10% a 80%.

20 10. Medicamento de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que o dito aglomerado compreende o(s) dito(s) excipiente(s) de acordo com uma fração em peso que varia de 30% a 75%.

25 11. Medicamento de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que o dito aglomerado compreende, além disso, um ácido que é misturado com as ditas partículas de excipiente(s), como ácido cítrico, ácido tartárico ou ácido fumárico.

30 12. Medicamento de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que compreende uma camada externa recobrindo o dito aglomerado e compreendendo aditivos compatíveis escolhidos do grupo que consiste em agentes desintegrantes, cargas, pigmentos, flavorizantes, tensoativos, umectantes, lubrificantes e misturas de vários desses

aditivos.

13. Medicamento de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que é composto pelo dito aglomerado de partículas sólidas, estando na forma de um pó acondicionado em um recipiente imediato ou, então, na forma de um comprimido.

14. Processo para a preparação de um medicamento como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que compreende as seguintes etapas sucessivas:

(i) preparação de um líquido pulverizável à base de grãos micronizados do dito inibidor de ciclooxigenase-2, particularmente um imidazol, como cimicoxibe, que estejam em solução ou em suspensão em um polímero hidrofílico, o inibidor de ciclooxigenase-2 e o polímero hidrofílico sendo como definidos na reivindicação 1;

(ii) pulverização do dito líquido, em um granulador do tipo leito de ar fluidizado, sobre partículas sólidas inertes à base de um excipiente como definido na reivindicação 1 projetado para ser compatível com o dito inibidor, para obter, por granulação a úmido, um aglomerado de partículas compreendendo o produto de pulverização da solução ou suspensão dos ditos grãos, a temperatura da entrada de ar quente no dito granulador sendo entre 40° C e 75° C;

(iii) opcionalmente, compressão do aglomerados de partículas obtido em (ii); e

(iv) opcionalmente, recobrimento do aglomerado obtido em (ii) ou em (iii) com uma camada externa compreendendo aditivos compatíveis escolhidos do grupo que consiste em agentes desintegrantes, cargas, pigmentos, flavorizantes, tensoativos, umectantes, lubrificantes e misturas de vários desses aditivos.

15. Processo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que a temperatura das ditas partículas sólidas no dito granulador está entre 30°C e 50°C.

16. Processo de acordo com qualquer a reivindicação 14 ou 15,

caracterizado pelo fato de que a etapa (i) é implementada por dissolução completa do dito inibidor no(s) dito(s) polímero(s).