



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

(21) **PI 0713053-8 A2**

(22) Data de Depósito: 29/06/2007  
(43) Data da Publicação: 17/07/2012  
(RPI 2167)



**(51) Int.Cl.:**

A61K 9/51  
A61K 31/4985  
A61P 25/18  
A61K 31/192  
A61K 31/5513  
A61P 29/00  
A61K 31/196  
A61P 15/10  
A61K 31/435  
A61P 19/10

---

**(54) Título:** MÉTODOS PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS BIOLÓGICAMENTE ATIVOS NA FORMA NANOPARTICULADA

**(57) Resumo:** MÉTODOS PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS BIOLÓGICAMENTE ATIVOS NA FORMA NANOPARTICULADA. A invenção refere-se a um método para produzir uma composição que compreende nanopartículas de um composto biologicamente ativo.

**(30) Prioridade Unionista:** 30/06/2006 AU 2006903527, 04/05/2007 US 60/915,955, 04/05/2007 US 60/915,955, 30/06/2006 AU 2006903527

**(73) Titular(es):** Iceptica Pty Ltd

**(72) Inventor(es):** Almar Postma, Felix Meiser, Frank Caruso, Raffaele Cammarano

**(74) Procurador(es):** Aguiar & Companhia Ltda

**(86) Pedido Internacional:** PCT AU2007000910 de 29/06/2007

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/000042de 03/01/2008

## **“MÉTODOS PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS BIOLÓGICAMENTE ATIVOS NA FORMA NANOPARTICULADA”**

### CAMPO TÉCNICO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a métodos para a preparação de compostos biologicamente ativos na forma nanoparticulada. A invenção refere-se também a compostos biologicamente ativos na forma nanoparticulada produzidos por tais métodos, composições que compreendem tais compostos, medicamentos produzidos usando os ditos compostos biologicamente ativos na forma nanoparticulada e/ou composições, e métodos de tratamento de um animal, incluindo o Homem, usando uma quantidade terapêuticamente eficaz dos ditos compostos biologicamente ativos administrados por meio dos ditos medicamentos.

### ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A biodisponibilidade deficiente é um problema significativo encontrado no desenvolvimento de composições terapêuticas, particularmente aqueles compostos que contêm um composto biologicamente ativo que é deficientemente solúvel em água no pH fisiológico. A biodisponibilidade de um composto ativo é o grau até o qual o composto ativo se torna disponível para o tecido-alvo no corpo depois da administração sistêmica através, por exemplo, de um meio intravenoso ou oral. Muitos fatores afetam a biodisponibilidade, incluindo a forma de dosagem e a taxa de solubilidade e dissolução do composto ativo.

Os compostos deficientemente e lentamente solúveis em água tendem a ser eliminados do trato gastrointestinal antes de serem absorvidos dentro da circulação. Além disso, os agentes ativos deficientemente solúveis tendem a ser desfavorecidos ou mesmo inseguros para administração intravenosa devido ao risco de as partículas do agente bloquearem o fluxo sanguíneo através dos capilares.

Sabe-se que a taxa de dissolução de um fármaco particulado aumentará com o aumento da área superficial. Uma maneira para aumentar a área superficial é diminuir o tamanho de partícula. Conseqüentemente, os métodos para fabricar fármacos finalmente divididos ou classificados foram

estudados com a expectativa de controlar o tamanho e a faixa de tamanhos das partículas do fármaco para composições farmacêuticas.

Por exemplo, técnicas de moagem a seco foram usadas para reduzir o tamanho de partícula, e desta forma, influenciar a absorção do fármaco.

5 Entretanto, na moagem a seco convencional, o limite de finura é conseguido genericamente na região de cerca de 100 microns (100.000 nm), em cujo ponto o material aglomera na câmara de moagem e impede qualquer diminuição adicional do tamanho de partícula. Alternativamente, pode-se empregar moagem a úmido para reduzir o tamanho de partícula, mas a floculação  
10 restringe o limite inferior do tamanho de partícula a aproximadamente 10 microns (10.000 nm). O processo de moagem a úmido, entretanto, é suscetível à contaminação, levando desta forma a uma inclinação nas técnicas farmacêuticas contra a moagem a úmido. Outra técnica de moagem alternativa, a moagem com jato de ar industrial, produziu partículas na faixa de  
15 tamanho médio entre cerca de 1 e cerca de 50 microns (1.000-50.000 nm).

Há várias abordagens atualmente para formular agentes deficientemente solúveis. Uma abordagem é preparar o agente ativo como um sal solúvel. Quando esta abordagem não pode ser empregada, abordagens alternativas (usualmente físicas) são empregadas para melhorar a solubilidade  
20 do agente ativo. As abordagens alternativas geralmente submetem o agente ativo a condições físicas que mudam as propriedades físicas ou químicas do agente, para melhorar sua solubilidade. Elas incluem tecnologias de processo tais como micronização, modificação da estrutura cristalina ou polimórfica, desenvolvimento de soluções baseadas em óleos, uso de co-solventes,  
25 estabilizadores superficiais ou agentes complexantes, microemulsões, fluido supercrítico e produção de dispersões ou soluções sólidas. Mais do que um destes processos podem ser usados em combinação para melhorar a formulação de um composto terapêutico específico.

Estas técnicas para preparar tais composições farmacêuticas  
30 tendem a ser complexas. A título exemplificativo, uma dificuldade técnica principal encontrada com a polimerização em emulsão é a remoção de

contaminantes, tais como monômeros ou iniciadores não-reagidos (que podem ter níveis indesejados de toxicidade), no final do processo de fabricação.

Outro método para produzir um tamanho de partícula reduzido é a formação de microcápsulas dos fármacos, técnicas estas que incluem  
5 micronização, polimerização e co-dispersão. Entretanto, estas técnicas padecem de inúmeras desvantagens, incluindo pelo menos a incapacidade de produzir partículas suficientemente pequenas, tais como aquelas obtidas por moagem, e a presença de co-solventes e/ou contaminantes, tais como monômeros tóxicos que são difíceis de remover, levando a processos de  
10 fabricação onerosos.

Durante a última década, uma investigação científica intensa foi conduzida para melhorar a solubilidade de agentes ativos, convertendo os agentes em pós ultrafinos por métodos tais como moagem e trituração. Estas técnicas podem ser usadas para aumentar a taxa de dissolução de um sólido  
15 particulado aumentando a área superficial global e diminuindo o tamanho médio de partícula.

A patente nº US 6.634.576 descreve exemplos de moer a úmido um substrato sólido, tal como um composto farmacologicamente ativo, para produzir uma "co-mistura sinérgica".

20 O pedido de patente internacional nº PCT/AU2005/001977 (Nanoparticle Composition(s) and Method for Synthesis Thereof) descreve, *inter alia*, um método que compreende a etapa de colocar um composto precursor em contato com um co-reagente sob condições mecanoquímicas de síntese, onde uma reação química em estado sólido entre o composto  
25 precursor e o co-reagente produz nanopartículas terapeuticamente ativas dispersadas em uma matriz carreadora. A síntese mecanoquímica, como discutida no pedido de patente internacional nº PCT/AU2005/001977, refere-se ao uso de energia mecânica para ativar, iniciar ou promover uma reação química, uma transformação da estrutura cristalina ou uma mudança de fase  
30 em um material ou uma mistura de materiais, por exemplo, agitando uma mistura reativa na presença de um meio de moagem, para transferir energia mecânica para a mistura reativa, e inclui, sem limitações, "ativação

mecanoquímica", "processamento mecanoquímico", "moagem reativa", e processos afins.

5 A presente invenção fornece métodos para a preparação de compostos biologicamente ativos na forma nanoparticulada, que melhoram alguns dos problemas conseqüentes com as tecnologias anteriores, ou fornece uma alternativa a elas.

10 Como um exemplo da necessidade de tais compostos e métodos inusitados para eles, considerar a osteoporose. A osteoporose descreve um grupo de doenças advindas de diversas etiologias, mas que se caracterizam pela perda de massa óssea por unidade de volume. A conseqüência desta perda de massa óssea e fratura óssea resultante é a incapacidade de o esqueleto proporcionar suporte adequado para o corpo. Um dos tipos mais comuns de osteoporose está associado à menopausa. A maioria das mulheres perde entre cerca de 20% e cerca de 60% da massa óssea no compartimento trabecular do osso dentro de 3 a 6 anos depois da cessação da menstruação. Essa perda rápida é geralmente associada com um aumento da reabsorção e formação óssea. Entretanto, o ciclo de reabsorção é mais dominante e o resultado é uma perda líquida de massa óssea. A osteoporose é uma doença comum e séria entre mulheres pós-menopáusicas.

20 O método mais genericamente aceito para o tratamento de osteoporose pós-menopáusicas é a terapia de reposição de estrogênio. Embora a terapia seja genericamente exitosa, a adesão da paciente à terapia é baixa, principalmente porque o tratamento com estrogênio produz freqüentemente efeitos colaterais indesejados. Um método de tratamento adicional seria a administração de um composto de bis-fosfonato, tal como, por exemplo, Fosamax™ (Merck & Co., Inc.).

30 Durante o tempo pré-menopáusicas inteiro, a maioria das mulheres tem menos incidência de doença cardiovascular do que os homens da mesma idade. Depois da menopausa, entretanto, a taxa de doença cardiovascular em mulheres aumenta lentamente para equivaler à taxa observada em homens. Esta perda de proteção foi atribuída à perda de estrogênio e, particularmente, à perda de capacidade de o estrogênio regular os níveis de lipídeos séricos. A

natureza da capacidade de o estrogênio regular lipídeos séricos não é bem entendida, mas as evidências até hoje indicam que o estrogênio pode regular de forma ascendente receptores de lipídeos de baixa densidade (LDL) no fígado, para remover o excesso de colesterol. Adicionalmente, o estrogênio parece ter algum efeito sobre a biossíntese de colesterol, e outros efeitos benéficos sobre a saúde cardiovascular.

Foi relatado na literatura que os níveis de lipídeos séricos em mulheres pós-menopáusicas que têm terapia de reposição de estrogênio retornam para concentrações encontradas no estado pré-menopáusicas. Assim sendo, o estrogênio pareceria ser um tratamento razoável para esta condição. Entretanto, os efeitos colaterais da terapia com estrogênio não são aceitáveis para muitas mulheres, e assim sendo, limitando o uso desta terapia. Uma terapia ideal para esta condição seria um agente que regula os níveis de lipídeos séricos de uma maneira análoga ao estrogênio, mas que seja isento dos efeitos colaterais e riscos associados à terapia com estrogênio.

Um número de compostos estruturalmente não-relacionados são capazes de interagir com o receptor de estrogênio e produzir perfis singulares *in vivo*. Compostos com perfis *in vivo* típicos de um antagonista "puro" (por exemplo, ICI 164,384) ou de um agonista relativamente "puro" (por exemplo, 17 $\beta$ -estradiol) representam finalidades opostas de um espectro nesta classificação. Entre estes dois extremos estão os SERMs ("moduladores seletivos de receptores de estrogênio"), distinguidos por seletividade clínica e/ou pré-clínica como agonistas totais ou parciais em certos tecidos desejados (por exemplo, osso), e antagonistas ou agonistas mínimos em tecidos reprodutivos. Dentro desta classe farmacológica, os SERMs individuais podem ser diferenciados ainda baseado nos perfis de atividade em tecidos reprodutivos.

O raloxifeno, uma segunda geração de SERM, apresenta potencialmente seletividade útil no tecido uterino com vantagens aparentes sobre ligantes de receptores de estrogênio baseados em trifenil-etileno. Assim sendo, raloxifeno parece ser bem apropriado pelo menos para o tratamento de complicações pós-menopáusicas, incluindo doença cardiovascular. Prevê-se

que, à medida que outros avanços são feitos na farmacologia e biologia molecular de agentes ativos receptores de estrogênio, outras subclassificações de SERMs podem envolver no futuro junto com uma maior compreensão da utilidade terapêutica destas classes inusitadas de compostos estrogênicos.

5 O avanço de raloxifeno foi dificultado por suas características físicas, particularmente baixa solubilidade que afeta a biodisponibilidade. Conseqüentemente, qualquer aperfeiçoamento nas características físicas de raloxifeno ofereceria potencialmente mais terapias benéficas. Particularmente, seria uma contribuição significativa para estas técnicas fornecer formas de  
10 raloxifeno que têm maior solubilidade, métodos de preparação dessas formas, formulações farmacêuticas que compreendem tais formas, e métodos de uso dessas formulações.

Embora o fundamento da presente invenção esteja discutido no contexto de melhorar a biodisponibilidade de compostos que são  
15 deficientemente ou lentamente solúveis em água, as aplicações dos métodos da presente invenção não estão limitadas a isto, como fica evidenciado pela descrição da invenção que se segue.

Além disso, embora o fundamento da presente invenção esteja amplamente discutido no contexto de melhorar a biodisponibilidade de  
20 compostos terapêuticos ou farmacêuticos, as aplicações dos métodos da presente invenção não estão claramente limitados a isto. Por exemplo, como fica evidente a partir da descrição que se segue, as aplicações dos métodos da presente invenção incluem, porém sem limitações: aplicações terapêuticas veterinárias e aplicações químicas agrícolas, tais como aplicações pesticidas e  
25 herbicidas.

### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se à descoberta inesperada que os compostos biologicamente ativos na forma nanoparticulada podem ser produzidos por moagem a seco de um composto biologicamente ativo junto  
30 com um composto triturador móvel, de tal modo que o composto biologicamente ativo nanoparticulado dispersado no composto triturador moído resista à reaglomeração.

Assim sendo, em um aspecto, a presente invenção compreende um método para produzir um composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada, sendo que o método compreende a etapa de:

5 moer a seco uma mistura de um composto sólido biologicamente ativo e um composto triturador móvel, em um moinho que compreende uma pluralidade de corpos moedores, para produzir uma dispersão ou solução sólida que compreende o composto biologicamente ativo nanoparticulado dispersado em um composto triturador pelo menos parcialmente moído.

10 O termo “móvel” significa que o composto triturador é capaz de ser fisicamente degradado sob as condições de moagem a seco do método da invenção. Em uma modalidade da invenção, o composto triturador moído tem um tamanho de partícula comparável ao composto biologicamente ativo nanoparticulado.

15 Sem desejar ficar atado à teoria, acredita-se que a degradação física do composto triturador móvel produz a vantagem da invenção atuando como um diluente mais eficaz do que os compostos trituradores com um tamanho de partícula maior.

20 Em uma forma altamente preferida, o composto triturador é mais duro do que o composto biologicamente ativo, e assim sendo, é capaz de degradar fisicamente sob as condições de moagem a seco da invenção. Novamente sem desejar ater-se à teoria, sob estas circunstâncias acredita-se que o composto triturador móvel produz a vantagem da presente invenção através de uma segunda rota, sendo as partículas menores do composto triturador produzidas sob as condições de moagem a seco, permitindo a  
25 produção de partículas menores do composto biologicamente ativo.

A dispersão ou solução sólida pode ser então separada dos corpos moedores e removida do moinho.

30 Em um aspecto preferido, o composto triturador é separado da dispersão ou solução. Em um aspecto, quando o composto triturador não está completamente moído, o composto triturador não-moído é separado do composto biologicamente ativo nanoparticulado. Em outro aspecto, pelo

menos uma parte do composto triturador moído é separada do composto biologicamente ativo nanoparticulado.

Os corpos moedores são essencialmente resistentes a fratura e erosão no processo de moagem a seco.

5                   A quantidade do composto triturador em relação à quantidade do composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada, e o grau de degradação física do composto triturador, é suficiente para inibir a reaglomeração do composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada. O composto triturador não é quimicamente reativo com o composto farmacêutico  
10 sob as condições de moagem da invenção.

Em aspectos adicionais, a presente invenção refere-se também a compostos biologicamente ativos na forma nanoparticulada produzidos pelos ditos métodos, composições que compreendem os ditos compostos, medicamentos produzidos usando os ditos compostos biologicamente ativos na  
15 forma nanoparticulada e/ou as ditas composições, e métodos de tratamento de um animal, incluindo o Homem, usando uma quantidade terapeuticamente eficaz dos ditos compostos biologicamente ativos administrados por meio dos ditos medicamentos.

Os medicamentos da invenção podem compreender apenas os  
20 compostos biologicamente ativos na forma nanoparticulada ou, mais preferivelmente, os compostos biologicamente ativos na forma nanoparticulada podem ser combinados com um ou mais carreadores farmacêuticamente aceitáveis, bem como quaisquer excipientes desejados ou outros agentes similares usados comumente na preparação de medicamentos.

25                   Embora o método da presente invenção tenha aplicação específica na preparação de compostos biologicamente ativos na forma nanoparticulada deficientemente solúveis em água, o âmbito da invenção não está limitado a isto. Por exemplo, o método da presente invenção permite a produção de compostos biologicamente ativos na forma nanoparticulada  
30 altamente solúveis em água. Tais compostos podem apresentar vantagens sobre compostos convencionais por meio de, por exemplo, uma ação terapêutica mais rápida ou dose mais baixa. Em contraste, as técnicas de

trituração a úmido que utilizam água (ou outros solventes comparavelmente polares) são incapazes de serem aplicados a tais compostos, pois as partículas se dissolvem acentuadamente no solvente.

5 Como será descrito subseqüentemente, a seleção de um composto triturador apropriado produz aplicações específicas altamente vantajosas do método da presente invenção. Alguns compostos trituradores apropriados para uso na invenção são facilmente separáveis do composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada por métodos não dependentes do tamanho de partícula (tais métodos sendo inadequados devido à  
10 degradação do composto triturador). Por exemplo, selecionar um composto triturador apropriado que possui também propriedades de solubilidade diferentes do composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada permite a separação dos dois por técnicas de dissolução seletiva relativamente simples. Os exemplos de tais compostos trituradores são fornecidos na  
15 descrição detalhada da invenção. Assim sendo, uma aplicação particularmente vantajosa do método da invenção é o uso de um sal solúvel em água como composto triturador em conjunto com um composto biologicamente ativo deficientemente solúvel em água.

Novamente, como será descrito subseqüentemente, um aspecto  
20 altamente vantajoso da presente invenção é que certos compostos trituradores apropriados para uso no método da invenção são apropriados também para uso em um medicamento. A presente invenção engloba métodos para a produção de um medicamento que incorpora o composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada e pelo menos uma parte do composto triturador,  
25 medicamentos assim produzidos e métodos de tratamento de um animal, incluindo o Homem, usando uma quantidade terapeuticamente eficaz dos ditos compostos biologicamente ativos por meio dos ditos medicamentos.

De forma análoga, como será descrito subseqüentemente, um aspecto altamente vantajoso da presente invenção é que certos compostos  
30 trituradores apropriados para uso no método da invenção são apropriados também para uso em um carreador para um produto químico agrícola, tal como um pesticida ou um herbicida. A presente invenção engloba métodos para a

produção de uma composição química agrícola que incorpora o composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada e também pelo menos uma parte do composto triturador, e composições químicas agrícolas assim produzidas.

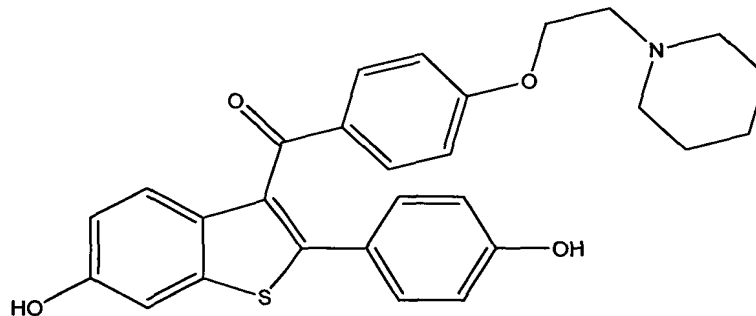
5 O composto químico agrícola pode incluir apenas o composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada junto com o composto triturador moído ou, mais preferivelmente, os compostos biologicamente ativos na forma nanoparticulada e o composto triturador moído podem ser combinados com um ou mais carreadores farmacologicamente aceitáveis, bem como quaisquer  
10 excipientes desejados ou outros agentes similares usados comumente na preparação de medicamentos.

De forma análoga, a composição química agrícola pode incluir apenas o composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada junto com o composto triturador moído ou, mais preferivelmente, os compostos  
15 biologicamente ativos na forma nanoparticulada e o composto triturador moído podem ser combinados com um ou mais carreadores, bem como quaisquer excipientes desejados ou outros agentes similares usados comumente na preparação de composições químicas agrícolas.

Em uma forma específica da invenção, o composto triturador é  
20 apropriado para uso em um medicamento e também separável do composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada por métodos não-dependentes do tamanho de partícula. Tais compostos trituradores estão descritos na descrição detalhada da invenção que se segue. Tais compostos trituradores são altamente vantajosos pelo fato de que eles produzem uma flexibilidade  
25 significativa no grau até o qual o composto triturador pode ser incorporado com o composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada em um medicamento.

Em um aspecto, a invenção fornece formulações inusitadas de raloxifeno. O raloxifeno é [6-hidróxi-2-(4-hidróxi-fenil)benzol[b]tíen-3-il][4-[2-(1-  
30 piperidinil)-etóxi]-fenil-, e é conhecido também como 6-hidróxi-2-(4-hidrofenil)-3-[4-(2-piperidino-etóxi)-benzoil]benzo-[b]-tíofeno. Outros nomes de raloxifeno

podem ser encontrados na literatura. A fórmula estrutural do raloxifeno está ilustrada abaixo:



5 Esta invenção fornece raloxifeno, ou um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável, na forma particulada, tendo um tamanho médio de partícula entre cerca de 10 nm e cerca de 500 nm.

A invenção fornece ainda métodos para produzir o dito raloxifeno particulado, e seus sais ou solvatos farmacologicamente aceitáveis.

10 A invenção fornece também composições farmacêuticas que compreendem ou são formuladas usando o dito raloxifeno particulado, ou seus sais ou solvatos farmacologicamente aceitáveis.

A presente invenção fornece ainda o uso do dito raloxifeno particulado, ou seus sais ou solvatos farmacologicamente aceitáveis, na fabricação de uma composição farmacêutica para aliviar patologias humanas, incluindo osteoporose, redução de lipídeos séricos, e inibição de endometriose, fibrose uterina, e câncer de mama.

15 A presente invenção fornece ainda o uso de tais composições que compreendem ou são formuladas usando o dito raloxifeno, ou seus sais ou solvatos farmacologicamente aceitáveis, para aliviar patologias humanas, incluindo osteoporose, redução de lipídeos séricos, e inibição de endometriose, fibrose uterina, e câncer de mama.

Em um aspecto, então, a invenção fornece um método para produzir uma composição que compreende nanopartículas de um composto biologicamente ativo, sendo que o método compreende a etapa de:

25 moer a seco um composto sólido biologicamente ativo e um composto triturador móvel em um moinho que compreende uma pluralidade de corpos de

moedores, por um período de tempo suficiente para produzir uma dispersão sólida que compreende nanopartículas do composto biologicamente ativo dispersado em um composto triturador pelo menos parcialmente moído. Um carreador farmacologicamente aceitável pode ser também combinado com essa  
5 composição, para produzir uma composição farmacêutica, ou um medicamento.

Em outro aspecto, as nanopartículas têm um tamanho médio menor do que 1.000 nm, menor do que 500 nm, menor do que 350 nm, menor do que 200 nm, menor do que 100 nm, menor do que 75 nm, menor do que 50  
10 nm, ou menor do que 40 nm. O tamanho de partícula de pelo menos 50%, ou 75%, das nanopartículas pode ficar dentro da faixa de tamanho médio.

O período de tempo da operação de moagem é, de preferência entre 5 minutos e 8 horas, mais preferivelmente entre 5 minutos e 2 horas, ainda mais preferivelmente, entre 5 minutos e 4 horas, de preferência entre 5 e  
15 45 minutos, mais preferivelmente entre 5 e 30 minutos, e com a maior preferência, entre 10 e 25 minutos.

Em outro aspecto desta invenção, o meio de moagem é selecionado no grupo que consiste em cerâmicas, vidros, polímeros, ferromagnéticos, e metais, tais como esferas de aço, que podem ter um  
20 diâmetro entre 1 e 20 mm, de preferência entre 2 e 15 mm, mais preferivelmente entre 3 e 10 mm.

O método da invenção é apropriado para moer compostos biologicamente ativos, tais como produtos biológicos, aminoácidos, proteínas, peptídeos, nucleotídeos, ácidos nucleicos, e seus análogos e homólogos e  
25 derivados de primeira ordem. Muitos fármacos são suscetíveis aos métodos da invenção, incluindo, porém sem limitações, diclofenaco, olanzapina, sildenafil, raloxifeno, e outros.

Em outro aspecto, o método compreende ainda a etapa de remover pelo menos uma parte do composto triturador pelo menos  
30 parcialmente moído.

A invenção fornece também uma composição nanoparticulada que compreende nanopartículas de um composto biologicamente ativo,

formadas pelo processo de moagem a seco de um composto sólido biologicamente ativo e um composto triturador moível, em um moinho que compreende uma pluralidade de corpos moedores, por um período de tempo suficiente para produzir uma dispersão sólida que compreende nanopartículas do composto biologicamente ativo dispersadas no composto triturador pelo menos parcialmente moído. Tais composições nanoparticuladas podem ter as mesmas faixas de tamanho de partícula que as supramencionadas. Similarmente, o processo pode compreender ainda remover pelo menos uma parte do composto triturador pelo menos parcialmente moído.

5

10

Em outro aspecto, a invenção fornece um método para tratar um ser humano que necessita de tal tratamento, compreendendo a etapa de administrar a esse ser humano uma quantidade farmacologicamente eficaz de uma composição nanoparticulada, uma composição farmacêutica, ou um medicamento como descrito acima.

15

Outros aspectos e vantagens da invenção ficarão evidentes para os versados nessas técnicas a partir de uma revisão da descrição que se segue.

#### BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

20

A Figura 1 ilustra que com uma porcentagem volumétrica crescente do diclofenaco ácido no composto triturador NaCl, a área superficial das nanopartículas de diclofenaco aumenta (nanopartículas depois da remoção do composto triturador por lavagem);

25

30

A Figura 2 ilustra nanopartículas de diclofenaco ácido obtidas por moagem a seco de diclofenaco ácido a 15% em volume em meio de trituração de NaCl, e separadas do meio de trituração por lavagem com solução de HCl 0,01 M e CTAB 1 mM. Partículas maiores, como pode ser observado na distribuição da intensidade em (b), foram amplamente removidas por centrifugação por 1 min a 3.000 g para atingir uma distribuição estreita do tamanho de partícula de  $160 \pm 30$  nm, que é uma média numérica ponderal 100% (a). A quantidade de nanopartículas depois da remoção de agregados ou partículas maiores por centrifugação na dispersão ou solução é maior do

que 80% em peso, determinada pela distribuição da intensidade do tamanho ponderal (a);

5 A Figura 3 compreende imagens SEM de olanzapina moída com composto triturador NaCl por 180 minutos, ilustrando (a) morfologia dos aglomerados da mistura de olanzapina/composto triturador em ampliação de 10.000, e (b) morfologia de nanopartículas da mistura de olanzapina/composto triturador em ampliação de 100.000;

10 A Figura 4 compreende imagens de alta resolução de SEM e TEM de nanopartículas de diclofenaco ácido lavado de 5, 10, 15, 30 e 50% em peso da razão de diclofenaco ácido para composto triturador;

A Figura 5 é uma imagem TEM de diclofenaco ácido moído com  $\text{NH}_4\text{Cl}$  e lavado com HCl 0,1 M e CTAB 1 mM, e secado em uma grade de TEM;

15 A Figura 6 plota fluxo térmico contra temperatura para diclofenaco ácido moído a seco com composto triturador  $\text{NH}_4\text{Cl}$  com o pico a 177 °C, ilustrando a presença de diclofenaco ácido e o pico a 194 °C devendo-se ao composto triturador  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ;

20 A Figura 7 ilustra o efeito de aumentar o tempo de moagem de diclofenaco ácido com composto triturador NaCl(15 % em volume), ilustrando que o ponto de fusão se desloca para temperaturas mais baixas, possivelmente devido a um decréscimo do diâmetro das partículas de diclofenaco ácido;

25 A Figura 8 é uma comparação dos perfis de dissolução do cloridrato de raloxifeno particulado de uma modalidade da invenção e cloridrato de raloxifeno existente no mercado em fluido gástrico simulado e em fluido intestinal simulado;

As Figuras 9a até 9d são micrografias eletrônicas de varredura, comparando cloridrato de raloxifeno particulado de uma modalidade da invenção e cloridrato de raloxifeno existente no mercado;

30 A Figura 10 ilustra uma distribuição de tamanho de cloridrato de raloxifeno particulado de uma modalidade da invenção, determinada por varredura luminosa dinâmica (DLS);

A Figura 11 compara pontos de fusão de cloridrato de raloxifeno particulado de uma modalidade da invenção e cloridrato de raloxifeno existente no mercado;

5 A Figura 12 compara espectros de XRD do cloridrato de raloxifeno particulado de uma modalidade da invenção e cloridrato de raloxifeno existente no mercado;

A Figura 13 é um espectro de  $^1\text{H-NMR}$  de solução de cloridrato de raloxifeno particulado de uma modalidade da invenção;

10 A Figura 14 compara os espectros de FT-IR do cloridrato de raloxifeno particulado de uma modalidade da invenção com cloridrato de raloxifeno existente no mercado;

A Figura 15 compara espectros de XRD de cloridrato de raloxifeno em vários estágios do processamento de acordo com um método da presente invenção;

15 A Figura 16 é uma micrografia eletrônica de varredura do cloridrato de raloxifeno particulado de acordo com uma modalidade da invenção;

A Figura 17 compara espectros de FT-IR de cloridrato de raloxifeno em vários estágios do processamento de acordo com uma modalidade do método da presente invenção;

20 A Figura 18 é uma micrografia eletrônica de varredura de raloxifeno (base livre) obtido (a e b) e depois do processamento por moagem com cloreto de sódio (c e d);

25 A Figura 19 ilustra as estruturas de tensoativos iônicos utilizados em algumas modalidades do método da invenção;

A Figura 20 é uma micrografia eletrônica de varredura de raloxifeno (base livre) particulado de acordo com uma modalidade da invenção;

30 A Figura 21 compara espectros de XRD de raloxifeno (base livre) em vários estágios do processamento de acordo com um método da presente invenção;

A Figura 22 compara espectros de FT-IR de cloridrato de raloxifeno em vários estágios do processamento de acordo com uma modalidade do método da presente invenção;

5 A Figura 23 fornece dados de concentração versus tempo para experimentos animais comparando cloridrato de raloxifeno particulado de uma modalidade da invenção e cloridrato de raloxifeno existente no mercado;

A Figure 24 fornece os dados da Figura 16 na forma gráfica e tabular;

10 A Figura 25 fornece dados da farmacocinética média na forma tabular; e

A Figura 26 fornece uma comparação adicional dos resultados de  $C_{max}$  e  $AUC_{0-t}$ .

15 A Figura 27 compreende imagens SEM de alta resolução, ilustrando fenofibrato particulado lavado produzido por moagem em um moinho de atrito por 30, 45 e 60 minutos;

A Figura 28 compreende uma micrografia SEM de alta resolução de HCl de raloxifeno em um composto triturador de lactose;

20 A Figura 29 compara a dissolução *in vitro* de HCl de raloxifeno API com raloxifeno moído com cloreto de sódio e lactose como composto triturador e sem remoção do composto triturador; e

A Figura 30 compreende micrografias SEM ilustrando que a base livre de olanzapina pode ser triturada com lactose para dar um pó fino com alguns aglomerados maiores (Figura 30a) e partículas muito finas de cerca de 50-100 nm (Figura 30b).

## 25 DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

### Geral

Os versados nessas técnicas devem avaliar que a invenção aqui descrita é suscetível a variações diferentes daquelas especificamente descritas. Deve-se entender que a invenção inclui todas essas variações e  
30 modificações. A invenção inclui também todas etapas, características, composições, e compostos referidos ou indicados no relatório descritivo,

individualmente ou coletivamente e quaisquer e todas combinações de quaisquer duas ou mais das etapas ou características.

5 A presente invenção não está limitada em seu âmbito pelas modalidades específicas aqui descritas, que são intencionadas para o único propósito de exemplificação. Produtos, composições e métodos funcionalmente equivalentes estão claramente dentro do âmbito da invenção aqui descrita.

10 A invenção aqui descrita pode incluir uma ou mais faixas de valores (por exemplo, tamanho, concentração, etc.). Uma faixa de valores deve ser entendida como incluindo todos valores dentro da faixa, incluindo os valores que definem a faixa, e os valores adjacentes à faixa que levam a um resultado igual ou substancialmente igual aos valores imediatamente adjacentes àquele valor que define o limite da faixa.

15 Os teores de todas publicações (incluindo patentes, pedidos de patente, artigos de periódicos, manuais de laboratório, livros, ou outros documentos) aqui citadas são aqui incorporadas como referência. A inclusão delas não constitui uma admissão que qualquer uma das referências constitui técnica anterior ou parte do conhecimento geral comum daqueles que trabalham no campo técnico ao qual esta invenção pertence.

20 Neste relatório descritivo inteiro, a menos que o contexto requeira de forma diferente, a palavra "compreender" ou variações, tais como "compreende" ou "compreendendo" deve ser entendida como inferindo a inclusão de um número inteiro, ou grupo de números inteiros enunciados, mas não a exclusão de quaisquer outros números inteiros ou grupo de números  
25 inteiros. Deve-se assinalar também que neste relatório descritivo, e particularmente nas reivindicações e/ou parágrafos, os termos tais como "compreender", "compreendido", "compreende" e similares podem ter o significado atribuído a eles na lei de patentes dos Estados Unidos; por exemplo, eles podem significar "inclui", "incluído", "incluindo", e similares.

30 O termo "quantidade terapeuticamente eficaz", como aqui utilizado, com relação a métodos de tratamento e particularmente dosagem de fármacos, deve significar a dosagem que proporciona a resposta farmacológica

específica para a qual o fármaco é administrado em um número significativo de indivíduos que necessitam desse tratamento. Deve-se enfatizar que a “quantidade terapeuticamente eficaz,” administrada a um indivíduo específico em um caso específico, nem sempre será eficaz para tratar as doenças aqui descritas, muito embora tal dosagem seja julgada uma “quantidade terapeuticamente eficaz” pelos versados nessas técnicas. Deve-se entender ainda que as dosagens de fármacos, em casos específicos, são medidas como dosagens orais, ou fazendo referência aos níveis dos fármacos medidos no sangue.

10 O termo "inibir" é definido como incluindo seu significado genericamente aceito que inclui impedir, prevenir, restringir, e baixar, interromper, ou reverter a progressão ou gravidade, e essa ação sobre um sintoma resultante. Assim sendo, a presente invenção inclui a administração médica terapêutica e profilática, conforme apropriado.

15 O termo "tamanho médio de partícula" é definido como o diâmetro esférico equivalente, determinado por dispersão por difração da luz do *laser*.

Devido ao fato de que as partículas no estado bruto, bem como depois de moagem ou outras técnicas de redução do tamanho de partícula, têm um formato irregular, é necessário caracterizá-las não pela medição de um tamanho real, tal como espessura ou comprimento, mas pela medição de uma propriedade das partículas que está relacionada à propriedade da amostra possuída por uma partícula esférica teórica. As partículas recebem assim um "diâmetro esférico equivalente".

25 Os valores encontrados caracterizando um número grande de partículas "desconhecidas" podem ser plotados como freqüência versus diâmetro, ou em outros métodos, como peso versus diâmetro, adotando usualmente valores percentuais subdimensionados para freqüência ou peso. Isto dá uma curva característica que representa a distribuição do tamanho da amostra, isto é, a curva de distribuição percentual cumulativa subdimensionada. Os valores disso podem ser lidos diretamente ou plotados em papel de probabilidade logarítmica para dar uma linha reta apropriada. O

diâmetro médio volumétrico esférico equivalente é o valor de 50% subdimensionado.

Os métodos para determinar tamanhos de partículas são conhecidos nessas técnicas, e o método pelo qual os tamanhos das partículas do cloridrato de raloxifeno da presente invenção são medidos está aqui descrito. Entretanto, outros métodos podem ser empregados: vide, por exemplo, os métodos descritos na patente nº US 4.605.517 (expedida para Riley *et al.*).

Como aqui utilizado, o termo "tamanho de partícula" refere-se a um tamanho de partícula numérico médio, medido por técnicas de medição de tamanho de partícula convencionais bem conhecidas pelos versados nessas técnicas, tais como fracionamento de fluxo do campo de sedimentação, espectroscopia por correlação de fótons, ou centrifugação em disco. O termo "tamanho médio de partícula efetivo menor do que cerca de 400 nm" significa que pelos menos 90% das partículas têm um tamanho numérico médio de partícula menor do que cerca de 400 nm, medido pelas técnicas assinaladas acima.

Como aqui utilizado, o termo "diâmetro médio efetivo das partículas" significa o diâmetro médio do menor furo circular que uma partícula consegue atravessar livremente. Por exemplo, o diâmetro médio efetivo das partículas de uma partícula esférica corresponde ao diâmetro médio de partícula, e o diâmetro médio de partícula efetivo de uma partícula elipsoidal corresponde ao comprimento médio do menor eixo geométrico mais longo.

Neste relatório descritivo inteiro, a menos que o contexto requeira de forma diferente, o termo "solvato" é utilizado para descrever um agregado que compreende uma ou mais moléculas do soluto, tal como raloxifeno, com uma ou mais moléculas de solvente.

Neste relatório descritivo inteiro, a menos que o contexto requeira de forma diferente, o termo "sal farmacologicamente aceitável" refere-se a sais de adição de ácido ou base, que são reconhecidamente atóxicos e são usados comumente na literatura farmacêutica. Os sais farmacologicamente aceitáveis têm genericamente maior característica de solubilidade em comparação com o

composto a partir do qual eles são derivados, e assim sendo, são mais freqüentemente suscetíveis à formulação como líquidos ou emulsões. Os compostos usados nos métodos desta invenção formam principalmente sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis com uma ampla série de ácidos orgânicos e inorgânicos, e incluem os sais fisiologicamente aceitáveis que são usados freqüentemente na química farmacêutica. Tais sais também fazem parte desta invenção.

Os sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis são formados tipicamente reagindo raloxifeno com uma quantidade equimolar ou em excesso de ácido. Os reactantes são combinados genericamente em um solvente mútuo, tal como etóxi-etano ou acetato de etila. O sal normalmente precipita para fora da solução dentro de cerca de uma hora a 10 dias e pode ser isolado por filtração, ou o solvente pode ser separado por meios convencionais.

Neste relatório descritivo inteiro, a menos que o contexto requiera de forma diferente, a expressão “moer a seco” ou variações, tal como “moagem a seco”, deve ser entendida como se referindo à moagem na ausência pelo menos substancial de líquidos. Caso líquidos estejam presentes, eles estão presentes em quantidades tais que o conteúdo do moinho retenha as características de uma pasta ou, de preferência, um pó seco.

O termo “fluível” significa um pó que tem características físicas que o tornam apropriado para um processo de fabricação automático ou semi-automático, por exemplo, como seria usado para a fabricação de composições e formulações farmacêuticas.

Outras definições para os termos selecionados aqui utilizados podem ser encontradas na descrição detalhada da invenção e se aplicam ao relatório descritivo inteiro. A menos que diferentemente definido, todos os outros termos científicos e técnicos aqui utilizados têm o significado comumente entendido pelos versados nas técnicas às quais a invenção pertence.

Neste relatório descritivo inteiro, a menos que o contexto requiera de forma diferente, o termo “forma nanoparticulada” inclui composições de

nanopartículas, onde a composição compreende pelo menos nanopartículas que têm um tamanho médio de partícula menor do que 1.000 nm.

5 O termo “convencional” no contexto da forma de compostos biologicamente ativos, agentes ou fármacos refere-se a composições não-nanoparticuladas. Os agentes ativos não-nanoparticulados têm um tamanho médio efetivo de partícula maior do que cerca de 2 microns, significando que pelo menos 50% das partículas do agente ativo têm um tamanho maior do que cerca de 2 microns.

10 Uma “solução sólida” consiste em apenas uma fase, independentemente do número de diferentes componentes presentes. Uma solução sólida pode ser classificada como contínua, descontínua, substituinte, intersticial ou amorfa. As soluções sólidas típicas têm uma estrutura cristalina, na qual as moléculas do soluto pode ser substitutas de moléculas do solvente na treliça cristalina ou encaixarem dentro dos interstícios entre as moléculas do  
15 solvente. As soluções sólidas cristalinas intersticiais ocorrem quando as moléculas dissolvidas ocupam os espaços intersticiais entre as moléculas do solvente na treliça cristalina. As soluções sólidas amorfas ocorrem quando as moléculas do soluto estão dispersadas de forma molecular, mas irregularmente dentro do solvente amorfo.

20 O termo “dispersão sólida” significa genericamente um sistema no estado sólido que compreende pelo menos dois componentes, onde um componente está dispersado mais ou menos uniformemente no outro componente ou componentes inteiros.

25 Outras definições para os termos selecionados aqui utilizados podem ser encontradas na descrição detalhada da invenção e se aplicam ao relatório descritivo inteiro. A menos que diferentemente definido, todos os outros termos científicos e técnicos aqui utilizados têm o significado comumente entendido pelos versados nas técnicas às quais a invenção pertence.

### Específicas

Em uma modalidade, a presente invenção refere-se a um método para produzir a preparação de um composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada, sendo que o método compreende a etapa de:

5 moer a seco uma mistura de um composto sólido biologicamente ativo e um composto triturador móvel, em um moinho que compreende uma pluralidade de corpos moedores, para produzir uma dispersão ou solução sólida que compreende o composto biologicamente ativo nanoparticulado dispersado em um composto triturador pelo menos parcialmente moído.

10 A dispersão ou solução sólida pode ser então separada dos corpos moedores e removida do moinho.

Em um aspecto, o composto triturador é separado da dispersão ou solução. Em um aspecto, quando o composto triturador não está completamente moído, o composto triturador não-moído é separado do  
15 composto biologicamente ativo nanoparticulado. Em outro aspecto, pelo menos uma parte do composto triturador moído é separada do composto biologicamente ativo nanoparticulado.

Os compostos moedores são essencialmente resistentes à fratura e erosão no processo de moagem a seco. A quantidade do composto triturador  
20 em relação à quantidade do composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada, e o grau de moagem do composto triturador, são suficientes para inibir a reaglomeração do composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada.

O composto triturador não é nem quimicamente nem  
25 mecanicamente reativo com o composto farmacêutico sob as condições presentes no processo da invenção.

A presente invenção refere-se também a compostos biologicamente ativos na forma nanoparticulada produzidos pelos ditos métodos, medicamentos produzidos usando os ditos compostos  
30 biologicamente ativos na forma nanoparticulada e métodos de tratamento de um animal, incluindo o Homem, usando uma quantidade terapeuticamente

eficaz dos ditos compostos biologicamente ativos administrados por meio dos ditos medicamentos.

#### Composto Triturador

5 Como assinalado acima, o método da presente invenção requer que o composto triturador seja moído com o composto farmacêutico; isto é, o composto triturador degradará fisicamente sob as condições de moagem a seco da invenção, para facilitar a formação e retenção do composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada. O grau preciso de degradação necessário dependerá de certas propriedades do composto triturador e do  
10 composto biologicamente ativo (por exemplo, quaisquer efeitos de distribuição ou superficiais que fazem com que o composto triturador tenha uma afinidade maior ou menor pelo composto biologicamente ativo), a razão do composto biologicamente ativo para o composto triturador, e do tamanho de partícula e distribuição do tamanho de partícula das nanopartículas que compreendem o  
15 composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada.

Em uma modalidade da invenção, o composto triturador moído tem um tamanho de partícula comparável ao composto biologicamente ativo nanoparticulado.

As propriedades físicas do composto triturador, necessárias para  
20 atingir a degradação requerida, são dependentes das condições precisas da moagem. Por exemplo, um composto triturador mais duro pode degradar até um grau suficiente proporcionado sob condições de moagem a seco mais vigorosas.

As propriedades físicas do composto triturador relevantes para o  
25 grau em que o agente degradará sob as condições de moagem a seco incluem dureza, friabilidade, medidas por indícios tais como fratura, rigidez e índice de fragilidade.

Uma dureza baixa (tipicamente, uma dureza Mohs menor do que  
7) do composto biologicamente ativo é desejável para assegurar fratura das  
30 partículas durante o processamento, de tal modo que microestruturas nanocompósitas se desenvolvam durante a moagem.

De preferência, o composto triturador tem baixa abrasividade. A baixa abrasividade é desejável para minimizar a contaminação da dispersão ou solução do composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada no composto triturador pelos corpos moedores e/ou na câmara de moagem do moinho de meios. Uma indicação indireta da abrasividade pode ser obtida medindo o nível de contaminantes baseados no moinho.

De preferência, o composto triturador tem uma baixa tendência de aglomerar durante a moagem a seco. Embora seja difícil quantificar objetivamente a tendência de aglomerar durante a moagem, é possível obter uma medida subjetiva observando o nível de “formação de torta” do composto triturador sobre os corpos moedores e a câmara de moagem do moinho de meios à medida que a moagem a seco progride.

O composto triturador pode ser um composto inorgânico ou orgânico. Em uma modalidade, o composto triturador é selecionado entre os seguintes: sulfato ácido de sódio, carbonato ácido de sódio, hidróxido de sódio, ou ácido succínico; ácidos orgânicos cristalinos, por exemplo (porém sem limitações), ácido fumárico, ácido maléico, ácido tartárico, ácido cítrico; alternativamente, sais de amônio (ou sais de aminas voláteis), por exemplo (porém sem limitações), cloreto de amônio, cloridrato de metil-amina, brometo de amônio; hidróxidos cristalinos, bicarbonatos, bicarbonatos de metais alcalinos farmacologicamente aceitáveis, tais como, porém sem limitações, sódio, potássio, lítio, cálcio e bário, sulfato de sódio, cloreto de sódio, matabissulfito de sódio, tiosulfato de sódio, cloreto de amônio, sal de Glauber, carbonato de amônio, bissulfato de sódio, sulfato de magnésio, alume de potassa, cloreto de potássio, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, bicarbonato de potássio.

Em uma modalidade preferida, o composto triturador é um composto considerado GRAS (genericamente tido como seguro) pelos versados nas técnicas farmacêuticas.

### 30 Quantidade Relativa do Composto Triturador

A quantidade do composto triturador em relação à quantidade do composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada e o grau de

degradação do composto triturador, determinam se a reaglomeração do composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada é pelo menos inibida.

Além disso, o grau de degradação do composto triturador sob as condições de moagem a seco da invenção pode afetar a quantidade do composto triturador, necessária para produzir o composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada, de tal forma que os compostos trituradores que degradam até um grau maior sejam necessários em quantidades relativas menores.

Por exemplo, pode ser possível que a fração volumétrica das nanopartículas que compreendem o composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada seja maior do que o limite de percolação teórico, a qual, para dispersões aleatórias tridimensionais de partículas esféricas, é de cerca de 15% em volume. Em uma forma preferida da invenção, a fração volumétrica das nanopartículas que compreendem o composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada é menor do que 25% em volume. Mais preferivelmente, a fração volumétrica das nanopartículas que compreendem o composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada é menor do que cerca de 20% em volume. Em uma forma altamente preferida da invenção, a fração volumétrica das nanopartículas que compreendem o composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada é menor do que cerca de 15% em volume.

### Corpos Moedores

No método da presente invenção, os corpos moedores são, de preferência, quimicamente inertes e rígidos. O termo "quimicamente inerte", como aqui utilizado, significa que os corpos moedores não reagem quimicamente com o composto biologicamente ativo ou com o composto triturador.

Como descrito acima, os corpos moedores são essencialmente resistentes à fratura e erosão no processo de moagem.

Os corpos moedores são desejavelmente fornecidos na forma de corpos que podem ter uma série de formatos lisos regulares, superfícies planas ou curvadas, e sem bordas agudas ou elevadas. Por exemplo, os corpos moedores apropriados podem estar na forma de corpos que têm formatos

elipsoidais, ovóides, esféricos ou cilíndricos retos. De preferência, os corpos moedores são fornecidos na forma de uma ou mais pérolas, bolas, esferas, bastões, cilindros retos, cilindros, ou cilindros retos com extremidades radiais (isto é, cilindros retos que têm bases hemisféricas com o mesmo raio que o cilindro).

Dependendo da natureza do substrato do composto biologicamente ativo e do composto triturador, os corpos de meios moedores têm desejavelmente um diâmetro médio efetivo de partícula (isto é, "tamanho de partícula") entre cerca de 0,1 e 30 mm, mais preferivelmente entre cerca de 1 e cerca de 15 mm, ainda mais preferivelmente, entre cerca de 3 e 10 mm.

Os corpos moedores podem compreender vários materiais tais como cerâmica, vidro, metal ou composições poliméricas, em uma forma particulada. Os corpos moedores metálicos apropriados são tipicamente esféricos e têm genericamente uma boa dureza (isto é, RHC 60-70), redondeza, alta resistência ao desgaste, e distribuição estreita de tamanho, e podem incluir, por exemplo, esferas fabricadas a partir de aço-cromo tipo 52100, aço inoxidável tipo 316 ou 440C ou aço-carbono com alto teor de carbono tipo 1065I.

Os materiais cerâmicos preferidos podem ser escolhidos, por exemplo, entre uma ampla série de cerâmicas desejavelmente com dureza suficiente e resistência à fratura, para permitir que eles evitem ser lascados ou esmagados durante a moagem e tenham também densidade suficientemente alta. As densidades apropriadas para os meios de moagem podem ficar na faixa entre cerca de 1 e 15 g/cm<sup>3</sup>. Os materiais cerâmicos preferidos podem ser selecionados entre esteatita, óxido de alumínio, óxido de zircônio, zircônia-sílica, óxido de zircônio estabilizado com itria, óxido de zircônio estabilizado com magnésia, nitreto de silício, carbureto de silício, carbureto de tungstênio estabilizado com cobalto, e similares, bem como misturas deles.

Os meios moedores de vidro preferidos são esféricos (por exemplo, pérolas), têm uma distribuição de tamanho estreita, são duráveis, e incluem, por exemplo, vidro de cal sodada isento de chumbo e vidro de borossilicato. Os meios moedores poliméricos são, de preferência,

substancialmente esféricos e podem ser selecionados entre uma ampla série de resinas poliméricas com dureza e friabilidade suficientes para permitir que eles evitem ser lascados ou esmagados durante a moagem, resistentes à abrasão, para minimizar o atrito resultante na contaminação do produto, e livres de impurezas tais como metais, solventes, e monômeros residuais.

As resinas poliméricas preferidas podem ser selecionadas, por exemplo, entre poliestirenos reticulados, tais como poliestireno reticulado com divinil-benzeno, copolímeros de estireno, poliacrilatos tais como poli(metacrilato de metila), policarbonatos, poliacetais, polímeros e copolímeros de cloreto de vinila, poliuretanas, poliamidas, polietilenos de alta densidade, polipropilenos, e similares. O uso de meios moedores poliméricos para moer materiais até um tamanho de partícula muito pequeno (em oposição à síntese mecanoquímica) está descrito, por exemplo, nas patentes nºs US 5.478.705 e 5.500.331. As resinas poliméricas podem ter tipicamente densidades na faixa entre cerca de 0,8 e 3,0 g/cm<sup>3</sup>. Resinas poliméricas com densidades mais altas são preferidas. Alternativamente, os meios moedores podem ser partículas compósitas que compreendem partículas com núcleo denso, que têm uma resina polimérica aderida a eles. As partículas com núcleo podem ser selecionadas entre materiais reconhecidamente úteis como meios moedores, como por exemplo, vidro, alumina, zircônia sílica, óxido de zircônio, aço inoxidável, e similares. Os materiais com núcleo preferidos têm densidades maiores do que cerca de 2,5 g/cm<sup>3</sup>.

Em uma modalidade da invenção, os meios moedores são formados a partir de um material ferromagnético, facilitando desta forma a remoção de contaminantes oriundos do desgaste dos meios moedores pelo uso de técnicas de separação magnética.

Cada tipo de corpo moedor tem suas próprias vantagens. Por exemplo, os metais têm as densidades mais altas, que aumentam a eficiência da moagem devido à maior energia de impacto. Os custos dos metais ficam na faixa entre baixo a alto, mas a contaminação do produto final por metais pode ser um problema. Os vidros são vantajosos do ponto de vista de baixo custo e disponibilidade de tamanhos pequenos das pérolas tão pequenos quanto 0,004

mm. Entretanto, a densidade dos vidros é menor do que a de outros meios e um tempo de moagem significativamente mais longo é necessário. Finalmente, as cerâmicas são vantajosas do ponto de vista de baixo desgaste e contaminação, facilidade de limpeza, e alta dureza.

## 5 Moagem a Seco

No processo de moagem a seco da presente invenção, o substrato de composto biologicamente ativo e composto triturador, na forma de cristais, pós, ou similares, são combinados em proporções apropriadas com a pluralidade de corpos moedores em uma câmara de moagem que é mecanicamente agitada (isto é, com ou sem agitação) por um período de tempo predeterminado em uma intensidade de agitação predeterminada. Tipicamente, um aparelho moedor é usado para conferir movimento aos corpos moedores pela aplicação externa de agitação, com o que vários movimentos translacionais, rotacionais ou de inversão ou combinações deles são aplicados à câmara de moagem e seu conteúdo, ou pela aplicação interna de agitação através de um eixo mecânico rotativo que termina em uma lâmina, propulsor, hélice ou pá, ou por uma combinação dessas ações.

Durante a moagem, o movimento conferido aos corpos moedores pode resultar na aplicação de forças de cisalhamento, bem como múltiplos impactos ou colisões que têm intensidade significativa entre os corpos moedores e as partículas dos pós reagentes. A natureza e intensidade das forças aplicadas pelos corpos moedores ao composto biologicamente ativo e ao composto triturador são influenciadas por uma ampla série de parâmetros de processamento, incluindo: o tipo de aparelho moedor; a intensidade das forças geradas, os aspectos cinemáticos do processo; o tamanho, densidade, formato, e composição dos corpos moedores; a razão ponderal da mistura do composto biologicamente ativo e do composto triturador para os corpos moedores; a duração da moagem; as propriedades físicas do composto biologicamente ativo e também do composto triturador; a atmosfera presente durante a ativação; e outros fatores.

Vantajosamente, o moinho de meios é capaz de aplicar repetida ou continuamente forças mecânicas compressivas e tensão de cisalhamento

ao substrato de composto biologicamente ativo e ao composto triturador. Os moinhos de meios apropriados incluem, porém sem limitações os seguintes: moinho de esferas de alta energia, moinho de areia, moinho de glóbulos ou pérolas, moinho de cestas, moinho planetário, moinho de esferas com ação vibratória, 5 batedor/misturador multiaxial, moinho de esferas agitadas, moinho de meios pequenos horizontais, moinho pulverizador com múltiplos anéis, e similares, incluindo meios moedores pequenos. O aparelho moedor pode conter também um ou mais eixos mecânicos rotativos.

Em uma forma preferida da invenção, a moagem a seco é 10 efetuada por um moinho de esferas. No restante inteiro deste relatório descritivo, far-se-á referência à moagem a seco sendo conduzida por meio de um moinho de esferas. Os exemplos deste tipo de moinho são moinhos de atrito, moinhos de natação, moinhos de torres, moinhos planetários, moinhos vibradores e moinhos de esferas do tipo dependente da gravidade. Deve-se 15 avaliar que a moagem a seco de acordo com o método da invenção pode ser realizada também por qualquer meio apropriado diferente da moagem com esferas. Por exemplo, a moagem a seco pode ser realizada também usando moinhos a jato, moinhos de bastões, moinhos de rolos ou moinhos esmagadores.

#### 20 Composto Biologicamente Ativo

O composto biologicamente ativo inclui compostos 25 terapêuticamente ativos, incluindo compostos para uso veterinário e humano, e compostos agrícolas tais como pesticidas, herbicidas e fungicidas, agentes germinadores, e similares.

Em uma forma preferida da invenção, o composto biologicamente 25 ativo é um composto orgânico. Em uma forma altamente preferida da invenção, o composto biologicamente ativo é um composto orgânico terapêuticamente eficaz para uso veterinário ou humano. Em uma forma altamente preferida da invenção, o composto biologicamente ativo é um 30 composto orgânico terapêuticamente eficaz para uso humano.

O substrato do composto biologicamente ativo é normalmente um composto para o qual os versados nessas técnicas desejam melhores

propriedades, que advêm de tamanhos de partículas menores. O substrato de composto biologicamente ativo pode ser um agente ou fármaco ativo convencional, embora o processo da invenção possa ser empregado em formulações ou agentes que já tiveram seu tamanho de partícula reduzido em  
5 comparação com sua forma convencional.

Os compostos biologicamente ativos apropriados para uso na invenção incluem produtos biológicos, aminoácidos, proteínas, peptídeos, nucleotídeos, ácidos nucléicos, e seus análogos, homólogos e derivados de primeira ordem. O composto biologicamente ativo pode ser selecionado entre uma série de  
10 classes conhecidas de fármacos, incluindo, porém sem limitações: fármacos contra obesidade, estimulantes do sistema nervoso central, carotenóides, corticosteróides, inibidores de elastase, antifúngicos, terapias de oncologia, antieméticos, analgésicos, agentes cardiovasculares, agentes antiinflamatórios, tais como NSAIDs e inibidores de COX-2, anti-helmínticos, agentes  
15 antiarrítmicos, antibióticos (incluindo penicilinas), anticoagulantes, antidepressivos, agentes antidiabéticos, antiepilépticos, anti-histamínicos, agentes anti-hipertensivos, agentes antimuscarínicos, agentes antimicobacterianos, agentes antineoplásicos, imunossuppressores, agentes antitireóideos, agentes antivirais, ansiolíticos, sedativos (hipnóticos e  
20 neurolépticos), adstringentes, agentes bloqueadores de receptores alfa-adrenérgicos, agentes bloqueadores de receptores beta-adrenérgicos, produtos de sangue e substitutos, agentes inotrópicos cardíacos, meios de contraste, antitussígenos (expectorantes e mucolíticos), agentes diagnósticos, agentes para reproduções de imagens diagnósticas, diuréticos, dopaminérgicos  
25 (agentes antiparkinsonianos), hemostáticos, agentes imunológicos, agentes reguladores de lipídeos, relaxantes musculares, parassimpatomiméticos, calcitonina paratireóidea, e bifosfonatos, prostaglandinas, radifarmacêuticos, hormônios sexuais (incluindo esteróides), agente antialérgicos, estimulantes e anoréticos, simpatomiméticos, agentes tireóideos, vasodilatadores, e xantinas.

30 Uma descrição destas classes de agentes ativos e uma listagem de espécies dentro de cada classe podem ser encontradas em "Martindale's The Extra Pharmacopoeia", 31<sup>a</sup> Edição (The Pharmaceutical Press, London,

1996), aqui especificamente incorporado como referência. Outra fonte de agentes ativos é "Physicians Desk Reference" (60<sup>a</sup> Edição, publicada em 2005), conhecida pelos versados nessas técnicas. Os agentes ativos estão disponíveis no mercado e/ou podem ser preparados por técnicas conhecidas  
5 nessa área.

Uma lista exaustiva de fármacos para os quais os métodos da invenção são apropriados seria extensivamente longa para este relatório descritivo; entretanto, uma referência à farmacopéia genérica listada acima permitiria que os versados nessas técnicas selecionassem virtualmente  
10 qualquer fármaco ao qual o método da invenção pode ser aplicado.

Apesar da aplicabilidade genérica do método da invenção, os exemplos mais específicos de compostos biologicamente ativos incluem, porém sem limitações: haloperidol (antagonista de dopamina), cloridrato de DL-isoproterenol (agonista  $\beta$ -adrenérgico), terfenadina (agonista de H1), cloridrato  
15 de propranolol (antagonista  $\beta$ -adrenérgico), cloridrato de desipramina (antidepressivo), salmeterol (agonista adrenérgico seletivo de b2), citrato de sildenafil, tadalafil, e vardenafil. Analgésicos menores (inibidores de ciclooxigenases), ácidos fenâmicos, piroxicam, inibidores de COX-2, e naproxeno, e outros, podem todos se beneficiar de serem preparados em uma  
20 forma nanoparticulada.

Como discutido no contexto dos antecedentes da invenção, os compostos biologicamente ativos que são deficientemente solúveis em água no pH fisiológico se beneficiarão particularmente de serem preparados na forma nanoparticulada, e o método da presente invenção é aplicado de forma  
25 particularmente vantajosa a compostos que são deficientemente solúveis no pH fisiológico.

Tais compostos incluem, porém sem limitações: albendazol, sulfóxido de albendazol, alfaxalona, acetil digoxina, análogos de aciclovir, alprostadil, aminofostina, anipamil, antitrombina III, atenolol, azidotimidina,  
30 beclobrato, beclometasona, belomicina, benzocaína e derivados, betacaroteno, betaendorfina, interferon beta, bezafibrato, binovum, biperideno, bromazepam, bromocriptina, bucindolol, buflomedil, bupivacaína, bussulfan, cadralazina,

camptotesina, cantaxantina, captopril, carbamazepina, carboprost, cefalexina, cefalotina, cefamandol, cefazedona, cefturoxima, cefinenoxima, cefoperazona, cefotaxima, cefoxitin, cefsulodin, ceftizoxima, clorambucila, ácido cromoglicínico, ciclonicato, ciglitazona, clonidina, cortexolona, corticosterona, 5 cortisol, cortisona, ciclofosfamida, ciclosporina A e outras ciclosporinas, citarabina, desocriptina, desogestrel, ésteres de dexametasona, tais como acetato, dezocina, diazepam, diclofenaco, didesoxiadenosina, didesoxiinosina, digitoxina, digoxina, diidroergotamina, diidroergotoxina, diltiazem, antagonistas de dopamina, doxorrubicina, econazol, endralazina, enquefalina, enalapril, 10 epoprostenol, estradiol, estramustina, etofibrato, etoposida, fator IX, fator VIII, felbamato, fenbendazol, fenofibrato, fexofenedina, flunarizin, flurbiprofeno, 5-fluorouracila, flurazepam, fosfomicina, fosmidomicina, furosemida, galopamil, interferon gama, gentamicina, gepefrina, gliclazida, glipizida, griseofulvin, haptoglobulina, vacina de hepatite B, hidralazina, hidroclorotiazida, 15 hidrocortisona, ibuprofeno, ibuproxam, indinavir, indometacina, agentes de contraste do raios X aromáticos iodados tais como iodamida, brometo de ipratrópio, cetoconazol, cetoprofeno, cetotifeno, fumarato de cetotifeno, K-estrofantina, labetalol, vacina de *Lactobacillus*, lidocaína, lidoflazin, lisurida, maleato ácido de lisurida, lorazepam, lovastatina, ácido mefenâmico, melfalan, 20 memantina, mesulergina, metergolina, metotrexato, metil digoxina, metilprednisolona, metronidazol, metisoprenol, metipranolol, metcefamida, metolazona, metoprolol, tartarato de metoprolol, miconazol, nitrato de miconazol, minoxidil, misonidazol, molsidomina, nadolol, nafiverina, nafazatrom, naproxeno, insulinas naturais, nesapidil, nicardipina, nicorandil, 25 nifedipina, niludipin, nimodipina, nitrazepam, nitrendipina, nitrocamptotesina, 9-nitrocamptotesina, olanzapina, oxazepam, oxprenolol, oxitetraciclina, penicilinas tais como penicilina G benetamina, penicilina O, fenilbutazona, picotamida, pindolol, pipossulfan, piretanida, piribedil, piroxicam, pirprofeno, ativador de plasminogenici, prednisolona, prednisona, pregnenolona, 30 procarbacin, procaterol, progesterona, pró-insulina, propafenona, propranolol, propentofilina, propofol, propranolol, raloxifena, rifapentina, sinvastatina, insulinas semi-sintéticas, sobrerol, somastotina e seus derivados, somatropina,

estilamina, cloridrato de sulfinalol, sulfinpirazona, suloctidil, suprofen, sulproston, insulinas sintéticas, talinolol, taxol, taxotere, testosterona, propionato de testosterona, undecanoato de testosterona, tetracane HI, tiaramida HCl, tolmetina, tranilast, triquilar, tromantadina HCl, uroquinase, Valium, verapamil, vidarabina, sal sódico de fosfato de vidarabina, vinblastina, vinburina, vincamina, vincristina, vindesina, vinpocetina, vitamina A, succinato de vitamina E, e agentes de contraste de raios X. Os fármacos podem ser espécies neutras ou básicas ou ácidas, bem como sais tais como existem na presença de um tampão aquoso.

10 Além disso, alguns compostos biologicamente ativos podem ter o benefício de absorção através da pele, caso apresentados em uma formulação nanoparticulada. Tais compostos biologicamente ativos incluem, porém sem limitações, Voltaren (diclofenaco), rofecoxib, e ibuprofeno.

Convenientemente, o composto biologicamente ativo é capaz de suportar temperaturas que são típicas em moagem a seco não-resfriada, que podem exceder 80 °C. Portanto, os compostos com um ponto de fusão de cerca de 80 °C ou mais são apropriados. No caso de compostos biologicamente ativos com pontos de fusão mais baixos, a moagem de meios pode ser resfriada, permitindo desta forma que os compostos com temperaturas de fusão significativamente mais baixas sejam processados de acordo com o método da invenção. Por exemplo, uma moagem simples resfriada a água manterá temperaturas abaixo de 50 °C, ou água gelada poderia ser usada para baixar ainda mais a temperatura de moagem. Os versados nessas técnicas devem entender que um moinho de reação poderia ser projetado para operar em qualquer temperatura entre, por exemplo, -190 e 500 °C. No caso de alguns compostos biologicamente ativos, pode ser vantajoso controlar a temperatura do moinho em temperaturas significativamente abaixo dos pontos de fusão dos compostos biologicamente ativos.

30 O substrato de composto biologicamente ativo é obtido de uma forma comercialmente convencional e/ou preparados por técnicas conhecidas nessa área.

Prefere-se, porém não essencialmente, que o tamanho de partícula do substrato de composto biologicamente ativo seja menor do que cerca de 100  $\mu\text{m}$ , determinado por análise com peneiras. Caso o tamanho de partícula grosso do substrato de composto biologicamente ativo seja maior do que cerca de 100  $\mu\text{m}$ , então prefere-se que as partículas do substrato de composto biologicamente ativo seja reduzido para menos do que 100  $\mu\text{m}$ , usando um método com moinho convencional, tal como moagem a jato de ar ou de fragmentação.

#### Composto Biologicamente Ativo na Forma Nanoparticulada

De preferência, o composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada compreende nanopartículas de composto biologicamente ativo com um diâmetro de tamanho médio de partícula menor do que 1.000 nm, de preferência menor do que 500 nm, de preferência menor do que 350 nm, de preferência menor do que 200 nm, de preferência menor do que 100 nm, de preferência menor do que 75 nm, mais preferivelmente menor do que 50 nm, e em alguns casos, menor do que 30 nm.

De preferência, o composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada compreende nanopartículas de composto biologicamente ativo de entre cerca de 1 nm e cerca de 200 nm, ou mais preferivelmente entre cerca de 5 nm e cerca de 100 nm, mais preferivelmente entre cerca de 5 e 50 nm, ainda mais preferivelmente entre cerca de 10 nm e cerca de 40 nm. Em uma modalidade altamente preferida da invenção, as nanopartículas de composto biologicamente ativo têm um tamanho entre cerca de 20 nm e 30 nm. Estes tamanhos referem-se a nanopartículas completamente dispersadas ou parcialmente aglomeradas. Por exemplo, quando duas partículas de 20 nm aglomeram, a entidade resultante é uma nanopartícula com um tamanho de 40 nm, e assim sendo, seria considerada uma nanopartícula dentro do significado da invenção. Dito alternativamente, as nanopartículas de composto biologicamente ativo devem ter, de preferência, um tamanho médio menor do que 200 nm, mais preferivelmente menor do que 100 nm, mais preferivelmente menor do que 75 nm, mais preferivelmente menor do que 50 nm, e mais preferivelmente menor do que 40 nm, onde o tamanho médio refere-se a

nanopartículas completamente dispersadas ou parcialmente aglomeradas como descrito acima.

De preferência, as nanopartículas do composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada têm uma distribuição de tamanho de tal modo que pelo menos 50% das nanopartículas tenham um tamanho dentro da faixa média, mais preferivelmente pelo menos 60%, mais preferivelmente pelo menos 70%, e ainda mais preferivelmente pelo menos 75% das nanopartículas têm um tamanho dentro da faixa média.

#### Aglomerados

Os aglomerados que compreendem partículas de composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada, sendo que as ditas partículas têm um tamanho médio de partícula dentro das faixas especificadas acima, devem ser entendidos como caindo dentro do âmbito da presente invenção, independentemente de se os aglomerados excedem um tamanho de 1.000 nm.

#### Tempo

De preferência, o substrato de composto biologicamente ativo e o composto triturador são moídos a seco por um tempo o mais curto necessário para formar a dispersão ou solução sólida do composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada no composto triturador para minimizar qualquer contaminação possível pelo moinho de meios e/ou pela pluralidade de corpos moedores. Este tempo varia muito, dependendo do composto biologicamente ativo e do composto triturador, e pode ficar na faixa entre 5 minutos e várias horas. Os tempos de moagem a seco maiores do que 2 horas podem levar à degradação do composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada e a um maior nível de contaminantes indesejáveis.

As velocidades de agitação e os tempos de moagem são ajustados para o tipo e tamanho do aparelho de moagem, bem como para os meios moedores, a razão ponderal da mistura do composto biologicamente ativo e composto triturador para os corpos moedores, as propriedades químicas e físicas do substrato de composto biologicamente ativo e do composto triturador, e outros parâmetros que podem ser otimizados empiricamente.

O tempo pode ficar na faixa entre 5 minutos e 2 horas, 5 minutos e 1 hora, 5 minutos e 45 minutos, 5 minutos e 30 minutos, e 10 minutos e 20 minutos.

#### 5 Separação do Composto Triturador do Composto Biologicamente Ativo na Forma Nanoparticulada

Em uma modalidade, o método compreende ainda a etapa de:

- Separar pelo menos uma parte do composto triturador do composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada.

10 Qualquer parte do composto triturador pode ser removida, incluindo, porém sem limitações, 10%, 25%, 50%, 75%, ou substancialmente a totalidade do composto triturador.

Em algumas modalidades da invenção, uma parte significativa do composto triturador moído pode compreender partículas com um tamanho similar e/ou menor do que as partículas que compreendem o composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada. Quando a parte do composto triturador moído a ser separada das partículas que compreendem o composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada compreende partículas com um tamanho similar e/ou menor do que as partículas que compreendem o composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada, as técnicas de separação baseadas na distribuição do tamanho são inaplicáveis.

20 Nestas circunstâncias, o método da presente invenção pode envolver a separação de pelo menos uma parte do composto triturador moído do composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada por técnicas que incluem, porém sem limitações, separação eletrostática, separação magnética, centrifugação (separação por densidade), separação hidrodinâmica, flotação de espuma.

Vantajosamente, a etapa de remover pelo menos uma parte do composto triturador moído do composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada pode ser realizada através de meios tais como dissolução seletiva, lavagem, ou sublimação.

30 Em uma forma da invenção, o composto triturador possui propriedades de solubilidade em um solvente diferente do composto

biologicamente ativo na forma nanoparticulada, e a etapa de remover pelo menos uma parte do composto triturador do composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada é realizada lavando a dispersão ou solução sólida do composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada no composto triturador com o solvente.

Os solventes apropriados podem ser soluções aquosas ácidas, alcalinas ou neutras, ou um solvente orgânico. Eles podem ser qualquer solvente no qual o fármaco é insolúvel, mas a matriz é solúvel ou alternativamente no qual o composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada e o composto triturador podem ser separados por centrifugação diferencial.

Como descrito acima, os compostos trituradores apropriados incluem inúmeros sais inorgânicos altamente solúveis em água. Quando o composto biologicamente ativo é deficientemente solúvel em água, um composto triturador particularmente apropriado é, assim, um sal solúvel em água, pois isto facilita a separação do composto triturador do composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada colocando a solução ou dispersão sólida do composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada no composto triturador em contato com água.

Os exemplos de compostos biologicamente ativos deficientemente solúveis em água foram fornecidos acima.

Os exemplos de sais inorgânicos solúveis em água incluem: sulfato de sódio, cloreto de sódio, metabissulfito de sódio, tiosulfato de sódio, cloreto de amônio, sal de Glauber, carbonato de amônio, bissulfato de sódio, sulfato de magnésio, alume de potassa, cloreto de potássio, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, bicarbonato de potássio.

Os sais inorgânicos solúveis em água preferidos incluem cloreto de sódio, cloreto de amônio, alume de potassa, cloreto de potássio, brometo de potássio, e sulfato de sódio, especialmente sulfato de sódio anidro.

Em uma forma altamente conveniente da invenção, o composto triturador é cloreto de sódio. O cloreto de sódio pode ser fornecido na forma dendrítica, granular ou cúbica normal.

Em alguns casos, o composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada resultante de remoção pelo menos parcial do composto triturador requer estabilização com um estabilizador superficial. Os estabilizadores superficiais exemplificativos incluem CTAB, cloreto de cetilpiridínio, gelatina, caseína, fosfatídeos, dextrano, glicerina, goma acácia, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, ésteres e sais do ácido esteárico, estearato de cálcio, monoestearato de glicerina, álcool cetosteárico, Cetomacrogol cera emulsificante, ésteres de sorbitano, polioxietileno-alquiléteres, derivados de óleo de mamona com polioxietilenos, ésteres de ácidos graxos com sorbitano de polioxietilenos, polietilenoglicóis, brometo de dodeciltrimetil-amônio, estearatos de polioxietilenos, dióxido de silício coloidal, fosfatos, dodecil-sulfato de sódio, carbóxi-metil-celulose cálcica, hidróxi-propilceluloses, hidróxi-propil-metil-celulose, carbóxi-metil-celulose sódica, metilcelulose, hidróxi-etil-celulose, ftalato de hidróxi-propil-metil-celulose, celulose não-cristalina, silicato de magnésio e alumínio, trietanol-amina, poli(álcool vinílico), poli(vinil-pirrolidona), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenol com óxido de etileno e formaldeído, poloxâmeros, poloxaminas, um fosfolípídeo carregado, dimiristoil-fosfatidil-glicerina, sulfossuccinato de dioctila, dialquilésteres de ácido sulfossuccínico sódico, dioctila sulfossuccinato de sódio, laurilsulfato de sódio, sulfonatos de alquil-aril-poliéteres, misturas de estearato de sacarose, e diestearato de sacarose, copolímeros em três blocos da estrutura: -(-PEO)—(-PBO)—(-PEO)-, p-isononil-fenóxi-poli-(glicidol), decanoil-N-metilglicamida; n-decil- $\beta$ -D-glicopiranosídeo, n-decil- $\beta$ -D-maltopiranosídeo, n-dodecil- $\beta$ -D-glicopiranosídeo, n-dodecil- $\beta$ -D-maltosídeo, heptanoil-N-metilglicamida, n-heptil- $\beta$ -D-glicopiranosídeo, n-heptil- $\beta$ -D-tioglicosídeo, n-hexil- $\beta$ -D-glicopiranosídeo, nonanoil-N-metilglicamida, n-noil- $\beta$ -D-glicopiranosídeo, octanoil-N-metilglicamida, n-octil- $\beta$ -D-glicopiranosídeo, octil- $\beta$ -D-tioglicopiranosídeo, lisozima, um fosfolípídeo derivado de PEG, colesterol derivado de PEG, um derivado de colesterol derivado de PEG, vitamina A derivada de PEG, vitamina E derivada de PEG, e copolímeros aleatórios de acetato de vinila e vinil-pirrolidona, e/ou misturas de quaisquer dos precedentes. Agentes facilitadores podem incluir também pelo menos um

estabilizador superficial catiônico selecionado no grupo que consiste em um polímero, um biopolímero, um polissacarídeo, um celulósico, um alginato, um composto não-polimérico, e um fosfolípido. Os agentes facilitadores podem incluir também pelo menos um estabilizador superficial selecionado no grupo

5 que consiste em lipídeos catiônicos, cloreto de benzalcônio, compostos de sulfônio, compostos de fosfônio, compostos de amônio quaternário, brometo de benzyl-di(2-cloro-etil)-etil-amônio, cloreto de trimetil-amônio de coco, brometo de trimetil-amônio de coco, cloreto de metil-diidróxi-etil-amônio de coco, brometo de metil-diidróxi-etil-amônio de coco, cloreto de decil-trietil-amônio,

10 cloreto de decil-dimetil-hidróxi-etil-amônio, brometo de decil-dimetil-hidróxi-etil-amônio, cloreto de C<sub>12-15</sub>-dimetil-hidróxi-etil-amônio, brometo de C<sub>12-15</sub>-dimetil-hidróxi-etil-amônio, cloreto de dimetil-hidróxi-etil-amônio de coco, brometo de dimetil-hidróxi-etil-amônio de coco, metil-sulfato de miristil-trimetil- amônio, cloreto de lauril-dimetil-benzil-amônio, brometo de lauril-dimetil-benzil-amônio,

15 cloreto de lauril-dimetil-(etenoxi)<sub>4</sub>-amônio, brometo de lauril-dimetil-(etenoxi)<sub>4</sub>-amônio, cloreto de N-alkuil-(C<sub>12-18</sub>)-dimetil-benzil-amônio, cloreto de N-alkuil-(C<sub>14-18</sub>)-dimetil-benzil-amônio, cloreto de N-tetradecil-dimetil-benzil-amônio monoidratado, cloreto de dimetil-didecil-amônio, cloreto de N-alkuil e (C<sub>12-14</sub>)-dimetil-1-naftol-metil-amônio, halogeneto de trimetil-amônio, sais de alquil-trimetil-amônio, sais de dialquil-dimetil-amônio, cloreto de lauril-trimetil-amônio,

20 sal de alquilamido-alkuil-dialquil-amônio etoxilado, um sal de trialquil-amônio etoxilado, cloreto de dialquil-benzeno-dialquil-amônio, cloreto de N-didecil-dimetil-amônio, cloreto de N-tetradecil-dimetil-benzil-amônio monoidratado, cloreto de N-alkuil(C<sub>12-14</sub>)-dimetil-1-naftil-metil-amônio, cloreto de dodecil-dimetil-benzil-amônio, cloreto de dialquil-benzeno-alkuil-amônio, cloreto de lauril-trimetil-amônio, cloreto de alquil-benzil-metil-amônio, brometo de alquil-benzil-dimetil-amônio, brometos de C<sub>12</sub>-trimetil-amônio, brometos de C<sub>15</sub>-trimetil-amônio, brometos de C<sub>17</sub>-trimetil-amônio, cloreto de dodecil-benzil-trietil-amônio, cloreto de poli-dialil-dimetil-amônio (DADMAC), cloretos de dimetil-

25 amônio, halogenetos de alquil-dimetil-amônio, cloreto de tricetil-metil-amônio, brometo de decil-trimetil-amônio, brometo de dodecil-trietil-amônio, brometo de tetradecil-trimetil-amônio, cloreto de metil-trioctil-amônio, POLYQUAT 10™,

30

brometo de tetrabutyl-amônio, brometo de benzil-trimetil-amônio, ésteres de colina, cloreto de benzalcônio, compostos de cloreto de estearil-alcônio, brometo de cetil-piridínio, cloreto de cetil-piridínio, sais halogenetos de polioxietilenoalquil-aminas quaternizados, MIRAPOL™, ALKAQUAT™, sais de 5 alquil-piridínio; aminas, sais de aminas, óxidos de aminas, sais de imidazólio, acrilamidas quaternárias protonadas, polímeros quaternários metilados, guar catiônico, brometo de poli(metacrilato de metila)-trimetil-amônio, dimetil-sulfato de metacrilato de poli(vinil-pirrolidona-2-dimetil-amino-etila, brometo de hexadecil-trimetil-amônio, poli(brometo de 2-metacriloxi-etil-trimetil-amônio) 10 (S1001), dimetil-sulfato quaternário de poli(metacrilato de N-vinil-pirrolidona/2-dimetil-aminoetila) (S1002), (S-630) poli(pirrolidona-co-acetato de vinila) e poli(cloreto de 2-metil-acriloxi-amido-propil-trimetil-amônio) (S1004).

Em alguns casos, o estabilizador preferido é CTAB. Os versados nessas técnicas devem avaliar que uma ampla série de outros estabilizadores 15 superficiais são apropriados para essa estabilização.

Caso uma purificação adicional do composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada seja necessária, então técnicas de purificação convencionais podem ser empregadas. A técnica apropriada dependerá da natureza da purificação necessária. Os versados nessas técnicas estão 20 familiarizados com tais técnicas e avaliariam prontamente uma adaptação dessas técnicas para o composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada da invenção.

A presente invenção inclui compostos biologicamente ativos na forma nanoparticulada separados pelo menos parcialmente do composto 25 triturador pelos métodos descritos acima, o uso deles na preparação de um medicamento, e o tratamento de um animal, incluindo o ser humano, pela administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz dos compostos biologicamente ativos na forma nanoparticulada por meio do medicamento.

Um aspecto altamente vantajoso da presente invenção é que 30 certos compostos trituradores apropriados para uso no método da invenção (pelo fato de que eles degradam fisicamente até o grau desejado sob condições de moagem a seco) são também farmacologicamente aceitáveis, e

assim sendo, apropriados para uso em um medicamento. Quando o método da presente invenção não envolve separação completa do composto triturador do composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada, a presente invenção engloba métodos para a produção de um medicamento que incorpora  
5 o composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada e pelo menos uma parte do composto triturador moído, os medicamentos assim produzidos e os métodos de tratamento de um animal, incluindo o Homem, usando uma quantidade terapeuticamente eficaz dos ditos compostos biologicamente ativos por meio dos ditos medicamentos.

10 O medicamento pode incluir apenas o composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada e o composto triturador ou, mais preferivelmente, os compostos biologicamente ativos na forma nanoparticulada e o composto triturador podem ser combinados com um ou mais carreadores farmacologicamente aceitáveis, bem como quaisquer excipientes desejados ou  
15 outros agentes similares usados comumente na preparação de medicamentos.

De forma análoga, um aspecto altamente vantajoso da presente invenção é que certos compostos trituradores para uso no método da invenção (pelo fato de que eles degradam fisicamente até um grau desejável sob condições de moagem a seco) são também apropriados para uso em uma  
20 composição química agrícola. Quando o método da presente invenção não envolve a separação completa do composto triturador do composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada, a presente invenção engloba métodos para a produção de uma composição química agrícola que incorpora o composto ativo na forma nanoparticulada e também pelo menos uma parte  
25 do composto triturador moído, uma composição química agrícola assim produzida e os métodos de uso dessas composições.

A composição química agrícola pode incluir apenas o composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada e o composto triturador ou, mais preferivelmente, os compostos biologicamente ativos na forma nanoparticulada  
30 e o composto triturador podem ser combinados com um ou mais carreadores aceitáveis, bem como quaisquer excipientes desejados ou outros agentes

similares usados comumente na preparação de composições químicas agrícolas.

Em uma forma específica da invenção, o composto triturador é apropriado para uso em um medicamento e também separável facilmente do composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada por métodos não dependentes do tamanho de partícula. Tais compostos trituradores estão descritos na descrição detalhada da invenção que se segue. Tais compostos trituradores são altamente vantajosos pelo fato de que eles produzem flexibilidade significativa no grau até o qual o composto triturador pode ser incorporado com o composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada em um medicamento.

Assim sendo, a presente invenção engloba um método para a fabricação de um medicamento que compreende um composto terapeuticamente ativo na forma nanoparticulada, sendo que o método compreende as etapas de:

- moer a seco uma mistura de um composto biologicamente ativo sólido e um composto triturador moível, em um moinho que compreende uma pluralidade de corpos moedores, para produzir uma dispersão ou solução sólida que compreende o composto biologicamente ativo nanoparticulado dispersado no composto triturador pelo menos parcialmente moído; e
- usar a dita dispersão ou solução sólida na fabricação de um medicamento.

A dispersão ou solução sólida pode ser então separada dos corpos moedores e removida do moinho.

Em uma modalidade, o composto triturador é separado da dispersão ou solução sólida. Quando o composto triturador não é moído completamente, o composto triturador não-moído é separado do composto biologicamente ativo nanoparticulado. Em outro aspecto, pelo menos uma parte do composto triturador moído é separada do composto biologicamente ativo nanoparticulado.

Os corpos moedores são essencialmente resistentes à fratura e erosão no processo de moagem a seco.

5 A quantidade do composto triturador em relação ao composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada, e o grau de moagem do composto triturador, é suficiente para inibir a reaglomeração do composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada.

O composto triturador não é quimicamente nem mecanicamente reativo com o composto farmacêutico sob as condições de moagem a seco do método da invenção.

10 De preferência, o medicamento é uma forma de dosagem sólida; entretanto, outras formas de dosagens podem ser preparadas pelos versados nessas técnicas.

15 Em uma forma, depois da etapa de separar a dita solução ou dispersão sólida da pluralidade de corpos moedores, e antes da etapa de usar a dita solução ou dispersão sólida na fabricação de um medicamento, o método pode compreender a etapa de:

- remover uma parte do composto triturador da dita dispersão ou solução sólida, para produzir uma solução ou dispersão sólida enriquecida com o composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada;

20 e a etapa de usar a dita solução ou dispersão sólida na fabricação de um medicamento, mais particularmente compreende a etapa de usar a solução ou dispersão sólida enriquecida com o composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada na fabricação de medicamento.

25 Em um aspecto, o composto triturador não é moído completamente, o composto triturador não-moído é separado do composto biologicamente ativo nanoparticulado. Em outro aspecto, pelo menos uma parte do composto triturador moído é separada do composto biologicamente ativo nanoparticulado.

30 A presente invenção inclui os medicamentos fabricados pelos ditos métodos, e os métodos para o tratamento de um animal, incluindo o Homem, pela administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz dos

compostos biologicamente ativos na forma nanoparticulada por meio dos ditos medicamentos.

Em outra modalidade da invenção, um agente facilitador também é incluído na mistura a ser moída. Esses agentes facilitadores apropriados para uso na invenção incluem diluentes, estabilizadores superficiais, agentes aglomerantes, agentes de enchimento, agentes lubrificantes, edulcorantes, sabores, conservantes, tampões, agentes umectantes, desintegradores, agentes efervescentes e agentes que podem fazer parte de um medicamento, incluindo uma forma de dosagem sólida, ou outro material necessário para outra distribuição de fármaco específica, tais como os agentes e os meios listados abaixo sob o título "Composições Medicinais e Farmacêuticas", ou qualquer combinação deles.

Uma lista de exemplos de estabilizadores superficiais é fornecida acima.

#### 15 Compostos biologicamente ativos na forma nanoparticulada e composições

A presente invenção engloba compostos farmacêuticamente aceitáveis na forma nanoparticulada produzida de acordo com os métodos da presente invenção, composições que incluem tais compostos, incluindo composições que compreendem tais compostos junto com pelo menos uma parte do composto triturador.

Quando o composto triturador é removido de forma substancialmente seletiva para deixar os compostos farmacêuticamente aceitáveis puros na forma nanoparticulada, algumas vezes pode ocorrer aglomeração das partículas, formando partículas maiores. Devido à natureza singular do processo descrito, estas novas partículas aglomeradas podem ter propriedades físicas singulares, por exemplo, tendo novas estruturas polimórficas ou morfologias nano-estruturadas. As estruturas polimórficas singulares e/ou a presença de morfologias nano-estruturadas podem resultar em propriedades terapêuticamente benéficas, incluindo melhor biodisponibilidade. Assim sendo, em algumas modalidades da invenção, uma composição da invenção compreende compostos farmacêuticamente aceitáveis substancialmente puros na forma nanoparticulada. Em outras

modalidades, particularmente quando a falta do composto triturador permite que as nanopartículas formadas durante o processo aglomerem de uma maneira prejudicial para melhorar a velocidade de dissolução, a composição preferida retém pelo menos uma parte do composto triturador.

5 Os compostos farmacologicamente aceitáveis na forma nanoparticulada dentro das composições da invenção estão presentes em uma concentração entre cerca de 0,1% e cerca de 99,0% em peso. De preferência, a concentração dos compostos farmacologicamente aceitáveis na forma nanoparticulada dentro das composições devem ser cerca de 5% a cerca de 10 80% em peso, embora concentrações de 10% a cerca de 50% em peso sejam altamente preferidas. Desejavelmente, a concentração deve ficar na faixa entre cerca de 10 e 15% em peso, 15 a 20% em peso, 20 a 25% em peso, 25 a 30% em peso, 30 a 35% em peso, 35 a 40% em peso, 40 a 45% em peso ou 15 45 a 50% em peso para a composição antes de qualquer remoção (caso desejado) de qualquer parte do composto triturador. Quando parte ou a totalidade do composto triturador foi removida, a concentração relativa de compostos farmacologicamente aceitáveis na forma nanoparticulada na composição pode ser consideravelmente mais alta, dependendo da quantidade do composto triturador que é removida. Por exemplo, caso a totalidade do 20 composto triturador seja removida, a concentração de nanopartículas na preparação pode se aproximar de 100% em peso (sujeito à presença de agentes facilitadores). A dispersão de compostos farmacologicamente aceitáveis na forma nanoparticulada no composto triturador será dependente da concentração percentual ponderal dos compostos farmacologicamente 25 aceitáveis na forma nanoparticulada. Dependendo dessa concentração percentual ponderal, as nanopartículas dos compostos farmacologicamente aceitáveis na forma nanoparticulada estará "dispersada" no composto triturador, caso pelo menos 0,1% das nanopartículas seja separado pelo composto triturador. De preferência, mais do que 10% das nanopartículas 30 devem estar espacialmente separadas umas das outras pelo composto triturador. Mais preferivelmente, pelo menos 15, 20, 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70,

75, 80, 85, 90, 92, 95, 98 ou 99% das nanopartículas devem estar espacialmente separadas umas das outras pelo composto triturador.

As composições preparadas de acordo com a presente invenção não estão limitadas à inclusão de uma única espécie de compostos farmacologicamente aceitáveis na forma nanoparticulada. Mais do que uma espécie de compostos farmacologicamente aceitáveis na forma nanoparticulada pode, portanto, estar presente na composição. Quando mais do que uma espécie de compostos farmacologicamente aceitáveis na forma nanoparticulada estiver presente, a composição assim formada pode ser preparada em uma etapa de moagem a seco, ou os compostos farmacologicamente aceitáveis na forma nanoparticulada podem ser preparados separadamente e depois combinados para formar uma única composição.

#### Medicamentos

Os medicamentos da presente invenção podem incluir o composto farmacologicamente aceitável na forma nanoparticulada, opcionalmente junto com pelo menos uma parte do composto triturador, combinado com um ou mais carreadores farmacologicamente aceitáveis, bem como outros agentes usados comumente na preparação de composições farmacologicamente aceitáveis.

Como aqui utilizado, o termo "carreador farmacologicamente aceitável" inclui quaisquer e todos solventes, meios de dispersão, revestimentos, agentes antibacterianos e antifúngicos, agentes isotônicos e retardantes de absorção, e similares, que são fisiologicamente compatíveis. De preferência, o carreador é apropriado para administração parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, sublingual, transdérmica ou oral. Os carreadores farmacologicamente aceitáveis incluem soluções ou dispersões aquosas estéreis e pós estéreis para a preparação extemporânea de soluções ou dispersões injetáveis estéreis. O uso de tais meios e agentes para a fabricação de medicamentos é bem conhecido nessas técnicas. Exceto se qualquer meio ou agente convencional for incompatível com o composto farmacologicamente aceitável na forma nanoparticulada, seu uso na fabricação de uma composição farmacêutica é contemplado.

Os carreadores farmacologicamente aceitáveis de acordo com a invenção podem incluir um ou mais dos seguintes exemplos:

- (1) estabilizadores superficiais poliméricos que são capazes de aderir à superfície do agente ativo, mas não participam ou sofrem qualquer reação química com o agente ativo em si, tais como estabilizadores superficiais poliméricos que incluem, porém sem limitações, polietilenoglicol (PEG), poli(vinil-pirrolidona) (PVP), poli(álcool vinílico), crospovidona, copolímero de poli(vinil-pirrolidona) e acrilato de vinila, derivados de celulose, hidróxi-propil-metil-celulose, hidróxi-propil-celulose, carbóxi-metil-etil-celulose, ftalato de hidróxi-propil-metil-celulose, poliacrilatos e polimetacrilatos, uréia, açúcares, polióis, e seus polímeros, emulsificantes, gomas de açúcares, amido, ácidos orgânicos e seus sais, vinil-pirrolidona e acetato de vinila; e/ou
- (2) agentes aglutinantes tais como várias celuloses e poli(vinil-pirrolidona) reticulada, celulose microcristalina; e/ou
- (3) agentes de enchimento tais como lactose monohidratada, lactose anidra, e vários amidos; e/ou
- (4) agentes lubrificantes tais como agentes que atuam na fluidez do pó a ser comprimido, incluindo dióxido de silício coloidal, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, estearato de cálcio, sílica-gel; e/ou
- (5) edulcorantes tais como quaisquer edulcorantes naturais ou artificiais, incluindo sacarose, xilitol, sacarina sódica, ciclamato, aspartame, e acesulfame K; e/ou
- (6) agentes de sabores; e/ou
- (7) conservantes tais como sorbato de potássio, metil-paraben, propil-paraben, ácido benzóico e seus sais, outros ésteres de ácido para-hidróxi-benzóico tais como butil-paraben, álcoois tais como álcool etílico ou benzílico, compostos fenólicos tais como fenol, ou compostos quaternários tais como cloreto de benzalcônio; e/ou
- (8) tampões; e/ou
- (9) diluentes tais como cargas inertes farmacologicamente aceitáveis, tais como celulose microcristalina, lactose, fosfato de cálcio dibásico, sacarídeos, e/ou misturas de quaisquer dos precedentes; e/ou

- (10) agentes umectantes tais como amido de milho, amido de batata, e amidos modificados, croscarmelose sódica, crospovidona, glicolato de amido sódico, e misturas deles; e/ou
- (11) disintegradores; e/ou
- (12) agentes efervescentes tais como pares efervescentes, tais como ácidos orgânicos (por exemplo, ácidos cítrico, tartárico, málico, fumárico, adípico, succínico, e algínico e anidridos e sais), ou um carbonato (por exemplo, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de magnésio, carbonato de glicina sódico, carbonato de L-lisina, e carbonato de arginina) ou bicarbonato (por exemplo, bicarbonato de sódio ou bicarbonato de potássio); e/ou
- (13) outros excipientes farmacologicamente aceitáveis.

Os medicamentos da invenção apropriados para uso em animais e particularmente em seres humanos devem ser tipicamente estéreis e estáveis sob as condições de fabricação e estocagem. Os medicamentos da invenção compreendendo o composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada podem ser formulados como uma solução, microemulsão, lipossoma, ou outra estrutura ordenada apropriada para alta concentração de fármaco. Os níveis de dosagem reais do composto biologicamente ativo no medicamento da invenção podem ser variados de acordo com a natureza do composto biologicamente ativo, bem como a maior eficácia potencial devido às vantagens de disponibilizar e administrar o composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada (por exemplo, maior solubilidade, dissolução mais rápida, maior área superficial do composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada, etc.). Assim sendo, como aqui utilizado, o termo "quantidade terapêuticamente eficaz" deve se referir a uma quantidade do composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada, necessária para efetuar uma resposta terapêutica em um animal. As quantidades eficazes para esse uso dependerão do efeito terapêutico desejado; da via de administração; potência do composto biologicamente ativo; a duração desejada do tratamento; o estágio e gravidade da doença que está sendo tratada; o peso e o estado geral da saúde do paciente; e o julgamento do médico que prescreveu.

Em outra modalidade, o composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada, opcionalmente junto com pelo menos uma parte do composto triturador, da invenção, pode ser combinado em um medicamento com outro composto biologicamente ativo, ou então o mesmo composto biologicamente ativo. Nesta última modalidade, pode ser obtido um medicamento que proporciona diferentes características de liberação – liberação precoce do composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada, e depois liberação a partir de um composto biologicamente ativo com maior tamanho médio na forma nanoparticulada ou um composto biologicamente ativo não-nanoparticulado.

#### Modos de administração de medicamentos que compreendem compostos biologicamente ativos na forma nanoparticulada

Os medicamentos da invenção podem ser administrados a animais, incluindo o Homem, de qualquer maneira farmacologicamente aceitável, tais como administração oral, retal, pulmonar, intravaginal, local (pós, pomadas ou gotas), transdérmica, ou um *spray* bucal ou nasal.

As formas de dosagem sólidas para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós, péletes e grânulos. No caso de cápsulas, comprimidos, e pílulas, as formas de dosagem podem compreender também tampões. Além disso, incorporar qualquer um dos excipientes empregados normalmente, tais como aqueles listados anteriormente, e genericamente 10-95% do agente biologicamente ativo na forma nanoparticulada, e mais preferivelmente em uma concentração de 25%-75%, formará uma composição oral atóxica farmacologicamente aceitável.

Os medicamentos da invenção podem ser administrados por via parenteral como uma solução do agente biologicamente ativo na forma nanoparticulada em suspensão em um carreador aceitável, de preferência um carreador aquoso. Uma série de carreadores aquosos pode ser usada, por exemplo, água, água tamponada, solução salina a 0,4%, glicina a 0,3%, ácido hialurônico, e similares. Estas composições podem ser esterilizadas por técnicas de esterilização convencionais bem conhecidas, ou podem ser filtradas de forma estéril. As soluções aquosas resultantes podem ser

embaladas para uso como estão, ou liofilizadas, sendo a preparação liofilizada combinada com uma solução estéril antes da administração.

Para administração com aerossol, os medicamentos da invenção são, de preferência, fornecidos junto com um estabilizador superficial e propelente. O estabilizador superficial deve ser, evidentemente, atóxico, e de preferência, solúvel no propelente. Os exemplos representativos desses agentes são os ésteres ou ésteres parciais de ácidos graxos que contêm entre 6 e 22 átomos de carbono, tais como os ácidos capróico, octanóico, láurico, palmítico, esteárico, linoléico, linolênico, olestérico e oléico com um álcool alifático poliidroxiado ou seu anidrido cíclico. Ésteres mistos, tais como glicerídeos mistos ou naturais, podem ser empregados. O estabilizador superficial pode constituir 0,1%-20% em peso da composição, de preferência 0,25-5%. O restante da composição é normalmente propelente. Um carreador também pode ser incluído, conforme desejado, como por exemplo, lecitina para distribuição intranasal.

Os medicamentos da invenção podem ser administrados também por intermédio de lipossomas, que servem para assestar o agente ativo em um tecido específico, tal como um tecido linfóide, ou assestado seletivamente em células. Os lipossomas incluem emulsões, espumas, micelas, monocamadas insolúveis, cristais líquidos, dispersões de fosfolipídeos, camadas lamelares, e similares. Nestas preparações, a composição com microestrutura nanocompósita é incorporada como parte de um lipossoma, isoladamente ou em conjunto com uma molécula ou com outras composições terapêuticas ou imunogênicas ou que se liga a ela.

Como descrito acima, o composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada pode ser formulado em uma forma de dosagem sólida (por exemplo, para administração oral ou por supositório), junto com pelo menos uma parte do composto triturador, e então, pode haver pouca ou nenhuma necessidade para estabilizar ainda mais a dispersão, pois o composto triturador pode atuar eficazmente como um estabilizador de estado sólido.

Entretanto, caso o composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada vá ser estabilizado em uma suspensão líquida (ou gasosa), as

nanopartículas que compreendem o composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada podem requerer estabilização adicional depois que o carreador sólido tenha sido removido substancialmente para assegurar a eliminação, ou pelo menos minimização de aglomeração das partículas.

## 5 Usos Terapêuticos

Os usos terapêuticos dos medicamentos da invenção incluem alívio de dor, antiinflamatório, enxaqueca, asma, e outros distúrbios que requerem que o agente ativo seja administrado com uma alta biodisponibilidade.

10 Uma das principais áreas nas quais uma biodisponibilidade rápida de um composto biologicamente ativo é necessária é no alívio de dor. Os analgésicos menores, tais como os inibidores de ciclooxigenases (fármacos relacionados à aspirina) podem ser preparados como medicamentos de acordo com a presente invenção.

15 Os medicamentos da invenção podem ser usados também para o tratamento de distúrbios oculares. Isto é, o composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada pode ser formulado para administração sobre o olho como uma suspensão aquosa em solução salina fisiológica, ou um gel. Além disso, o composto biologicamente ativo na forma nanoparticulada pode ser  
20 preparado na forma de pó para administração por intermédio do nariz para penetração rápida no sistema nervoso central.

O tratamento de doenças cardiovasculares também pode se beneficiar dos compostos biologicamente ativos na forma nanoparticulada de acordo com a invenção, tal como o tratamento de angina do peito e,  
25 particularmente, a molsidomina pode se beneficiar da melhor biodisponibilidade.

Outros usos terapêuticos dos medicamentos da presente invenção incluem tratamento de perda capilar, disfunção sexual, ou tratamento dérmico de psoríase.

30 A invenção será agora descrita com maior particularidade para a preparação de formas de raloxifeno.

### Formas de Raloxifeno

A presente invenção engloba raloxifeno particulado amorfo, sais e solvatos farmacologicamente aceitáveis de raloxifeno. Os métodos para a preparação desses compostos amorfos estão descritos na patente nº US 6.713.494 (Eli Lilly and Company).

5 Quando o raloxifeno ou seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável da presente invenção é cristalino, a presente invenção não deve ser entendida como estando limitada a qualquer polimorfo específico dele.

Os sais farmacologicamente aceitáveis da presente invenção podem ser formados a partir de uma série de ácidos orgânicos ou inorgânicos.

10 Os ácidos inorgânicos típicos usados para formar tais sais incluem ácido clorídrico, bromídrico, iodídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, hipofosfórico, e similares.

Os sais derivados de ácidos orgânicos, tais como ácidos alifáticos monocarboxílicos e dicarboxílicos, ácidos alcanóicos substituídos com fenila, ácidos hidróxi-alcanóicos e hidróxi-alcanodióicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfônicos alifáticos e aromáticos, também podem ser usados. Tais sais farmacologicamente aceitáveis incluem, assim, acetato, fenil-acetato, trifluoracetato, acrilato, ascorbato, benzoato, cloro-benzoato, dinitro-benzoato, hidróxi-benzoato, metóxi-benzoato, metil-benzoato, o-acetóxi-benzoato, naftaleno-2-  
20 benzoato, brometo, isobutirato, fenil-butirato,  $\beta$ -hidróxi-butirato, butino-1,4-dioato, hexino-1,4-dioato, caproato, caprilato, cloreto, cinamato, citrato, formiato, fumarato, glicolato, heptanoato, hipurato, lactato, malato, maleato, hidróxi-maleato, malonato, mandelato, mesilato, nicotinato, isonicotinato, nitrato, oxalato, ftalato, tereftalato, fosfato, mono-hidro-fosfato, diidrofosfato, metafosfato, pirofosfato, propiolato, propionato, fenil-propionato, salicilato, sebacato, succinato, suberato, sulfato, bissulfato, pirossulfato, sulfito, bissulfito, sulfonato, benzensulfonato, p-bromo-fenil-sulfonato, cloro-benzenossulfonato, etanossulfonato, 2-hidróxi-etanossulfonato, metanossulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, p-toluenossulfonato, xilenossulfonato,  
30 tartarato, e similares.

O pedido de patente publicado nº US 2006/0154966 descreve a preparação de D-lactato de raloxifeno, L-lactato de raloxifeno, DL-lactato de

raloxifeno, D-lactato de raloxifeno hemiidratado, D-lactato de raloxifeno 1/4-hidratado, L-lactato de raloxifeno hemiidratado, L-lactato de raloxifeno 1/4-hidratado, DL-lactato de raloxifeno hemiidratado e DL-lactato de raloxifeno 1/4-hidratado.

5 Para certas aplicações, um sal preferido é o sal cloridrato.

#### Tamanho de Partícula

Os custos associados com a redução do tamanho de partícula não estão limitados ao custo direto de moagem. Por exemplo, a patente nº US 6.894.064 (Eli Lilly and Company, Benzothiapenes, formulations containing same and methods) explica que “o material muito finamente dividido apresenta dificuldades e custos no enchimento de cápsulas ou na preparação de comprimidos, porque o material não escoará, mas se torna uma torta na máquina de acabamento”, e que “essas dificuldades de acabamento não geram uniformidade no produto final, o que não é aceitável em uma substância farmacológica”. Conseqüentemente “há sempre uma dinâmica entre as propriedades que produzem a biodisponibilidade máxima (área superficial das partículas) e a prática limita a fabricação” e “o ponto de compromisso que marca a “melhor solução” é singular para cada situação e singular para sua determinação”.

20 Descobriu-se agora que processando raloxifeno, ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável, para levar o tamanho de partícula para dentro da faixa especificada, podem ser preparadas composições farmacêuticas que apresentam melhores perfis de dissolução *in vitro* e biodisponibilidade *in vivo* em relação a algumas formas conhecidas de cloridrato de raloxifeno. Além disso, em algumas formas da invenção, estes aperfeiçoamentos podem ser atingidos sem importar características que são desvantajosas de uma perspectiva de fabricação.

30 Como assinalado acima, a invenção se distingue pelo fato de que o raloxifeno particulado, ou seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável, na forma particulada, que têm um tamanho de partícula entre cerca de 10 nm e cerca de 500nm.

Em uma forma da invenção, o tamanho médio de partícula é entre cerca de 75 nm e cerca de 500 nm. Em uma forma da invenção, o tamanho médio de partícula é entre cerca de 75 nm e cerca de 400 nm. Em uma forma da invenção, o tamanho médio de partícula é entre cerca de 75 nm e cerca de 300 nm. Em uma forma da invenção, o tamanho médio de partícula é entre cerca de 75 nm e cerca de 200 nm. Em uma forma da invenção, o tamanho médio de partícula é entre cerca de 75 nm e cerca de 100 nm.

#### Distribuição de Tamanho

Em formas preferidas da invenção, o raloxifeno particulado, ou seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável, tem uma distribuição estreita do tamanho de partícula.

Em uma forma preferida da invenção, cerca de 90% das partículas têm um tamanho de partícula menor do que cerca de 500 nm. A distribuição de partículas pode ser medida com dispersão da luz dinâmica de uma dispersão das partículas com o auxílio de ultra-som, e depois centrifugação a 500 rcf por 30 segundos para remover aglomerados maiores da dispersão. Outros meios para medir o tamanho das partículas são, por exemplo, medições da área superficial, e micrografias eletrônicas, que podem ser usadas para fundamentar a distribuição do tamanho medido das partículas.

Em uma forma da invenção, cerca de 50% das partículas têm um tamanho de partícula menor do que 500 nm. Em outra forma da invenção, cerca de 90% das partículas têm um tamanho de partícula menor do que 500 nm. Em uma forma da invenção, cerca de 90% das partículas têm um tamanho de partícula entre cerca de 100 e 500 nm. Em uma forma da invenção, cerca de 90% das partículas têm um tamanho de partícula entre cerca de 75 nm e cerca de 500 nm. Em uma forma da invenção, cerca de 90% das partículas têm um tamanho de partícula entre cerca de 75 nm e cerca de 400 nm. Em uma forma da invenção, cerca de 90% das partículas têm um tamanho de partícula entre cerca de 75 nm e cerca de 300 nm. Em uma forma da invenção, cerca de 90% das partículas têm um tamanho de partícula entre cerca de 75 nm e cerca de 200 nm. Em uma forma da invenção, cerca de 90%

das partículas têm um tamanho de partícula entre cerca de 75 nm e cerca de 100 nm.

Além do papel do tamanho de partícula na dissolução *in vitro* e na absorção *in vivo*, outro aspecto importante é seu papel sobre as várias operações do processo de fabricação de produtos farmacológicos. Embora a especificação do tamanho de partícula assegure a distribuição consistente da molécula do fármaco para os locais de absorção no trato gastrointestinal, ela permite também melhor controle durante a etapa de granulação a úmido do processo de fabricação de comprimidos.

10 Controlando o tamanho de partícula, as variações na quantidade de água necessária para eliciar a progressão apropriada a curva de consumo do pó na granulação são reduzidas. Mantendo o tamanho de partícula dentro das restrições mencionadas anteriormente, as quantidades estabelecidas de água podem ser ditadas na etiqueta para fabricação rotineira dos lotes. A

15 etapa de granulação é comum para muitas operações de fabricação de comprimidos e cápsulas e é tipicamente acionada pela adição de água para chegar ao ponto final quase desejado da granulação. Uma operação unitária a jusante dependente do ponto final da granulação é a moagem da granulação seca e a distribuição do tamanho de partícula obtida na granulação.

20 Descobriu-se que o tamanho de partícula entrante do ingrediente ativo afeta a distribuição do tamanho de partícula final dos aglomerados moídos secos formados durante as granulações. Para uma quantidade fixa de água, uma distribuição mais grossa resultará em uma distribuição de tamanho mais fina dos aglomerados moídos secos. Uma distribuição fina demais da granulação

25 pode levar a um fluxo deficiente da granulação e um controle deficiente do peso individual dos comprimidos durante a etapa de compressão. Assim sendo, as restrições estreitas do tamanho de partícula mencionadas anteriormente também resultaram em tornar o processo mais suscetível à automação reduzindo as variações na água necessária durante a etapa de granulação e

30 produzindo grânulos moídos secos com a distribuição apropriada para impedir a rejeição de comprimidos durante a compressão devido a um peso inaceitável dos comprimidos.

### Aglomerados

Os aglomerados que compreendem partículas de raloxifeno, um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável, as ditas partículas tendo um tamanho médio de partícula entre cerca de 10 nm e cerca de 500 nm, devem ser entendidas como caindo dentro do âmbito da presente invenção, independentemente de se os aglomerados excederem um tamanho de 500 nm.

Para certas aplicações do raloxifeno particulado, ou de seus sais ou solvatos farmacologicamente aceitáveis da presente invenção, a formação de aglomerados é altamente desejável. Os aglomerados de partículas de raloxifeno, ou de seus sais ou solvatos farmacologicamente aceitáveis, da invenção, podem produzir as vantagens de melhor dissolução *in vitro* e biodisponibilidade *in vivo* em relação a algumas formas de cloridrato de raloxifeno conhecidas, sem atrair as desvantagens do processamento convencionalmente associadas com menores tamanhos de partícula.

### Outras Propriedades

Em formas prefridas da invenção, o raloxifeno particulado, seus sais ou solvatos farmacologicamente aceitáveis, tem uma área superficial maior do que 5 m<sup>2</sup>/g. Ainda preferivelmente, o raloxifeno particulado, ou seus sais ou solvatos farmacologicamente aceitáveis, tem uma área superficial maior do que 7 m<sup>2</sup>/g. Ainda preferivelmente, o raloxifeno particulado, ou seus sais ou solvatos farmacologicamente aceitáveis, tem uma área superficial maior do que 10 m<sup>2</sup>/g. Ainda preferivelmente, o raloxifeno particulado, ou seus sais ou solvatos farmacologicamente aceitáveis, tem uma área superficial maior do que 15 m<sup>2</sup>/g. Ainda preferivelmente, o raloxifeno particulado, ou seus sais ou solvatos farmacologicamente aceitáveis, tem uma área superficial maior do que 20 m<sup>2</sup>/g. Ainda preferivelmente, o raloxifeno particulado, ou seus sais ou solvatos farmacologicamente aceitáveis, tem uma área superficial maior do que 25 m<sup>2</sup>/g. Ainda preferivelmente, o raloxifeno particulado, ou seus sais ou solvatos farmacologicamente aceitáveis, tem uma área superficial maior do que 30 m<sup>2</sup>/g. Ainda preferivelmente, o raloxifeno particulado, ou seus sais ou solvatos farmacologicamente aceitáveis, tem uma área superficial maior do que 35 m<sup>2</sup>/g. Ainda preferivelmente, o raloxifeno particulado, ou seus sais ou

5 solvatos farmacologicamente aceitáveis, tem uma área superficial maior do que 40 m<sup>2</sup>/g. Ainda preferivelmente, o raloxifeno particulado, ou seus sais ou solvatos farmacologicamente aceitáveis, tem uma área superficial maior do que 50 m<sup>2</sup>/g. Ainda preferivelmente, o raloxifeno particulado, ou seus sais ou solvatos farmacologicamente aceitáveis, tem uma área superficial maior do que 55 m<sup>2</sup>/g. Ainda preferivelmente, o raloxifeno particulado, ou seus sais ou solvatos farmacologicamente aceitáveis, tem uma área superficial maior do que aproximadamente 57 m<sup>2</sup>/g.

10 Em um aspecto da invenção, fornece-se um raloxifeno cristalino particulado, ou um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável que, quando administrado por via oral a cães, demonstra uma concentração plasmática máxima (C<sub>max</sub>) maior do que 12 ng/mL.

15 Em um aspecto da invenção, fornece-se um raloxifeno cristalino particulado, ou um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável que, quando administrado por via oral a cães, demonstra uma área sob a curva de concentração versus tempo (AUC<sub>0-t</sub>) maior do que 33 ng.h/mL.

20 Em um aspecto da invenção, fornece-se um raloxifeno cristalino particulado, ou um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável que, quando administrado por via oral a cães, demonstra um tempo médio até concentração plasmática máxima (T<sub>max</sub>) dentro de 1 hora.

#### Métodos para Produzir Cloridrato de Raloxifeno Particulado

Como resumido, a presente invenção fornece ainda métodos para produzir o dito raloxifeno particulado, ou um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável.

25 Particularmente, a presente invenção compreende um método para produzir um raloxifeno particulado, ou um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável, com um tamanho médio de partícula entre cerca de 10 nm e cerca de 500 nm, sendo que o método compreende a etapa de:

30 - moer uma mistura de um cloridrato de raloxifeno sólido e um composto triturador móvel, em um moinho que compreende uma pluralidade de corpos moedores, para produzir uma dispersão ou solução sólida que compreende raloxifeno particulado ou um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável,

com um tamanho médio de partícula entre cerca de 10 nm e cerca de 500 nm dispersado em um composto triturador pelo menos parcialmente moído.

Em uma forma preferida da invenção, a etapa de moagem é uma etapa de moagem a seco.

5                    Em uma forma da invenção, o tamanho médio de partícula é entre cerca de 75 nm e cerca de 500 nm. Em uma forma da invenção, o tamanho médio de partícula é entre cerca de 75 nm e cerca de 400 nm. Em uma forma da invenção, o tamanho médio de partícula é entre cerca de 75 nm e cerca de 300 nm. Em uma forma da invenção, o tamanho médio de partícula é entre  
10                   cerca de 75 nm e cerca de 200 nm. Em uma forma da invenção, o tamanho médio de partícula é entre cerca de 75 nm e cerca de 100 nm.

                    Em uma forma preferida da invenção, cerca de 50% das partículas têm um tamanho de partícula menor do que cerca de 500 nm. Em uma forma da invenção, cerca de 90% das partículas têm um tamanho de  
15                   partícula entre cerca de 100 nm e cerca de 500 nm. Em uma forma da invenção, cerca de 90% das partículas têm um tamanho de partícula entre cerca de 75 nm e cerca de 500 nm. Em uma forma da invenção, cerca de 90% das partículas têm um tamanho de partícula entre cerca de 75 nm e 400 nm. Em uma forma da invenção, cerca de 90% das partículas têm um tamanho de  
20                   partícula entre cerca de 75 nm e cerca de 300 nm. Em uma forma da invenção, cerca de 90% das partículas têm um tamanho de partícula entre cerca de 75 nm e cerca de 200 nm. Em uma forma da invenção, cerca de 90% das partículas têm um tamanho de partícula entre cerca de 75 nm e cerca de 100 nm.

25                   O termo "moível" significa que o composto triturador é capaz de ser fisicamente degradado sob as condições de moagem a seco do método da invenção. Em uma modalidade da invenção, o composto triturador moído tem um tamanho de partícula comparável ao do composto biologicamente ativo nanoparticulado.

30                   Em uma forma altamente preferida, o composto triturador é mais duro do que o raloxifeno sólido, seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável, e é assim capaz de degradar fisicamente sob as condições de

moagem a seco da invenção. Novamente sem desejar ficar atado a uma teoria, sob estas circunstâncias acredita-se que o composto triturador móvel proporciona a vantagem da presente invenção através de uma segunda rota, com as partículas menores do composto triturador produzido sob as condições de moagem a seco permitindo a produção de partículas menores de raloxifeno ou do seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável.

A dispersão ou solução sólida de raloxifeno ou seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável pode ser então separada dos corpos moedores e removida do moinho.

Em um aspecto preferido, o composto triturador é separado da dispersão ou solução. Em outro aspecto, pelo menos uma parte do composto triturador moído é separada do cloridrato de raloxifeno particulado.

Os corpos moedores são essencialmente resistentes à fratura e erosão no processo de moagem a seco.

A quantidade do composto triturador em relação à quantidade de raloxifeno particulado ou seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável, e o grau de degradação física do composto triturador, é suficiente para inibir a reaglomeração do raloxifeno ou seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável. O composto triturador não é quimicamente reativo com o raloxifeno farmacêutico ou seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável sob as condições de moagem da invenção.

Em uma modalidade da invenção, o composto triturador moído tem um tamanho de partícula comparável ao raloxifeno particulado, ou seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável.

As propriedades físicas do composto triturador, necessárias para atingir a degradação requerida são dependentes das condições precisas da moagem. Por exemplo, um composto triturador mais duro pode degradar até um grau suficiente proporcionado sob condições mais vigorosas da moagem a seco.

As propriedades físicas do composto triturador relevantes para o grau em que o agente degradará sob as condições da moagem a seco incluem

dureza, friabilidade, medida por índice tais como tenacidade da fratura e índice de fragilidade.

De preferência, o composto triturador tem baixa abrasividade. A baixa abrasividade é desejável para minimizar a contaminação da dispersão ou solução do cloridrato de raloxifeno particulado no composto triturador pelos corpos moedores e/ou a câmara de moagem do moinho de meios. Uma indicação indireta da abrasividade pode ser obtida medindo o nível de contaminantes baseados no moinho.

De preferência, o composto triturador tem uma baixa tendência de aglomerar durante a moagem a seco. Embora seja difícil quantificar objetivamente a tendência de aglomerar durante a moagem, é possível obter uma medida subjetiva observando o nível de "formação de torta" do composto triturador sobre os corpos moedores e a câmara de moagem do moinho de meios à medida que a moagem a seco progride.

O composto triturador pode ser um composto inorgânico ou orgânico. Em uma modalidade, o composto triturador é selecionado entre os seguintes: sulfato ácido de sódio, carbonato ácido de sódio, hidróxido de sódio, ou ácido succínico; ácidos orgânicos cristalinos, por exemplo (porém sem limitações) ácido fumárico, ácido maléico, ácido tartárico, ácido cítrico); alternativamente, sais de amônio (ou sais de amina voláteis), por exemplo (porém sem limitações) cloreto de amônio, cloridrato de metil-amina, brometo de amônio, hidróxidos cristalinos, carbonatos de hidrogênio, carbonatos de hidrogênio de metais alcalinos farmacologicamente aceitáveis, tais como, porém sem limitações, sulfato de sódio, potássio, lítio, cálcio, e bário, cloreto de sódio, metabissulfato de sódio, tiosulfato de sódio, cloreto de amônio, sal de Glauber, carbonato de amônio, bissulfato de sódio, sulfato de magnésio, alume de potassa, cloreto de potássio, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, bicarbonato de potássio.

A seleção de um composto triturador apropriado produz aplicações específicas altamente vantajosas do método da presente invenção. Alguns compostos trituradores apropriados para uso na invenção são facilmente separáveis do raloxifeno particulado, seu sal ou solvato

farmaceuticamente aceitável por métodos não dependentes do tamanho de partícula (tais métodos sendo inadequados devido à degradação do composto triturador). Por exemplo, selecionar um composto triturador apropriado que possui também propriedades de solubilidade diferentes do raloxifeno particulado, seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável permite a separação dos dois por técnicas de dissolução seletiva relativamente diretas. Os exemplos de tais compostos trituradores são fornecidos na descrição detalhada da invenção. Assim sendo, uma aplicação particularmente vantajosa do método da invenção é o uso de um sal solúvel em água como um composto triturador.

Um aspecto altamente vantajoso da presente invenção é que certos compostos trituradores apropriados para uso no método da invenção são apropriados também para uso em um medicamento. A presente invenção engloba métodos para a produção de um medicamento que incorpora raloxifeno particulado, ou seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável e pelo menos uma parte do composto triturador, medicamentos assim produzidos, e métodos de tratamento de um animal, incluindo o Homem, usando uma quantidade terapeuticamente eficaz dos ditos compostos biologicamente ativos por meio dos ditos medicamentos.

O medicamento pode incluir apenas o raloxifeno particulado, ou seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável, junto com o composto triturador moído ou, mais preferivelmente, o raloxifeno particulado, ou seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável e o composto triturador moído podem ser combinados com um ou mais carreadores farmaceuticamente aceitáveis, bem como quaisquer excipientes desejados, ou agentes similares, usados comumente na preparação de medicamentos.

Em uma forma específica da invenção, o composto triturador é apropriado para uso em um medicamento e facilmente separável do raloxifeno particulado, seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável por métodos não dependentes do tamanho de partícula. Tais compostos trituradores estão descritos na descrição detalhada da invenção que se segue. Tais compostos trituradores são altamente vantajosos pelo fato de que eles produzem

flexibilidade significativa no grau até o qual o composto triturador pode ser incorporado com o raloxifeno particulado, ou seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável em um medicamento.

5 Em uma forma da invenção, o composto triturador é cloreto de sódio. Em uma forma da invenção, o composto triturador é carbonato de cálcio.

Em uma modalidade preferida, o composto triturador é um composto que é considerado GRAS (genericamente tido como seguro) pelos versados nas técnicas farmacêuticas.

10 Em uma forma preferida da invenção, antes da etapa de:  
moer a seco uma mistura de um cloridrato de raloxifeno sólido e um composto triturador moível, em um moinho que compreende uma pluralidade de corpos moedores, para produzir uma dispersão ou solução sólida que compreende raloxifeno particulado ou um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável  
15 com um tamanho médio de partícula entre cerca de 10 nm e cerca de 500 nm dispersado no composto triturador pelo menos parcialmente moído;  
o método da presente invenção compreende a etapa de secar substancialmente o raloxifeno sólido ou um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável.

20 Mais preferivelmente, antes da etapa de:  
moer a seco uma mistura de um cloridrato de raloxifeno sólido e um composto triturador moível, em um moinho que compreende uma pluralidade de corpos moedores, para produzir uma dispersão ou solução sólida que compreende raloxifeno particulado ou um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável  
25 com um tamanho médio de partícula entre cerca de 10 nm e cerca de 500 nm dispersado no composto triturador pelo menos parcialmente moído;  
o método da presente invenção compreende a etapa de secar substancialmente o composto triturador.

30 Os versados nessas técnicas devem estar a par de muitas técnicas para remover água dos compostos. Em uma forma da invenção, a etapa de secar substancialmente o raloxifeno sólido, ou seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável, é realizada expondo o cloridrato de raloxifeno a

um agente de secagem sob vácuo por um período de tempo apropriado. Os versados nessas técnicas devem estar a par de uma série de agentes de secagem apropriados.

Em uma forma da invenção o agente de secagem é  $P_2O_5$ .

5 O número e tamanho dos corpos moedores podem ser variados para alterar a quantidade de energia aplicada durante a moagem. Isto resulta em variação do tamanho e características do raloxifeno resultante. Os exemplos indicam certas combinações otimizadas para a atual escala de fabricação; entretanto, os versados nessas técnicas devem avaliar que à  
10 medida que o processo é escalado, variações no tamanho, número e energia dos meios de moagem aplicados serão necessárias para produzir o mesmo produto.

De preferência, a concentração de raloxifeno sólido, ou seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável, na mistura de raloxifeno sólido, ou seu sal  
15 ou solvato farmacologicamente aceitável, e o composto triturador móvel é entre cerca de 5% e cerca de 25% em volume. Mais preferivelmente, a concentração é entre cerca de 5% e cerca de 20% em volume. Em uma forma altamente preferida da invenção, a concentração é entre cerca de 10% e cerca  
20 de 15% em volume.

#### Corpos Moedores

No método da presente invenção, os corpos moedores são, de preferência quimicamente inertes e rígidos. O termo "quimicamente inerte",  
25 como aqui utilizado, significa que os corpos moedores não reagem quimicamente com o cloridrato de raloxifeno ou com o composto triturador.

Os corpos moedores são essencialmente resistentes à fratura e erosão no processo de moagem.

Os corpos moedores são desejavelmente fornecidos na forma de corpos que podem ter uma série de formatos lisos, e regulares, superfícies  
30 planas ou curvas, e sem bordas agudas ou elevadas. Por exemplo, os corpos moedores apropriados podem estar na forma de corpos que têm formatos elipsoidais, ovóides, esféricos ou cilíndricos retos. De preferência, os corpos

moedores são fornecidos na forma de uma ou mais entre pérolas, esferas, bastões, cilindros retos, rolos ou cilindros retos com extremidades radiais (isto é, cilindros retos que têm bases hemisféricas com o mesmo raio que o cilindro).

Os corpos de meios moedores têm desejavelmente um diâmetro  
5 médio de partícula efetivo (isto é, "tamanho de partícula") entre cerca de 0,1 e 30 mm, mais preferivelmente entre cerca de 1 e cerca de 15 mm, ainda mais preferivelmente entre cerca de 3 e 10 mm.

Os corpos moedores podem compreender vários materiais tais como cerâmica, vidro, metal ou composições poliméricas, em uma forma  
10 particulada. Os corpos moedores metálicos são tipicamente esféricos e têm genericamente boa dureza (isto é, RHC 60-70), redondeza, alta resistência ao desgaste, e distribuição estreita de tamanho, e podem incluir, por exemplo, esferas fabricadas a partir de aço-cromo tipo 52100, aço inoxidável tipo 316 ou 440C ou aço-carbono tipo 1065 com alto teor de carbono.

Os materiais cerâmicos preferidos podem ser selecionados, por  
15 exemplo, a partir de uma ampla série de cerâmicas tendo desejavelmente dureza e resistência suficientes contra fratura para permitir que eles evitem ser picados ou esmagados durante a moagem, e tendo também densidade suficientemente alta. As densidades apropriadas para meios de moagem  
20 podem ficar na faixa entre cerca de 1 e 15 g/cm<sup>3</sup>. Os materiais cerâmicos preferidos podem ser selecionados entre esteatita, óxido de alumínio, óxido de zircônio, zircônia-sílica, óxido de zircônio estabilizado com ítria, óxido de zircônio estabilizado com magnésia, nitreto de silício, carbureto de silício, carbureto de tungstênio estabilizado com cobalto, e similares, bem como  
25 misturas deles.

Os meios moedores de vidro preferidos são esféricos (por exemplo, pérolas), têm uma distribuição estreita de tamanho, são duráveis, e incluem, por exemplo, vidro de cal sodada isento de chumbo e vidro de borossilicato. Os meios moedores poliméricos são, de preferência,  
30 substancialmente esféricos e podem ser selecionados entre uma ampla série de resinas poliméricas que têm dureza e friabilidade suficientes para permitir que eles evitem de ser picados ou esmagados durante a moagem, resistentes

à abrasão para minimizar atrito que resulta em contaminação do produto, e livres de impurezas tais como metais, solventes, e monômeros residuais.

5 As resinas poliméricas preferidas podem ser selecionadas, por exemplo, entre poliestirenos reticulados, tais como poliestireno reticulado com divinil-benzeno, copolímeros de estireno, poliacrilatos tais como poli(metacrilato de metila), policarbonatos, poliacetais, polímeros e copolímeros de cloreto de vinila, poliuretanas, poliamidas, polietilenos de alta densidade, polipropilenos, e similares. O uso de meios moedores poliméricos para triturar materiais até um tamanho de partícula muito pequeno (contrariamente à síntese mecanoquímica) está descrito, por exemplo, nas patentes n<sup>os</sup> US 5.478.705 e 10 5.500.331. As resinas poliméricas podem ter tipicamente densidades na faixa entre cerca de 0,8 e 3,0 g/cm<sup>3</sup>. As resinas poliméricas com densidades mais altas são preferidas. Alternativamente, os meios moedores podem ser partículas compósitas que compreendem partículas com núcleo denso que têm 15 uma resina polimérica aderida sobre ele. As partículas com núcleo podem ser selecionadas entre materiais conhecido como sendo úteis como meios moedores, como por exemplo, vidro, alumina, zircônia sílica, óxido de zircônio, aço inoxidável, e similares. Os materiais com núcleo preferidos têm densidades maiores do que cerca de 2,5 g/cm<sup>3</sup>.

20 Em uma modalidade da invenção, os meios moedores são formados a partir de um material ferromagnético, facilitando desta forma a remoção de contaminantes advindos de desgaste dos meios moedores pelo uso de técnicas de separação magnética.

25 Cada tipo de corpo moedor tem suas próprias vantagens. Por exemplo, metais têm as densidades mais altas, que aumentam a eficiência da moagem devido à maior energia de impacto. Os custos de metais ficam na faixa desde baixos até altos, mas a contaminação do metal do produto final pode ser um problema. Os vidros são vantajosos de ponto de vista de custo baixo e disponibilidade de tamanhos pequenos das pérolas tão pequenos 30 quanto 0,004 mm. Entretanto, a densidade dos vidros é mais baixa do que a de outros meios e um tempo de moagem significativamente maior é

necessário. Finalmente, as cerâmicas são vantajosas do ponto de vista de baixo desgaste e contaminação, facilidade de limpeza, e alta dureza.

Em uma forma específica da invenção, os corpos moedores compreendem uma pluralidade de esferas de aço com aproximadamente 3 cm<sup>3</sup> de volume e 40g de peso.

#### Moagem a Seco

No processo de moagem a seco da presente invenção, o raloxifeno sólido, ou seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável, e o composto triturador, na forma de cristais, pós, ou similares, são combinados em porções apropriadas com uma pluralidade de corpos moedores em uma câmara de moagem que é mecanicamente agitada (isto é, com ou sem agitação) por um período de tempo predeterminado em uma intensidade predeterminada de agitação. Tipicamente, um aparelho de moagem é usado para conferir movimento aos corpos moedores pela aplicação externa de agitação, com o que vários movimentos translacionais, rotativos ou de inversão ou combinações deles são aplicados à camada de moagem e seu conteúdo, ou pela aplicação interna de agitação através de um eixo mecânico rotativo em uma lâmina, hélice, propulsor, ou pá ou por uma combinação de ambas ações.

Durante a moagem, o movimento conferido aos corpos moedores podem resultar na aplicação de forças de cisalhamento bem como múltiplos impactos ou colisões que têm intensidade significativa entre os corpos moedores e as partículas dos pós reagentes. O cloridrato de raloxifeno sólido e o composto triturador são influenciados por uma ampla série de parâmetros de processamento, incluindo: o tipo de aparelho moedor; a intensidade das forças geradas, os aspectos cinemáticos do processo;

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem incluir um ou mais dos seguintes aditivos:

(1) estabilizadores superficiais poliméricos que são capazes de aderir à superfície do agente ativo, mas não participam ou sofrem qualquer reação química com o agente ativo em si, tais como estabilizadores superficiais poliméricos que incluem, porém sem limitações, polietilenoglicol (PEG), poli(vinil-pirrolidona) (PVP), poli(álcool vinílico), crospovidona, copolímero de

- poli(vinil-pirrolidona) e acrilato de vinila, derivados de celulose, hidróxi-propil-metil-celulose, hidróxi-propil-celulose, carbóxi-metil-etil-celulose, ftalato de hidróxi-propil-metil-celulose, poliacrilatos e polimetacrilatos, uréia, açúcares, polióis, e seus polímeros, emulsificantes, gomas de açúcares, amido, ácidos orgânicos e seus sais, vinil-pirrolidona e acetato de vinila; e/ou
- 5 (2) agentes aglutinantes tais como várias celuloses e poli(vinil-pirrolidona) reticulada, celulose microcristalina; e/ou
- (3) agentes de enchimento tais como lactose monoidratada, lactose anidra, e vários amidos; e/ou
- 10 (4) agentes lubrificantes tais como agentes que atuam na fluidez do pó a ser comprimido, incluindo dióxido de silício coloidal, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, estearato de cálcio, sílica-gel; e/ou
- (5) edulcorantes tais como quaisquer edulcorantes naturais ou artificiais, incluindo sacarose, xilitol, sacarina sódica, ciclamato, aspartame, e
- 15 acessulfame K; e/ou
- (6) agentes de sabores; e/ou
- (7) conservantes tais como sorbato de potássio, metil-paraben, propil-paraben, ácido benzóico e seus sais, outros ésteres de ácido para-hidróxi-benzóico tais como butil-paraben, álcoois tais como álcool etílico ou benzílico, compostos
- 20 fenólicos tais como fenol, ou compostos quaternários tais como cloreto de benzalcônio; e/ou
- (8) tampões; e/ou
- (9) diluentes tais como cargas inertes farmacologicamente aceitáveis, tais como celulose microcristalina, lactose, fosfato de cálcio dibásico, sacarídeos, e/ou
- 25 misturas de quaisquer dos precedentes; e/ou
- (10) agentes umectantes tais como amido de milho, amido de batata, e amidos modificados, croscarmelose sódica, crospovidona, glicolato de amido sódico, e misturas deles; e/ou
- (11) disintegradores; e/ou
- 30 (12) agentes efervescentes tais como pares efervescentes, tais como ácidos orgânicos (por exemplo, ácidos cítrico, tartárico, málico, fumárico, adípico, succínico, e algínico e anidridos e sais), ou um carbonato (por

exemplo, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de magnésio, carbonato de glicina sódico, carbonato de L-lisina, e carbonato de arginina) ou bicarbonato (por exemplo, bicarbonato de sódio ou bicarbonato de potássio); e/ou

5 (13) outros excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

As composições farmacêuticas apropriadas para uso em animais e particularmente em seres humanos devem ser tipicamente estéreis e estáveis sob as condições de fabricação e estocagem. A composição farmacêutica que compreende nanopartículas pode ser formulada como uma solução,  
10 microemulsão, lipossoma, ou outra estrutura ordenada apropriada para alta concentração de fármaco.

As composições farmacêuticas da invenção podem ser administradas a animais, incluindo humanos, de qualquer maneira farmacêuticamente aceitável, tais como administração oral, retal, pulmonar,  
15 intravaginal, local (pós, pomadas ou gotas), transdérmica, ou um *spray* bucal ou nasal.

O raloxifeno está sujeito a significativo metabolismo de primeira passagem, que impacta na biodisponibilidade. O raloxifeno formulado convencionalmente não é considerado genericamente como sendo suscetível à  
20 distribuição transdérmica. Entretanto, o raloxifeno particulado, ou seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável da presente invenção é mais suscetível a tal distribuição.

As formas de dosagem sólidas para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós, péletes, grânulos, e similares. Tais formas  
25 de dosagem podem compreender também tampões.

As composições farmacêuticas da invenção podem ser administradas por via parenteral como uma solução do cloridrato de raloxifeno particulado em suspensão em um carreador aceitável, de preferência um carreador aquoso. Vários carreadores aquosos podem ser usados, como por  
30 exemplo, água, água tamponada, solução salina a 0,4%, glicina a 0,3%, ácido hialurônico, e similares. Estas composições podem ser esterilizadas por técnicas de esterilização convencionais bem conhecidas, ou podem ser

filtradas de forma estéril. As soluções aquosas resultantes podem ser embaladas para uso como estão, ou liofilizadas, sendo a preparação liofilizada combinada com uma solução estéril antes da administração.

5 Para administração com aerossol, os medicamentos da invenção são, de preferência, fornecidos junto com um estabilizador superficial e propelente. O estabilizador superficial deve ser atóxico, e de preferência, solúvel no propelente. Os exemplos representativos desses agentes são os ésteres ou ésteres parciais de ácidos graxos que contêm entre 6 e 22 átomos de carbono, tais como os ácidos capróico, octanóico, láurico, palmítico, 10 esteárico, linoléico, linolênico, olestérico e oléico com um álcool alifático poli-hidroxiado ou seu anidrido cíclico. Ésteres mistos, tais como glicerídeos mistos ou naturais, podem ser empregados. O estabilizador superficial pode constituir 0,1%-20% em peso da composição, de preferência 0,25-5%. O restante da composição é normalmente propelente. Um carreador também 15 pode ser incluído, conforme desejado, como por exemplo, lecitina para distribuição intranasal.

As composições farmacêuticas da invenção podem ser administradas também por intermédio de lipossomas, que servem para assestar o agente ativo em um tecido específico, tal como um tecido linfóide, 20 ou assestado seletivamente em células. Os lipossomas incluem emulsões, espumas, micelas, monocamadas insolúveis, cristais líquidos, dispersões de fosfolipídeos, camadas lamelares, e similares. Nestas preparações, a composição com microestrutura nanocompósita é incorporada como parte de um lipossoma, isoladamente ou em conjunto com uma molécula ou com outras 25 composições terapêuticas ou imunogênicas ou que se liga a ela.

Adicionalmente, os compostos desta invenção são bem apropriados para formulação como formas de dosagem com liberação prolongada. As formulações podem ser também assim constituídas de tal modo que elas liberem o ingrediente ativo apenas, ou de preferência, em uma 30 parte específica do trato intestinal e/ou durante um período de tempo. Tais formulações podem incluir revestimentos, envelopes, ou matrizes protetoras que podem ser fabricadas a partir de substâncias poliméricas ou ceras.

Os estabilizadores superficiais podem incluir CTAB, cloreto de cetil-piridínio, gelatina, caseína, fosfatídeos, dextrano, glicerina, goma acácia, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, ésteres e sais do ácido esteárico, estearato de cálcio, monoestearato de glicerina, álcool cetoestearílico,

5 Cetomacrogol cera emulsificante, ésteres de sorbitano, polioxietileno-alquil-éteres, derivados de óleo de mamona com polioxietilenos, ésteres de ácidos graxos com sorbitano de polioxietilenos, polietilenoglicóis, brometo de dodecil-trimetil-amônio, estearatos de polioxietilenos, dióxido de silício coloidal, fosfatos, dodecil-sulfato de sódio, carbóxi-metil-celulose cálcica, hidróxi-propil-

10 celuloses, hidróxi-propil-metil-celulose, carbóxi-metil-celulose sódica, metil-celulose, hidróxi-etil-celulose, ftalato de hidróxi-propil-metil-celulose, celulose não-cristalina, silicato de magnésio e alumínio, trietanol-amina, poli(álcool vinílico), poli(vinil-pirrolidona), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenol com óxido de etileno e formaldeído, Poloxâmeros, poloxaminas, um fosfolípido

15 carregado, dimiristoil-fosfatidil-glicerina, sulfossuccinato de dioctila, dialquil-ésteres de ácido sulfossuccínico sódico, sulfossuccinato de sódio, lauril-sulfato de sódio, sulfonatos de alquil-aril-poliéteres, misturas de estearato de sacarose, e diestearato de sacarose, copolímeros em três blocos da estrutura:  $-(\text{-PEO})-(\text{-PBO})-(\text{-PEO})-$ , p-isononil-fenóxi-poli-(glicidol), decanoil-N-metilglicamida;

20 n-decil- $\beta$ -D-glicopiranosídeo, n-decil- $\beta$ -D-maltopiranosídeo, n-dodecil- $\beta$ -D-glicopiranosídeo, n-dodecil- $\beta$ -D-maltosídeo, heptanoil-N-metilglicamida, n-heptil- $\beta$ -D-glicopiranosídeo, n-heptil- $\beta$ -D-tioglicosídeo, n-hexil- $\beta$ -D-glicopiranosídeo, nonanoil-N-metilglicamida, n-noil- $\beta$ -D-glicopiranosídeo, octanoil-N-metilglicamida, n-octil- $\beta$ -D-glicopiranosídeo, octil- $\beta$ -D-

25 tioglicopiranosídeo, lisozima, um fosfolípido derivado de PEG, colesterol derivado de PEG, derivados de colesterol derivado de PEG, vitamina A derivada de PEG, vitamina E derivada de PEG, e copolímeros aleatórios de acetato de vinila e vinil-pirrolidona, e/ou misturas de quaisquer dos precedentes.

30 Os estabilizadores superficiais apropriados podem incluir também um estabilizador superficial catiônico selecionado no grupo que consiste em um

polímero, um biopolímero, um polissacarídeo, um celulósico, um alginato, um composto não-polimérico, e um fosfolípídeo.

Os estabilizadores superficiais apropriados podem incluir também um estabilizador superficial selecionado no grupo que consiste em lipídeos

5 catiônicos, cloreto de benzalcônio, compostos de sulfônio, compostos de fosfônio, compostos de amônio quaternário, brometo de benzyl-di(2-cloro-etil)-etil-amônio, cloreto de trimetil-amônio de coco, brometo de trimetil-amônio de coco, cloreto de metil-diidrôxi-etil-amônio de coco, brometo de metil-diidrôxi-etil-amônio de coco, cloreto de decil-trietil-amônio, cloreto de decil-dimetil-hidrôxi-etil-amônio, brometo de decil-dimetil-hidrôxi-etil-amônio, cloreto de C<sub>12-15</sub>-

10 dimetil-hidrôxi-etil-amônio, brometo de C<sub>12-15</sub>-dimetil-hidrôxi-etil-amônio, cloreto de dimetil-hidrôxi-etil-amônio de coco, brometo de dimetil-hidrôxi-etil-amônio de coco, metil-sulfato de miristil-trimetil-amônio, cloreto de lauril-dimetil-benzil-amônio, brometo de lauril-dimetil-benzil-amônio, cloreto de lauril-dimetil-

15 (etenoxi)<sub>4</sub>-amônio, brometo de lauril-dimetil-(etenoxi)<sub>4</sub>-amônio, cloreto de N-alquil-(C<sub>12-18</sub>)-dimetil-benzil-amônio, cloreto de N-alquil-(C<sub>14-18</sub>)-dimetil-benzil-amônio, cloreto de N-tetradecil-dimetil-benzil-amônio monoidratado, cloreto de dimetil-didecil-amônio, cloreto de N-alquil e (C<sub>12-14</sub>)-dimetil-1-naftol-metil-amônio, halogeneto de trimetil-amônio, sais de alquil-trimetil-amônio, sais de

20 dialquil-dimetil-amônio, cloreto de lauril-trimetil-amônio, sal de alquilamido-alquil-dialquil-amônio etoxilado, um sal de trialquil-amônio etoxilado, cloreto de dialquil-benzeno-dialquil-amônio, cloreto de N-didecil-dimetil-amônio, cloreto de N-tetradecil-dimetil-benzil-amônio monoidratado, cloreto de N-alquil(C<sub>12-14</sub>)-dimetil-1-naftil-metil-amônio, cloreto de dodecil-dimetil-benzil-amônio, cloreto de

25 dialquil-benzeno-alquil-amônio, cloreto de lauril-trimetil-amônio, cloreto de alquil-benzil-metil-amônio, brometo de alquil-benzil-dimetil-amônio, brometos de C<sub>12</sub>-trimetil-amônio, brometos de C<sub>15</sub>-trimetil-amônio, brometos de C<sub>17</sub>-trimetil-amônio, cloreto de dodecil-benzil-trietil-amônio, cloreto de poli-dialil-dimetil-amônio (DADMAC), cloretos de dimetil-amônio, halogenetos de alquil-

30 dimetil-amônio, cloreto de tricetil-metil-amônio, brometo de decil-trimetil-amônio, brometo de dodecil-trietil-amônio, brometo de tetradecil-trimetil-amônio, cloreto de metil-trioctil-amônio, POLYQUAT 10™, brometo de

tetrabutyl-amônio, brometo de benzil-trimetil-amônio, ésteres de colina, cloreto de benzalcônio, compostos de cloreto de estearil-alcônio, brometo de cetil-piridínio, cloreto de cetil-piridínio, sais halogenetos de polioxietilenoalquil-aminas quaternizados, MIRAPOL™, ALKAQUAT™, sais de alquil-piridínio; 5 aminas, sais de aminas, óxidos de aminas, sais de imidazólio, acrilamidas quaternárias protonadas, polímeros quaternários metilados, guar catiônico, brometo de poli(metacrilato de metila)-trimetil-amônio, dimetil-sulfato de metacrilato de poli(vinil-pirrolidona)-2-dimetil-amino-etila, brometo de hexadecil-trimetil-amônio, poli(brometo de 2-metacriloxi-etil-trimetil-amônio) (S1001), 10 dimetil-sulfato quaternário de poli(metacrilato de N-vinil-pirrolidona/2-dimetil-aminoetila) (S1002), (S-630) poli(pirrolidona-co-acetato de vinila) e poli(cloreto de 2-metil-acriloxi-amido-propil-trimetil-amônio) (S1004).

Em algumas modalidades, o estabilizador superficial preferido é CTAB.

15 Em modalidades nas quais o cloridrato de raloxifeno particulado é produzido usando um método da invenção, e o método da invenção utiliza um estabilizador superficial, em uma forma preferida da invenção, o estabilizador superficial da composição farmacêutica é o mesmo estabilizador superficial usado no método. Como deve ser entendido pelos versados nessas técnicas, 20 pode ser desejável adicionar mais quantidades do estabilizador superficial ao cloridrato de raloxifeno particulado com o propósito de preparar uma composição farmacêutica.

Em modalidades nas quais o raloxifeno particulado, ou seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável, é produzido usando um método da 25 invenção, e o método da invenção utiliza um composto triturador, em uma forma preferida da invenção, o diluente solúvel em água da composição farmacêutica é o mesmo que o composto triturador usado no método. Como seria entendido pelos versados nessas técnicas, pode ser desejável adicionar mais quantidades do diluente solúvel em água ao cloridrato de raloxifeno 30 particulado com o propósito de preparar uma composição farmacêutica, em relação à quantidade de composto triturador usada no método, ou para remover parte do composto triturador antes da preparação da composição.

Em uma forma, a composição farmacêutica da invenção é uma forma de dosagem oral que compreende o raloxifeno particulado de acordo com a invenção, ou seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável, de acordo com a invenção, um surfactante na forma de CTAB, e um diluente solúvel em água na forma de cloreto de sódio.

Na qualidade de outra modalidade da invenção, o raloxifeno particulado, ou seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável, pode ser administrado junto com uma quantidade eficaz de um agente terapêutico adicional, incluindo, porém sem limitações, estrogênio, progestina, compostos de benzotiofeno, incluindo raloxifeno, compostos de naftila que têm atividade antiestrogênio, compostos de bis-fosfonato tais como alendronato e tiludronato, hormônio paratireóideo (PTH), incluindo formas truncadas e/ou recombinantes de PTH, tais como, por exemplo, PTH (1-34), calcitonina, proteínas morfogênicas ósseas (BMPs), ou combinações deles. As diferentes formas destes agentes terapêuticos adicionais disponíveis, bem como as várias utilidades associadas com os mesmos e os esquemas de dosagem aplicáveis são bem conhecidos pelos versados nessas técnicas.

Várias formas de estrogênio e progestina estão disponíveis comercialmente. Como aqui utilizado, o termo "estrogênio" inclui compostos que têm atividade de estrogênio e agentes baseados em estrogênio. Os compostos de estrogênio úteis na prática da presente invenção incluem, por exemplo, estradiol estrona, estriol, equilina, equilenina, cipionato de estradiol, valerato de estradiol, etinil-estradiol, fosfato de poliestradiol, estropipato, dietilestibestrol, dienestrol, clorotrianiseno, e misturas deles. Os agentes baseados em estrogênio incluem, por exemplo, 17- $\alpha$ -etinil-estradiol (0,01-0,03 mg/dia), mestranol (0,5-0,15 mg/dia), e hormônios estrogênicos conjugados tais como Premarin<sup>TM</sup> (Wyeth-Ayerst; 0,2-2,5 mg/dia). Como aqui utilizado, o termo "progestina" inclui compostos que têm atividade progesterona tais como, por exemplo, progesterona, noretinodrel, norgestrel, acetato de megestrol, noretindrona, agentes baseados em progestina, e similares. Os agentes baseados em progestina incluem, por exemplo, medroxiprogesterona tal como Provera<sup>TM</sup> (Upjohn; 2,5-10 mg/dia), noretinodrel

(1,0-10,0 mg/dia), e noretindrona (0,5-2,0 mg/dia). Um composto baseado em estrogênio preferido é Premarin<sup>TM</sup>, e noretinodrel e noretindrona são agentes baseados em progestina preferidos. O método de administração de cada estrogênio agente baseado em estrogênio e progestina é consistente com  
5 aquele conhecido nessas técnicas.

A presente invenção será agora descrita fazendo referência aos exemplos não-limitativos que se seguem. A descrição dos exemplos não está de forma alguma limitando os parágrafos precedentes deste relatório descritivo, mas é fornecida para exemplificação dos métodos e composições da invenção.

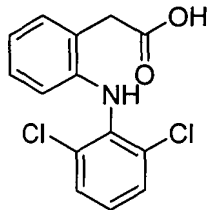
10

### Exemplos

Deve ficar evidente para os versados nos materiais e ciências farmacêuticas que inúmeros aperfeiçoamentos e modificações podem ser feitas nos processos descritos acima sem fugir dos conceitos inventivos básicos. Por exemplo, em algumas aplicações o substrato de composto biologicamente ativo  
15 pode ser pré-tratado e fornecido para o processo na forma pré-tratada. Todas essas modificações e aperfeiçoamentos devem ser considerados como estando dentro do âmbito da presente invenção, cuja natureza deve ser determinada a partir da descrição precedente e das reivindicações apensadas. Além disso, os exemplos que se seguem são fornecidos apenas com  
20 propósitos ilustrativos, e não devem ser interpretados como limitativos do âmbito dos processos ou composições da invenção.

A. Processamento de diclofenaco ácido com composto triturador de cloreto de sódio

25 Uma mistura que consiste em um composto biologicamente ativo na forma de 0,439 g de diclofenaco ácido (DCA)



e composto triturador na forma de 3,681 g de cloreto de sódio (produzindo desta forma a mistura de 10,7 e 89,3% em peso, respectivamente,

correspondendo a 15 e 85% em volume, com um volume total de 2 cm<sup>3</sup>) foi moída a seco por 15 minutos usando um moinho/misturador Spex 8000D com um recipiente do moinho de esferas de aço temperado de 70 cm<sup>3</sup>, que contém dez esferas de aço inoxidável de 10 mm (40 g) como meio moedor. Isto resultou na formação de uma dispersão que compreende DCA na forma nanoparticulada dispersado dentro de uma matriz de composto triturador cloreto de sódio.

Para examinar o efeito da razão volumétrica de DCA para NaCl sobre o tamanho das partículas, foram conduzidos experimentos com: 5% em volume (3,43% em peso), 10% em volume (7% em peso), 30% em volume (22,5% em peso) e 50% em volume (45% em peso) de DCA para NaCl (volume total de 2 cm<sup>3</sup>, 15 minutos de tempo de moagem).

Partículas ultrafinas de diclofenaco ácido na forma nanoparticulada foram recuperadas removendo o composto triturador através de lavagem com ácido clorídrico diluído. O pó lavado foi subsequenteemente secado à temperatura ambiente por várias horas ao ar.

Para remover o composto triturador do diclofenaco ácido na forma nanoparticulada, a dispersão foi lavada da seguinte maneira: para obter 0,25 g de partículas de diclofenaco, quantidades variadas de dispersão foram usadas, dependendo da porcentagem volumétrica. Para uma dispersão de DCA a 15% em volume, 2,339 g foram adicionados lentamente a 40 mL de uma solução agitada intensamente de HCl 0,01 M e CTAB 1 mM (brometo de cetil-trimetilamônio) em um frasco cônico. A amostra foi agitada por 30 minutos e colocada dentro de tubos de plástico de 15 mL para centrifugação (tubos Falcon). A amostra foi então submetida a 3 repetições de: centrifugação (enquanto a velocidade da centrifugação era aumentada para cada etapa de lavagem de 5.000 g para 8.000 g e finalmente para 12.000 g por um período de 3 minutos), remoção do sobrenadante, adição de HCl 0,01 M e CTAB 1 mM, e redispersão por vórtice e aplicação de ultra-som (5-10 segundos cada).

As imagens SEM e TEM (Figura 4) demonstram que nanopartículas com um diâmetro da ordem de uma faixa de tamanho de 100-200 nm foram obtidas depois da lavagem. Os resultados de BET ilustrados na

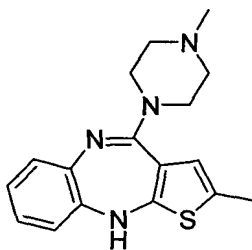
Figura 1 ilustram que a área superficial mais alta ( $11,755 \pm 0,1035 \text{ m}^2/\text{g}$ ) obtida foi para o DCA a 5% em volume. Como pode ser observado a partir da Figura 2, a análise por dispersão da luz dinâmica (DLS) apresentou tamanhos de partícula de  $160 \pm 30 \text{ nm}$ .

5 A dispersão resultante para a amostra a 15% em volume, estabilizada com o estabilizador superficial CTAB, demonstrou compreender a forma de fármaco de diclofenaco ácido (por XRD, FTIR e DSC), com nanopartículas menores do que 200 nm e a maioria da ordem de 30-50 nm. A TEM do DCA na forma nanoparticulada (depois de lavar a dispersão e  
10 estabilizada com o estabilizador superficial CTAB) também indicou nanopartículas esféricas e não-esféricas, as partículas não-esféricas parecendo ter formato de bastões, tendo um eixo geométrico menor com dimensão de cerca de 30 nm e uma dimensão do eixo geométrico maior de cerca de 150 nm. A análise por DSC do ponto de fusão de DCA na forma  
15 nanoparticulada confirmou sua identidade como diclofenaco ácido, com um ponto de fusão na faixa de 175-185 °C.

A Figura 7 ilustra o efeito de aumentar o tempo de moagem do diclofenaco ácido com composto triturador NaCl (15% em volume), ilustrando que o ponto de fusão se desloca para temperaturas mais baixas, similarmente  
20 devido a um decréscimo do diâmetro das partículas de diclofenaco ácido.

B. Processamento de olanzapina mais composto de moagem cloreto de sódio

Um composto biologicamente ativo na forma de 0,39 g de olanzapina em pó convencional,



25

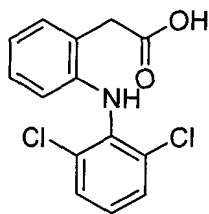
foi colocado em um aparelho de moagem (um recipiente de moinho de esferas de aço inoxidável, de  $70 \text{ cm}^3$ ) com o composto triturador na forma de 3,68 g de NaCl, produzindo desta forma a mistura de 9,6 e 90,4% em peso,

respectivamente, correspondendo a 15 e 85% em volume, com um volume total de 2 cm<sup>3</sup>. Os meios moedores compreendiam esferas de aço de 40 g e 10 mm (10 unidades) foram empregados no recipiente. O aparelho moedor foi fechado sob vácuo antes de moer. O resfriamento foi realizado com fluxo de ar comprimido (100 kcpa). A mistura foi moída a seco por 15 minutos e 180 minutos, a composição resultante depois da moagem durante ambos os tempos compreendia olanzapina na forma nanoparticulada dispersada no meio triturador NaCl.

Como pode ser observado a partir da Figura 3, a microscopia eletrônica de varredura (SEM) da dispersão resultante indicou estruturas nanocristalinas e nanopartículas de olanzapina da ordem de 100 nm. Os tempos de moagem testados incluíram 15 e 180 minutos em duas corridas separadas de moagem. A análise do ponto de fusão das nanopartículas produzidas no período de tempo de moagem de 180 minutos confirmou que a composição resultante era olanzapina, com um ponto de fusão na faixa de 200 °C. O material apresentou alguma descoloração em 180 minutos, o que é atribuído à degradação do fármaco.

C. Processamento de diclofenaco ácido com composto triturador cloreto de amônio

O composto biologicamente ativo na forma de 0,439 g de DCA em pó convencional,



foi colocado em um aparelho moedor (um recipiente de moinho de esferas de aço inoxidável de 70 cm<sup>3</sup>) com composto triturador na forma de 2,596 g de NH<sub>4</sub>Cl, produzindo desta forma a mistura a 14,5 e 85,5% em peso, respectivamente, correspondendo a 15 e 85% em volume, com um volume total de 2 cm<sup>3</sup>. Os meios moedores compreendiam esferas de aço de 40 g e 10 mm (10 unidades) foram empregados no moinho. O resfriamento foi realizado com

fluxo de ar comprimido (100 kcpa). O tempo de moagem foi de 15 minutos e a composição resultante depois da moagem compreendia DCA na forma nanoparticulada dispersado no composto triturador  $\text{NH}_4\text{Cl}$ .

O tamanho das nanopartículas pode ser observado a partir de uma TEM representativa depois da lavagem (Figura 5) e é de cerca de 200 nm de diâmetro (lavagem com HCl 0,01 M e CTAB 1 mM realizada como descrito para moagem de DCA com NaCl). O ponto de fusão da DSC indica que as nanopartículas são obtidas como diclofenaco ácido (Figura 6). O ponto de fusão do diclofenaco ácido é após a literatura de 182 °C, como se pode observar um ponto de fusão em 177 °C, o deslocamento deve-se provavelmente ao tamanho pequeno das partículas. O pico grande a 194 °C deve-se ao  $\text{NH}_4\text{Cl}$ .

#### D. Raloxifeno

Em modalidades nas quais o raloxifeno particulado, ou seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável, é produzido usando um método da invenção, e o método da invenção utiliza um composto triturador, em uma forma preferida da invenção, o diluente solúvel em água da composição farmacêutica é o mesmo que o composto triturador usado no método. Como deve ser entendido pelos versados nessas técnicas, pode ser desejável adicionar mais quantidades do diluente solúvel em água ao cloridrato de raloxifeno particulado com o propósito de preparar uma composição farmacêutica, em relação à quantidade usada no método, ou para remover parte do composto triturador antes da preparação da composição.

Em uma forma, a composição farmacêutica da invenção é uma forma de dosagem oral que compreende raloxifeno particulado de acordo com a invenção, ou seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável, de acordo com a invenção, um surfactante na forma de CTAB, e um solvente solúvel em água na forma de cloreto de sódio.

Na qualidade de outra modalidade da invenção, o raloxifeno particulado, ou seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável, pode ser administrado junto com uma quantidade eficaz de um agente terapêutico adicional, incluindo, porém sem limitações, estrogênio, progestina, compostos

de benzotiofeno, incluindo raloxifeno, compostos de naftila que têm atividade antiestrogênio, compostos de bis-fosfonato tais como alendronato e tiludronato, hormônio paratireóideo (PTH), incluindo formas truncadas e/ou recombinantes de PTH, tais como, por exemplo, PTH (1-34), calcitonina, proteínas morfogênicas ósseas (BMPs), ou combinações deles. As diferentes formas  
5 destes agentes terapêuticos adicionais disponíveis, bem como as várias utilidades associadas com os mesmos e os esquemas de dosagem aplicáveis são bem conhecidos pelos versados nessas técnicas.

Várias formas de estrogênio e progestina estão disponíveis  
10 comercialmente. Como aqui utilizado, o termo "estrogênio" inclui compostos que têm atividade de estrogênio e agentes baseados em estrogênio. Os compostos de estrogênio úteis na prática da presente invenção incluem, por exemplo, estradiol estrona, estriol, equilina, equilenina, cipionato de estradiol, valerato de estradiol, etinil-estradiol, fosfato de poliestradiol, estropipato,  
15 dietilestibestrol, dienestrol, clorotrianiseno, e misturas deles. Os agentes baseados em estrogênio incluem, por exemplo, 17-.alpha.-etinil-estradiol (0,01-0,03 mg/dia), mestranol (0,5-0,15 mg/dia), e hormônios estrogênicos conjugados tais como Premarin<sup>TM</sup> (Wyeth-Ayerst; 0,2-2,5 mg/dia). Como aqui utilizado, o termo "progestina" inclui compostos que têm atividade  
20 prostacional tais como, por exemplo, progesterona, noretinodrel, norgestrel, acetato de megestrol, noretindrona, agentes baseados em progestina, e similares. Os agentes baseados em progestina incluem, por exemplo, medroxiprogesterona tal como Provera<sup>TM</sup> (Upjohn; 2,5-10 mg/dia), noretinodrel (1,0-10,0 mg/dia), e noretindrona (0,5-2,0 mg/dia). Um composto baseado em  
25 estrogênio preferido é Premarin<sup>TM</sup>, e noretinodrel e noretindrona são agentes baseados em progestina preferidos. O método de administração de cada estrogênio agente baseado em estrogênio e progestina é consistente com aquele conhecido nessas técnicas.

#### Uso para Aliviar Patologias

30 Como afirmado no sumário, a presente invenção fornece ainda o uso do dito raloxifeno particulado, ou seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável, na fabricação de um medicamento para aliviar patologias, incluindo

osteoporose, baixar lipídeos séricos, e inibir endometriose, fibrose uterina, e câncer de mama, e o uso de composições que compreendem ou são formuladas usando o dito raloxifeno particulado, ou seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável, para aliviar patologias, incluindo osteoporose,  
5 baixar lipídeos séricos, e inibir endometriose, fibrose uterina, e câncer de mama

A presente invenção fornece um método para o tratamento de uma patologia, tal como osteoporose, baixar lipídeos séricos, e inibir endometriose, fibrose uterina, e câncer de mama pela administração de uma  
10 quantidade terapêuticamente eficaz de raloxifeno particulado, ou seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável, de acordo com a invenção.

A dosagem específica de raloxifeno particulado, ou seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável, necessária para tratar, inibir ou prevenir os sintomas e/ou uma doença em um mamífero, incluindo humanos, que  
15 sofrem das enfermidades acima de acordo com esta invenção dependerá da doença específica, dos sintomas, e gravidade, bem como da maior eficácia potencial devido à forma particulada do raloxifeno, ou seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável (por exemplo, maior solubilidade, dissolução mais rápida, área superficial aumentada).

As quantidades eficazes para esse uso dependerão do efeito terapêutico desejado; da via de administração; a potência do agente terapêuticamente ativo; a duração desejada do tratamento; o estágio e gravidade da doença que está sendo tratada; o peso e estado geral de saúde do paciente; e do julgamento do médico que prescreveu.  
20

Genericamente, as doses aceitas e eficazes devem ficar entre 15 mg e 1.000 mg, e mais tipicamente, entre 15 mg e 80 mg. Tais dosagens serão administradas a um paciente que necessita de tratamento desde uma até três vezes ao dia ou quão freqüentemente necessário para a eficácia, genericamente por períodos de pelo menos dois meses, mais tipicamente por  
30 pelo menos seis meses, ou cronicamente.

Como discutido acima, o raloxifeno particulado, ou seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável, desta invenção, pode ser administrado por uma série de vias, cuja seleção será decidida pelo médico atendente.

Os compostos de raloxifeno da presente invenção podem ser fabricados de acordo com procedimentos estabelecidos, tais como aqueles detalhados nas patentes n<sup>o</sup>s US 4.133.814, 4.418.068, e 4.380.635, e no pedido de patente europeu n<sup>o</sup> 95306050.6, Publicação N<sup>o</sup> 0699672, Kjell, *et al.*, depositado em 30 de agosto de 1995, publicado em 6 de março de 1996, sendo todos estes documentos aqui incorporados como referência. Além disso, as informações descritas no pedido de patente europeu publicado n<sup>o</sup> 0670162 A1, publicado em 6 de setembro de 1995, é aqui incorporado como referência.

Os métodos para a preparação de sais de raloxifeno amorfos e sais farmacêuticamente aceitáveis específicos foram discutidos anteriormente neste relatório descritivo.

#### D1. Cloridrato de Raloxifeno

O composto farmacêutico ativo convencional cloridrato de raloxifeno (0,5805 g) foi introduzido com NaCl (5,5208 g) em um vaso de aço (75 cm<sup>3</sup>) com corpos moedores que compreendem esferas de aço de 10×10 mm. O volume total da mistura cloridrato de raloxifeno/sal foi de 3 cm<sup>3</sup> com 15% em volume do fármaco. O cloridrato de raloxifeno e o composto triturador cloreto de sódio foram mantidos secos antes da moagem estocando sob vácuo e sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. A câmara de moagem foi fechada sob vácuo para remover a umidade e o ar, a fim de reduzir a degradação/oxidação.

A câmara de moagem foi montada em um moinho de esferas Spex e batida por 15 min e resfriada por uma corrente de ar comprimido. Isto resultou na formação de uma dispersão sólida que consiste em cloridrato de raloxifeno dispersado dentro de uma matriz de NaCl fino.

A câmara de moagem foi então cuidadosamente aberta para liberar o vácuo, e fechada para permitir que quaisquer partículas veiculadas pelo ar decantem. A câmara de moagem foi então aberta em uma capela com coifa para impedir a inalação das partículas finas, e o conteúdo foi transferido

através de uma peneira de 2 mm (para remover os corpos moedores) em um frasco de vidro de 8 mL e estocado em um dessecador a vácuo sobre  $P_2O_5$ .

Para remover cloreto de sódio do cloridrato de raloxifeno moído, a dispersão sólida foi lavada da seguinte maneira: a dispersão sólida foi  
5 misturada com 0,1 g do surfactante CTAB, e colocada em um frasco Schott de 25 mL. 20 mL de solução gelada de HCl 0,1 M e brometo de cetil-trimetilamônio (CTAB) 1 mM foram adicionados. O frasco foi fechado e imediatamente montado no moinho de esferas Spex e batida por 3 minutos. Depois do procedimento de batimento, uma dispersão amarelo-pálida se  
10 formou, e ela foi estocada em um banho de gelo antes da centrifugação. A amostra foi então submetida à centrifugação subsequente (3×): (a velocidade da centrifugação foi aumentada para cada etapa de lavagem de 6.000 g para 8.000 g e finalmente para 12.000 g por um período de 3 minutos cada), remoção do sobrenadante, adição de HCl 0,01 e CTAB 1 mM, e redispersão  
15 por misturação em vórtice.

A dispersão foi então transferida para cima de um vidro de relógio e secada sobre uma corrente de ar. Depois de secar por cerca de 3 horas, a suspensão foi secada para formar uma camada seca sobre a superfície do vidro, e ela foi estocada de um dia para o outro em um dessecador a vácuo  
20 sobre  $P_2O_5$ . Isto produziu 0,48 g de pó seco que foi estocado em um frasco de vidro em um dessecador a vácuo.

As propriedades de dissolução do cloridrato de raloxifeno particulado foram testadas com um aparelho USP e condições gástricas simuladas, e comparadas com cloridrato de raloxifeno existente no mercado.  
25 Cerca de 60 mg do cloridrato de raloxifeno particulado e do cloridrato de raloxifeno comercial, respectivamente, foram introduzidos em cápsulas de gelatina. As propriedades de dissolução foram acompanhadas em função da concentração da solução versus tempo.

As condições de dissolução foram as seguintes: 1L de HCl 0,1 M  
30 contendo 2 g de NaCl foi desgaseificado e levado para 37 °C em um vaso de dissolução USP com pá e agitado a cerca de 80 rpm. O cloridrato de raloxifeno foi testado como pó ou em cápsula de gelatina com com um contrapeso

metálico. Para cada ponto no tempo, 2 mL de amostra foram removidos da solução; para remover os agregados maiores, ela foi centrifugada por 1 min a 10.000 g e 1,5 ml foi removido pelo topo da solução e a concentração foi medida usando um HPLC Waters operando um método validado com relação à especificidade, linearidade, precisão e reprodutibilidade.

O perfil de dissolução na Figura 8 ilustra propriedades de solubilidade significativamente intensificadas do cloridrato de raloxifeno particulado em oposição ao cloridrato de raloxifeno comercial, e isto pode ser observado, por exemplo, em um aumento de quase cinco vezes na concentração da solução depois de 50 minutos no fluido intestinal simulado. Para entender estes dados, precisa-se enfatizar que as condições foram mantidas perto da dosagem comercializada de raloxifeno e a concentração de 60 mg de fármaco por litro é bem acima da solubilidade.

Como pode ser observado pelas micrografias eletrônicas de varredura na Figure 9a, as partículas de cloridrato de raloxifeno comercial parecem ter uma ampla distribuição de tamanho com partículas vítreas de até vários micrômetros. Depois de moer o sal de cloridrato de raloxifeno com NaCl, pequenas estruturas no tamanho de cerca de 100-200 nm são uma característica predominante (Figura 9b). Depois do procedimento de lavagem, e secagem, as pequenas estruturas podem ser atribuídas às partículas de cloridrato de raloxifeno (à medida que a matriz do sal era removida por lavagem), as estruturas semelhantes a partículas apresentam um tamanho de cerca de 100-200 nm (Figuras 9c e d).

O tamanho determinado por SEM estava de bom acordo com a distribuição de tamanho da dispersão antes da secagem por dispersão da luz dinâmica (DLS) (Figura 10). Neste caso, o tamanho das partículas foi determinado com um aparelho de dispersão de luz dinâmica HPPS Malvern com uma distribuição de tamanho depois do número de  $128 \pm 53$  nm (ponderado numérico) em intensidade um segundo pico de 300 nm foi detectado. Antes da medição quaisquer agregados ou aglomerados maiores foram removidos centrifugando por 1 min a 6.000 g, e apenas o sobrenadante

foi analisado. Isto indica que as partículas obtidas no processo de moagem não crescem significativamente durante o procedimento de lavagem.

5 Outra evidência das partículas diminuídas depois da moagem e lavagem é a área superficial BET que aumentou de 0,1 m<sup>2</sup>/g do cloridrato de raloxifeno comercial para cerca de 7 a 20 m<sup>2</sup>/g do cloridrato de raloxifeno particulado, o que pode ser explicado pela razão aumentada de superfície para massa à medida que o diâmetro das partículas diminui. As áreas superficiais de vários exemplos estão tabuladas abaixo.

Amostra nº	Área superficial BET
169AW	15,6517±0,0332 m <sup>2</sup> /g
169BW	17,0576±0,0368 m <sup>2</sup> /g
171AW	16,6507±0,0297 m <sup>2</sup> /g
171BW	15,0311±0,0244 m <sup>2</sup> /g
172AW	18,7621±0,0373 m <sup>2</sup> /g
172BW	21,1382±0,0323 m <sup>2</sup> /g
174AW	13,9266±0,0320 m <sup>2</sup> /g
174BW	17,9952±0,0317 m <sup>2</sup> /g
175AW	16,7377±0,0199 m <sup>2</sup> /g
175BW	25,1960±0,0502 m <sup>2</sup> /g
176AW	20,6579±0,0400 m <sup>2</sup> /g
176BW	11,9100±0,0221 m <sup>2</sup> /g
3011AW	10,1126±0,0295 m <sup>2</sup> /g
3013BW	7,0471±0,0202 m <sup>2</sup> /g
3016AW	9,1337±0,0394 m <sup>2</sup> /g
3011BW	10,505±0,0290 m <sup>2</sup> /g
1177AW	9,1774±0,0435 m <sup>2</sup> /g (amostras combinadas)
3016BW	
3017BW	
3013AW	
177B15	

10 O ponto de fusão indica um início de dez graus Celsius diminuído para o cloridrato de raloxifeno nanoparticulado, em comparação com o produto comercial, sendo evidenciado ainda mais por um tamanho de partícula reduzido (Figura 11).

Os espectros de XRD (Figura 12) ilustram que o cloridrato de raloxifeno nanoparticulado parece estar na mesma fase cristalina que o cloridrato de raloxifeno comercial e sugerem que as partículas permanecem cristalinas. A ampliação relativa dos picos das nanopartículas de raloxifeno em comparação com o raloxifeno comercial é um outro indicador do tamanho reduzido das partículas.

Os espectros de  $^1\text{H-NMR}$  da solução, ilustrados na Figura 13, confirmam que o composto é idêntico ao cloridrato de raloxifeno comercial; determinou-se também que cerca de 2% em peso do surfactante CTAB estão presentes depois da lavagem e secagem. Os espectros de  $^1\text{H NMR}$  da solução foram medidos de cerca de 10 mg de cloridrato de raloxifeno particulado e do cloridrato de raloxifeno comercial (dados não ilustrados) dissolvido em  $d_6$ -DMSO.

Os espectros de FT-IR (Figura 14) ilustram ainda mais a identidade química do cloridrato de raloxifeno e do cloridrato de raloxifeno nanoparticulado.

O teor de sal depois da lavagem era desprezível, e determinado por medições por ICP, apenas cerca de 0,65% em peso de NaCl permaneceu, enquanto que a amostra comercial apresentada com cerca de 0,08% em peso de NaCl não baixam significativamente as concentrações de sal. Esta observação foi fundamentada também pelo desaparecimento do padrão de NaCl nos espectros de XRD depois da lavagem, em comparação com a amostra diretamente depois da moagem do sal (dados não ilustrados).

A identidade química do cloridrato de raloxifeno foi confirmada ainda mais pela similaridade dos espectros de IR, que é quase idêntica. Isto confirma também que a quantidade de CTAB depois da lavagem é bem pequena (Figura 14). Contudo, a reversão do potencial Zeta parece indicar que o surfactante realmente também desempenha um papel importante.

## D2. Cloridrato de Raloxifeno (amorfo)

O composto farmacêutico ativo convencional cloridrato de raloxifeno (0,3867 g) foi introduzido com NaCl (3,672 g) em um vaso de aço (75  $\text{cm}^3$ ) com corpos moedores que compreendem esferas de aço de 10×10 mm.

O volume total da mistura de cloridrato de raloxifeno/sal foi de 2 cm<sup>3</sup> com 15% em volume de fármaco. O cloridrato de raloxifeno e também o composto triturador cloreto de sódio foram adicionados sem qualquer etapa adicional de secagem ao moinho. A câmara de moagem de aço foi fechada sob vácuo para  
5 remover a umidade do ar, e para reduzir a degradação/oxidação.

A câmara de moagem foi montada em um moinho de esferas Spex e foi batida por 15 min e resfriada por uma corrente de ar comprimido. Isto resultou na formação de uma dispersão sólida que consiste em cloridrato de raloxifeno dispersado dentro de uma matriz de NaCl fino.

10 A câmara de moagem foi então cuidadosamente aberta para liberar o vácuo, e fechada para permitir que quaisquer partículas veiculadas pelo ar decantem. A câmara de moagem foi então aberta em uma capela com coifa para impedir a inalação das partículas finas, e o conteúdo foi transferido através de uma peneira de 2 mm (para remover os corpos moedores) para  
15 dentro de frascos de vidro e estocado em um dessecador a vácuo sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

Para remover o cloreto de sódio do cloridrato de raloxifeno moído, a dispersão sólida foi lavada da seguinte maneira: cerca de 4,1 g da dispersão sólida foram colocados dentro de um frasco Schott de 25 mL, e 20 mL de solução gelada de HCl 0,1 M e dodecil-sulfato de sódio (SDS) 1 mM foram  
20 adicionados. O frasco foi fechado e imediatamente montado no moinho de esferas Spex e batida por 1 minuto. Depois do procedimento de batimento, uma dispersão amarelo-pálida se formou, e ela foi estocada em um banho de gelo antes da centrifugação. A amostra foi então submetida a uma etapa de centrifugação a 6.000 g por um período de 3 minutos, e o sobrenadante foi  
25 removido. A amostra foi dispersada com 4 mL de HCl 0,1 M e solução de SDS 1 mM.

A dispersão foi então transferida para cima de um vidro de relógio e secada sobre uma corrente de ar. Depois de secar por cerca de 3 horas, a suspensão foi secada para formar uma camada seca sobre a superfície do  
30 vidro, e ela foi estocada de um dia para o outro em um dessecador a vácuo sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

A XRD ilustra que depois de moer e lavar a estrutura cristalina de cloridrato de raloxifeno é perdida, e o amplo aumento na intensidade de 10 para 35 (2 Teta) é indicativo de uma fase amorfa (Figura 15). O espectro de XRD indica o diferente estágio de processamento, antes da moagem, depois da moagem, e depois da lavagem. O cloridrato de raloxifeno comercial apresenta picos distintos que se devem ao seu estado cristalino. Os picos prevalentes depois da moagem do sal se devem principalmente ao cloreto de sódio e ao uso do suporte de amostra de alumínio, os picos do cloridrato de raloxifeno não podem ser identificados, pois eles estão diluídos demais na matriz. Depois de uma etapa de lavagem, alguns picos do cloreto de sódio permanecem, mas apenas uma banda ampla de cloridrato de raloxifeno pode ser observada, o que pode ser atribuído à fase amorfa.

Há apenas poucos picos relacionados aos cristais de cloridrato de raloxifeno concernentes, indicando que alguma ordem de cristais é formada. Os espectros de XRD indicam um pouco que ainda há algum cloreto de sódio remanescente na amostra, como pode ser observado a partir dos picos a cerca de 27(2 Teta).

A SEM indica que algumas partículas pequenas foram formadas com um tamanho de cerca de 100-200 nm. Algumas das partículas parecem ser ligeiramente alongadas (Figura 16).

A área superficial BET foi medida como sendo 10,6 m<sup>2</sup>/g, o que confirma que um material com alta superfície foi formado e fundamenta os resultados da imagem de SEM.

Os espectros de IR, particularmente o pico a 2.960 cm<sup>-1</sup>, indica que o sal cloridrato de raloxifeno está presente nas amostras moídas e também nas moídas e lavadas (Figura 17). Alguns picos são menos acentuados então nos espectros de cloridrato de raloxifeno puro, mas isto poderia se dever ao sal remanescente.

### D3. Base Livre de Raloxifeno

0,3640 g da base livre de raloxifeno e 3,6725 g de NaCl (20% em volume de fármaco) foram moídos com 10 unidades de esferas de aço de 10 por 15 min à temperatura ambiente.

A SEM do material de partida indica que grandes pedaços de base de raloxifeno com aparência vítrea, e não tem estrutura fina, mas é muito liso (Figuras 18a e b). A SEM depois da moagem do sal ilustra em contraste uma estrutura fina com pequenas partículas de cerca de 100 nm de diâmetro que formam aglomerados maiores (Figuras 18c e d). As partículas parecem ter formato uniforme e nenhuma diferença entre sal ou fármaco pode ser observada.

Depois da moagem com esferas, o sal amplamente removido por dispersão em um tampão de pH 9, no qual a solubilidade do raloxifeno é muito baixa, mas o NaCl se dissolveria (Tampão TRIS 0,01 M, pH ajustado com HCl) (TRIS: (cloridrato de tris-(hidróxi-metil)-amino-metano). Para estabilizar de forma coloidal as partículas, e para impedir a agregação, o surfactante não iônico Plasdone<sup>®</sup> S-630 (0,5 g/mL) e o surfactante iônico dodecil-sulfato de sódio SDS (0,2 mM) foram adicionados (Figura 19). A dispersão foi agitada em 50 mL da mistura supramencionada com uma barra de agitador magnético por 15 min, e em seguida, por alguns segundos de ultra-som em um banho de água.

A dispersão foi então lavada por centrifugação usando tubos Falcon de 15 mL e uma velocidade de centrifugação de 5.000 g. O sobrenadante foi descartado e o sedimento foi dispersado com 30 mL de Tampão TRIS 0,01 M (pH 9) e SDS 1 mM, batendo. Uma outra centrifugação a 5.000 g seguiu-se e o pélete foi dispersado com 3 mL de TRIS 0,01M (pH 9) e SDS 1 mM.

A dispersão foi secada sobre uma corrente de nitrogênio e secada a vácuo. A imagem SEM na Figura 20 revela uma estrutura fina em nanoescala, que indica estruturas menores do que 100 nm. As partículas parecem ter secado em uma estrutura semelhante a uma rede, provavelmente com formação de ponte pelo surfactante polimérico Plasdone.

A área superficial BET indicou uma área superficial muito grande de  $57,7178 \pm 0,4095 \text{ m}^2/\text{g}$ . Calculando com uma densidade de  $1,3 \text{ g}/\text{cm}^3$ , e presumindo nanopartículas monodispersadas, o diâmetro das partículas com

essa área superficial seria de cerca de 80 nm. (Para uma densidade de 1,2 g/cm<sup>3</sup>: 85 nm, e para 1,4 g/cm<sup>3</sup>, 70 nm).

A XRD indica que a base de raloxifeno é amorfa e o produto resultante depois da lavagem é similarmente amorfo, e ela indica também os picos distintamente diferentes do sal cloridrato de raloxifeno (Figura 21). A XRD do pó indica que a base livre de raloxifeno (ralox) fica retida depois da moagem e lavagem. Os espectros da amostra de moagem do sal são dominados pelo pico intenso de NaCl; depois de lavar, a intensidade mais baixa dos picos de NaCl indica que a quantidade de NaCl é reduzida enormemente e revela a fase amorfa da base livre de raloxifeno. A base livre de raloxifeno parece conter ainda uma pequena quantidade de NaCl, em comparação com a amostra diretamente depois da moagem do sal antes de remover a matriz.

Por reflexão difusa de raios infravermelhos demonstrou-se que a base livre fica retida depois da moagem com esferas e depois da dissolução da matriz (Figura 22), como indica o pico em cerca de 2.900 cm<sup>-1</sup>. Depois da dissolução da matriz, o pico adicional a cerca de 1.750 cm<sup>-1</sup> se deve muito provavelmente ao surfactante não iônico Plasdone S-630, que provavelmente cobre a superfície das nanopartículas.

Pode-se concluir que partículas menores do que 100 nm da base livre de raloxifeno amorfa, revestidas com o surfactante não iônico Plasdone podem ser formadas.

#### D4. Estudos Animais

Este estudo envolveu a investigação da farmacocinética de cloridrato de raloxifeno depois da administração oral de duas formulações de dosagem a 12 cães *beagle* machos e fêmeos. As duas formas de dosagem investigadas foram: (1) partículas de cloridrato de raloxifeno, desenvolvidas de acordo com o método da presente invenção, (2) API padrão. Ambas formas foram administradas como cápsulas preparadas pelo laboratório de produtos farmacêuticos da TetraQ.

Como testado antes da administração aos cães, o cloridrato de raloxifeno particulado tinha as seguintes propriedades: >75% das partículas

eram na faixa de tamanho 220 – 350 nm, com >90% na faixa de 160 – 342 nm. A calorimetria de varredura diferencial, ou DSC, indicou uma redução aproximada de 10 °C no início da fusão em comparação com API. A dissolução do raloxifeno particulado sob condições-padrão em fluido gástrico simulado e fluido intestinal simulado (60 mg em 1 L de fluido) indicou um aumento significativo na dissolução em comparação com o API comparativo. A 90 minutos depois da adição, aproximadamente 15 mg/L de raloxifeno particulado foram detectados versus 8 mg/L do API comparativo para SGF; e 4,5 mg/L versus 0,75 mg/L para SIF.

10 Note-se que um aumento menos significativo foi observado quando as amostras não tinham sido submetidas a uma breve trituração usando um almofariz e pilão. A trituração não teve qualquer efeito sobre o perfil de dissolução do API comparativo; entretanto, uma maior velocidade de dissolução e também solubilidade do cloridrato de raloxifeno. Isso é  
15 consistente com a presença de aglomerados soltos no raloxifeno particulado, mas não no API comparativo.

O estudo foi desenhado como um teste cruzado em 6 cães *beagle* machos e 6 fêmeos. O raloxifeno foi administrado como uma dose oral com 3 cães machos mais 3 cães fêmeos, cada um recebendo uma das duas  
20 preparações em cada uma das duas ocasiões de dosagem. Onze amostras de plasma foram coletadas de cada animal no período de 24 horas depois de cada dose e elas estavam todas disponíveis para a determinação da concentração de raloxifeno.

As amostras de plasma foram transportadas para os laboratórios da TetraQ-ADME sobre gelo seco e todas estavam em uma condição intacta (congeladas) depois da chegada. A concentração de raloxifeno nas amostras de plasma foi determinada por um ensaio LC-MS/MS desenvolvido e validado pela TetraQ – ADME.

30 A análise farmacocinética foi realizada usando os macros escritos para o propósito para o *software* Excel. Foram usados métodos farmacocinéticos independentes de modelo padrão. Tempos nominais de

amostragem foram usados nos cálculos. As concentrações plasmáticas de raloxifeno foram usadas para determinar os seguintes parâmetros:

- (i)  $C_{max}$  Concentração plasmática máxima, lida diretamente a partir dos dados brutos.
- 5 (ii)  $T_{max}$  Tempo no qual a  $C_{max}$  foi atingida, também lido diretamente a partir dos dados brutos.
- (iii)  $k_e$  Constante da taxa de eliminação terminal, que foi determinada como a inclinação da linha de regressão para encaixar melhor na fase de eliminação terminal aproximadamente log-linear (usando a função de regressão de mínimos quadrados no *software* Excel 10 2003). Os dados das três ou quatro concentrações finais mensuráveis foram usados na análise de regressão para todos os conjuntos de dados.
- (iv)  $t_{1/2}$  Meia-vida de eliminação terminal =  $\ln 2/k_e$
- 15 (v)  $AUC_{0-t}$  Área sob a curva de concentração plasmática versus tempo desde o tempo zero até a última concentração de raloxifeno mensurável acima do limite inferior de quantificação do ensaio, determinada por integração da regra trapezoidal. Os valores da concentração menores do que o limite inferior de quantificação (LLOQ) que ocorreram antes da primeira concentração mensurável foram ajustados para zero.
- 20 (vi)  $AUC_{t-\infty}$  Área sob a curva de concentração plasmática versus tempo desde o tempo da última concentração plasmática medida até o infinito, determinada pela fórmula  $C_t/k_e$ , onde  $C_t$  é o valor da concentração calculado sobre a linha de melhor encaixe no tempo quando a última concentração plasmática medida ocorreu, e  $k_e$  é a constante da taxa de eliminação terminal, como definida acima.
- 25 (vii)  $AUC_{0-\infty}$  Soma de  $AUC_{0-t}$  e  $AUC_{t-\infty}$ .

30 Os dados individuais em questão foram plotados usando escalas de concentração linear e estão apresentados na Figura 23. As nanopartículas de cloridrato de raloxifeno iCeutica estão etiquetadas genericamente como

Substância de Teste 1 e o cloridrato de raloxifeno disponível comercialmente está etiquetado como Substância de Teste 2. Os valores de média  $\pm$  SD (desvio-padrão) em cada tempo de amostragem nominal para cada grupo de dosagem estão indicados na forma tabular e gráfica na Figura 24.

5 Os dados de média  $\pm$  SD para cada grupo de dosage estão apresentados na Figura 25. Uma comparação adicional é feita para os resultados de  $C_{max}$  e  $AUC_{0-t}$  para os dois grupos de dosagem na Figura 26.

A administração de cloridrato de raloxifeno particulado resultou em um aumento de aproximadamente 59% na concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) e um aumento de 56% na área sob a curva de concentração plasmática versus tempo ( $AUC_{0-t}$ ) em comparação com aqueles depois da administração do API comercial ( $12,26 \pm 5,47$  e  $7,69 \pm 4,54$  ng/mL, e  $33,39 \pm 20,54$  e  $21,36 \pm 16,79$  ng.h/mL, respectivamente). Além disso, o tempo médio até a concentração máxima ( $T_{max}$ ) foi mais curto (1,00 versus 1,50 hora, respectivamente) depois da administração do cloridrato de raloxifeno particulado em comparação com depois da administração do API comercial API.

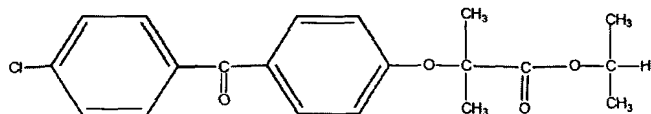
A análise dos dados de  $AUC_{0-t}$  e  $C_{max}$  para os animais individuais indicou que todos seguiram um padrão de resultados mais altos depois da administração do cloridrato de raloxifeno particulado em comparação com o API comercial, exceto aqueles para um animal fêmeo, para o qual resultados mais baixos foram obtidos para  $AUC_{0-t}$  e  $C_{max}$  depois da administração do cloridrato de raloxifeno particulado. Os resultados para este cão foram claramente inconsistentes com aqueles para os outros animais; entretanto, nenhuma explicação pode ser oferecida para esta inconsistência aparente nos resultados.

A variação entre os resultados obtidos foi razoavelmente alta depois da dosagem de ambas formulações. Nenhuma comparação estatística formal dos dados foi realizada. Entretanto, os resultados mais altos de  $C_{max}$  e  $AUC_{0-t}$ , bem como os resultados mais curtos de  $T_{max}$ , sugerem que as formulações da presente invenção têm o potencial para influenciar a

farmacocinética plasmática de raloxifeno de uma maneira que resultará em concentrações plasmáticas mais altas sendo atingidas inicialmente e também durante o período de tratamento inteiro.

E. Processamento de fenofibrato com o composto triturador cloreto de sódio em um moinho de atrito resfriado.

O composto biologicamente ativo na forma de 5 g de fenofibrato,



foi colocado em um moinho de atrito de 110 mL (Union Process, Modelo Modificado 01-HD) com 37 g de cloreto de sódio correspondente a uma razão volumétrica de 1:7 (15%:85%) em um volume de 20 mL com aproximadamente 1 kg de esferas moedoras de aço inoxidável de 0,06 cm (0,25 in). O vaso de moagem foi mantido a 0 °C através do uso de um refrigerante circulante externo e a moagem foi conduzida sob um fluxo de gás argônio. A moagem foi conduzida a 500 rpm por 30, 45 e 60 minutos, e as partículas foram lavadas em água desmineralizada para remover o cloreto de sódio. A Figura 27 ilustra fotografias SEM que ilustram as partículas resultantes de aproximadamente 700 nm, 500 nm e menos do que 50 nm.

F. Cloridrato de raloxifeno moído usando um composto triturador de lactose

O composto farmacologicamente ativo convencional cloridrato de raloxifeno (0,5805 g) foi introduzido com lactose (4,284 g) em um vaso de aço (75 cm<sup>3</sup>) com corpos moedores que compreendem esferas de aço de 10×10 mm. O volume total da mistura cloridrato de raloxifeno/lactose foi de 3 cm<sup>3</sup> com 15% em volume de fármaco. O cloridrato de raloxifeno e também o composto triturador lactose foram mantidos secos antes da moagem por estocagem sob vácuo sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. A câmara de moagem de aço foi fechada sob vácuo para remover a umidade e o ar, a fim de reduzir a degradação/oxidação.

A câmara de moagem foi montada em um moinho de esferas Spex e batida por 15 min e resfriada por uma corrente de ar comprimido. Isto resultou na formação de uma dispersão sólida que consiste em cloridrato de raloxifeno dispersado dentro de uma matriz de lactose.

A câmara de moagem foi então cuidadosamente aberta para liberar o vácuo, e para que quaisquer partículas veiculadas pelo ar decantem. A câmara de moagem foi aberta em uma capela com coifa para impedir a inalação das partículas finas, e o conteúdo foi transferido através de uma peneira de 2 mm (para remover os corpos moedores) para dentro de frascos de vidro de 8 mL e estocado em um dessecador a vácuo sobre  $P_2O_5$ .

Como pode ser observado a partir das imagens SEM (Figura 28), a mistura de fármaco e composto triturador lactose que contém partículas abaixo de 100 nm que acredita-se representam o fármaco raloxifeno. A Figura 28a ilustra que algumas partículas pequenas bem abaixo de 5 microns são formadas depois da moagem. Em uma ampliação mais alta uma subestrutura, que apresenta partículas com elementos nanoparticulados de 100 nm, podem ser observadas.

A dissolução das partículas nos compostos trituradores lactose e NaCl foram comparadas com o API comercial (Figura 29). O raloxifeno moído com lactose e NaCl apresentou melhores propriedades de dissolução em relação ao API, o que ilustra a capacidade de melhorar as propriedades de dissolução de fármacos usando uma série de compostos trituradores e demonstra também que o composto triturador não precisa ser separado do API antes da formulação para reter essas melhores propriedades.

G. Base livre de olanzapina moída usando um composto triturador lactose

A base livre do composto farmacêutico ativo olanzapina convencional (0,5846 g) foi introduzido com lactose (4,284 g) dentro de um vaso de aço ( $75 \text{ cm}^3$ ) com corpos moedores que compreendem esferas de aço de  $10 \times 10 \text{ mm}$ . O volume total da mistura de olanzapina/lactose foi de  $3 \text{ cm}^3$  com 15% em volume de fármaco. A base livre de olanzapina e o composto triturador lactose foram mantidos secos antes da moagem por estocagem sob vácuo sobre  $P_2O_5$ . A câmara de moagem de aço foi fechada sob vácuo para remover a umidade e o ar, a fim de reduzir a degradação/oxidação.

A câmara de moagem foi montada em um moinho de esferas Spex e batida por 15 min e resfriada por uma corrente de ar comprimido. Isto

resultou na formação de uma dispersão sólida que consiste em base livre de olanzapina dispersada dentro do composto triturador lactose.

A câmara de moagem foi então cuidadosamente aberta para liberar o vácuo, e para que quaisquer partículas veiculadas pelo ar decantem.

5 A câmara de moagem foi aberta em uma capela com coifa para impedir a inalação das partículas finas, e o conteúdo foi transferido através de uma peneira de 2 mm (para remover os corpos moedores) para dentro de frascos de vidro de 8 mL, e estocado em um dessecador a vácuo sobre  $P_2O_5$ .

10 Como pode ser observado a partir da Figura 30, partículas finas podem ser obtidas depois da moagem em um composto triturador lactose.

Espera-se que uma ampla série de compostos GRAS pode ser usada como um composto triturador com os propósitos da presente invenção. Entretanto, alguns compostos trituradores podem oferecer vantagens específicas. Por exemplo, as misturas de olanzapina/composto triturador lactose produzidas sob condições similares às misturas de olanzapina/composto triturador cloreto de sódio parecem apresentar melhor fluidez, o que é vantajoso em sistemas de formulação automatizados.

20 Deve ficar evidente para os versados nos materiais e ciências farmacêuticas que inúmeros aperfeiçoamentos e modificações podem ser feitos nos processos descritos acima sem fugir dos conceitos inventivos básicos. Por exemplo, em algumas aplicações o composto biologicamente ativo precursor pode ser pré-tratado e fornecido para o processo na forma pré-tratada. Todas essas modificações e aperfeiçoamentos são considerados como estando dentro do âmbito da presente invenção, cuja natureza deve ser determinada a partir da descrição precedente e das reivindicações apensadas. Além disso, os exemplos precedents são fornecidos apenas com propósitos ilustrativos, e não pretendem limitar o âmbito dos processos ou composições desta invenção.

## REIVINDICAÇÕES

1. Método para produzir uma composição que compreende nanopartículas de um composto biologicamente ativo, **caracterizado** pelo fato de que compreende a etapa de:

5                   - moer a seco uma mistura de um composto sólido biologicamente ativo e um composto triturador móvel, em um moinho que compreende uma pluralidade de corpos moedores, por um período de tempo suficiente para produzir uma dispersão sólida que compreende nanopartículas do composto biologicamente ativo dispersado em um composto triturador pelo  
10 menos parcialmente moído.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que as nanopartículas têm um tamanho médio menor do que um tamanho selecionado no grupo que consiste em 200nm, 100nm, 75nm, 50nm, e 40nm.

15                   3. Método, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que o tamanho de partícula de pelo menos 50% das nanopartículas fica dentro da faixa de tamanho médio.

20                   4. Método, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato de que o tamanho de partícula de pelo menos 75% das nanopartículas fica dentro da faixa de tamanho médio.

25                   5. Método, de acordo com qualquer reivindicação precedente, **caracterizado** pelo fato de que o período de tempo é uma faixa selecionada no grupo que consiste em entre 5 minutos e 2 horas, entre 5 minutos e 1 hora, entre 5 minutos e 45 minutos, entre 5 minutos e 30 minutos, e entre 10 minutos e 25 minutos.

6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado** pelo fato de que o meio de moagem é selecionado no grupo que consiste em cerâmicas, vidros, polímeros, ferromagnéticos, e metais.

30                   7. Método, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pelo fato de que o meio de moagem são esferas de aço que têm um diâmetro selecionado no grupo que consiste em entre 1 e 20mm, entre 2 e 15mm, e entre 3 e 10mm.

8. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizado** pelo fato de que o composto biologicamente ativo é selecionado no grupo que consiste em produtos biológicos, aminoácidos, proteínas, peptídeos, nucleotídeos, ácidos nucleicos, e seus análogos e homólogos e derivados de primeira ordem.

9. Método, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado** pelo fato de que o composto biologicamente ativo é selecionado no grupo que consiste em fármacos contra obesidade, estimulantes do sistema nervoso central, carotenóides, corticosteróides, inibidores de elastase, antifúngicos, terapias de oncologia, antieméticos, analgésicos, agentes cardiovasculares, agentes antiinflamatórios, tais como NSAIDs e inibidores de COX-2, anti-helmínticos, agentes antiarrítmicos, antibióticos (incluindo penicilinas), anticoagulantes, antidepressivos, agentes antidiabéticos, antiepilépticos, anti-histamínicos, agentes anti-hipertensivos, agentes antimuscarínicos, agentes antimicobacterianos, agentes antineoplásicos, imunossuppressores, agentes antitireóideos, agentes antivirais, ansiolíticos, sedativos (hipnóticos e neurolépticos), adstringentes, agentes bloqueadores de receptores alfa-adrenérgicos, agentes bloqueadores de receptores beta-adrenérgicos, produtos de sangue e substitutos, agentes inotrópicos cardíacos, meios de contraste, antitussígenos (expectorantes e mucolíticos), agentes diagnósticos, agentes de imagens diagnósticas, diuréticos, dopaminérgicos (agentes antiparkinsonianos), hemostáticos, agentes imunológicos, agentes reguladores de lipídeos, relaxantes musculares, parassimpatomiméticos, calcitonina paratireóidea, e bifosfonatos, prostaglandinas, radifarmacêuticos, hormônios sexuais (incluindo esteróides), agente antialérgicos, estimulantes e anoréticos, simpatomiméticos, agentes tireóideos, vasodilatadores, e xantinas.

10. Método, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** pelo fato de que o composto biologicamente ativo é selecionado no grupo que consiste em haloperidol, cloridrato de DL-isoproterenol, terfenadina, cloridrato de propranolol, cloridrato de desipramina, salmeterol, citrato de sildenafil, tadalafil, vardenafil, ácidos fenâmicos, Piroxicam, Naproxen, Voltaren (diclofenaco), rofecoxib, ibuprofeno ondanstetrone, sumatriptano, naratriptano,

tartarato de ergotamina mais cafeína, metilsegide, olanzapina, raloxifeno, e fenofibrato.

5 11. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizado** pelo fato de que o composto triturador é selecionado no grupo que consiste em bissulfato de sódio, bicarbonato de sódio, hidróxido de sódio, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido tartárico, ácido cítrico, cloreto de amônio, cloridrato de metil-amina, brometo de amônio, hidróxidos cristalinos, bicarbonatos, bicarbonatos de metais alcalinos farmacologicamente aceitáveis, sulfato de sódio, cloreto de sódio, metabissulfito de sódio, tiosulfato de sódio, cloreto de amônio, sal de Glauber, carbonato de amônio, bissulfato de sódio, sulfato de magnésio, alume de potassa, cloreto de potássio, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, bicarbonato de potássio, e lactose.

15 12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda a etapa de remover pelo menos uma parte do composto triturador pelo menos parcialmente moído, onde as nanopartículas têm um tamanho médio de partícula menor do que 200nm.

20 13. Método, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos 25% do composto triturador pelo menos parcialmente moído são removidos.

14. Método, de acordo com a reivindicação 13, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos 50% do composto triturador pelo menos parcialmente moído são removidos.

25 15. Método, de acordo com a reivindicação 13, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos 75% do composto triturador pelo menos parcialmente moído são removidos.

30 16. Método, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado** pelo fato de que substancialmente a totalidade do composto triturador pelo menos parcialmente moído é removida.

17. Método para fabricar um medicamento, compreendendo o método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, **caracterizado**

pelo fato de que compreende ainda a etapa de combinar uma quantidade terapeuticamente eficaz da composição nanoparticulada produzida por ele com um carreador farmacologicamente aceitável.

5 18. Composição nanoparticulada, **caracterizado** pelo fato de que compreende nanopartículas de um composto biologicamente ativo, produzido pelo método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16.

19. Composição farmacêutica, **caracterizado** pelo fato de que compreende nanopartículas de um composto biologicamente ativo produzido pelo método de acordo com a reivindicação 17.

10 20. Composição nanoparticulada, de acordo com a reivindicação 18, **caracterizado** pelo fato de que as nanopartículas têm um tamanho médio menor do que um tamanho selecionado no grupo que consiste em 200nm, 100nm, 75nm, 50nm, e 40nm.

15 21. Composição nanoparticulada, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado** pelo fato de que o tamanho de partícula de pelo menos 50% das nanopartículas fica dentro da faixa de tamanho médio.

22. Composição nanoparticulada, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado** pelo fato de que o tamanho de partícula de pelo menos 75% das nanopartículas fica dentro da faixa de tamanho médio.

20 23. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado** pelo fato de que as nanopartículas têm um tamanho médio menor do que um tamanho selecionado no grupo que consiste em 200 nm, 100 nm, 75 nm, 50 nm, e 40 nm.

25 24. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 23, **caracterizado** pelo fato de que o tamanho de partícula de pelo menos 50% das nanopartículas fica dentro da faixa de tamanho médio.

25 25. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 24, **caracterizado** pelo fato de que o tamanho de partícula de pelo menos 75% das nanopartículas fica dentro da faixa de tamanho médio.

30 26. Composição nanoparticulada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 22, **caracterizado** pelo fato de que o composto biologicamente ativo é diclofenaco.

27. Composição nanoparticulada, de acordo com a reivindicação 26, **caracterizado** pelo fato de que o composto triturador é pelo menos um membro selecionado no grupo que consiste em  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , e  $\text{NaCl}$ .

5 28. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 25, **caracterizado** pelo fato de que o composto biologicamente ativo é diclofenaco.

29. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 28, **caracterizado** pelo fato de que o composto triturador é pelo menos um membro selecionado no grupo que consiste em  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , e  $\text{NaCl}$ .

30. Composição nanoparticulada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 22, **caracterizado** pelo fato de que o composto biologicamente ativo é naproxeno.

15 31. Composição nanoparticulada, de acordo com a reivindicação 30, **caracterizado** pelo fato de que o composto triturador é pelo menos um membro selecionado no grupo que consiste em  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , e  $\text{NaCl}$ .

20 32. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 25, **caracterizado** pelo fato de que o composto biologicamente ativo é naproxeno.

33. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 32, **caracterizado** pelo fato de que o composto triturador é pelo menos um membro selecionado no grupo que consiste em  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , e  $\text{NaCl}$ .

34. Composição nanoparticulada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 22, **caracterizado** pelo fato de que o composto biologicamente ativo é olanzapina.

30 35. Composição nanoparticulada, de acordo com a reivindicação 34, **caracterizado** pelo fato de que o composto triturador é  $\text{NH}_4\text{Cl}$ .

36. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 25, **caracterizado** pelo fato de que o composto biologicamente ativo é olanzapina.

5 37. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 36, **caracterizado** pelo fato de que o composto triturador é  $\text{NH}_4\text{Cl}$ .

38. Composição nanoparticulada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 22, **caracterizado** pelo fato de que o composto biologicamente ativo é sildenafil.

10 39. Composição nanoparticulada, de acordo com a reivindicação 38, **caracterizado** pelo fato de que o composto triturador é ácido cítrico.

40. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 25, **caracterizado** pelo fato de que o composto biologicamente ativo é sildenafil.

15 41. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 40, **caracterizado** pelo fato de que o composto triturador é ácido cítrico.

42. Composição nanoparticulada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 22, **caracterizado** pelo fato de que o composto biologicamente ativo é raloxifeno.

20 43. Composição nanoparticulada, de acordo com a reivindicação 42, **caracterizado** pelo fato de que o composto triturador é  $\text{NaCl}$ .

44. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 25, **caracterizado** pelo fato de que o composto biologicamente ativo é sildenafil.

25 45. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 44, **caracterizado** pelo fato de que o composto triturador é  $\text{NaCl}$ .

30 46. Composição nanoparticulada, **caracterizado** pelo fato de que compreende nanopartículas de um composto biologicamente ativo, formada pelo processo de moer a seco um composto biologicamente ativo sólido e um composto triturador móvel em um moinho que compreende uma pluralidade de corpos moedores, por um período de tempo suficiente para produzir uma dispersão sólida que compreende nanopartículas do composto

biologicamente ativo dispersadas em um composto moedor pelo menos parcialmente moído.

5 47. Composição nanoparticulada, de acordo com a reivindicação 46, **caracterizado** pelo fato de que as nanopartículas têm um tamanho médio menor do que um tamanho selecionado no grupo que consiste em 200nm, 100nm, 75nm, 50nm, e 40nm.

48. Composição nanoparticulada, de acordo com a reivindicação 47, **caracterizado** pelo fato de que o tamanho de partícula de pelo menos 50% das nanopartículas fica dentro da faixa de tamanho médio.

10 49. Composição nanoparticulada, de acordo com a reivindicação 48, **caracterizado** pelo fato de que o tamanho de partícula de pelo menos 75% das nanopartículas fica dentro da faixa de tamanho médio.

15 50. Composição nanoparticulada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 46 a 49, **caracterizado** pelo fato de que o processo compreende ainda a etapa de remover pelo menos uma parte do composto triturador pelo menos parcialmente moído.

20 51. Método para tratar um ser humano que necessita de tal tratamento, **caracterizado** pelo fato de que compreende a etapa de administrar uma quantidade farmacologicamente eficaz de um membro selecionado no grupo que consiste em uma composição nanoparticulada de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, da composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, e do medicamento de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes.

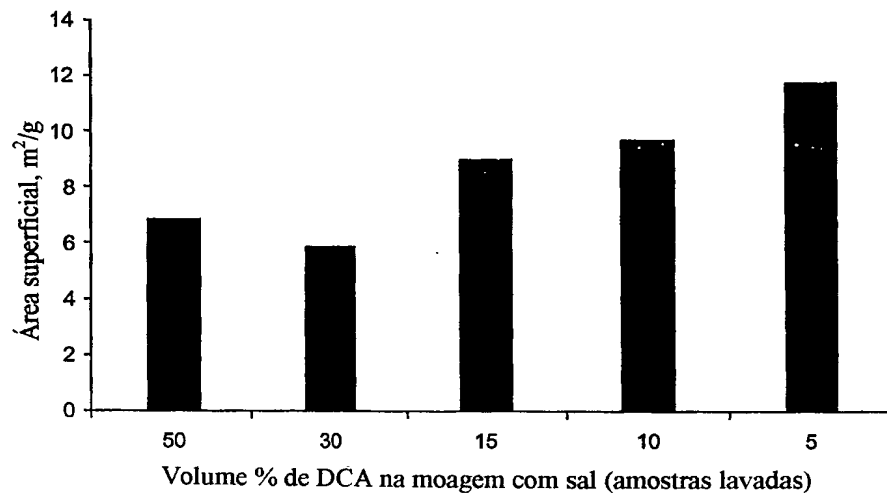
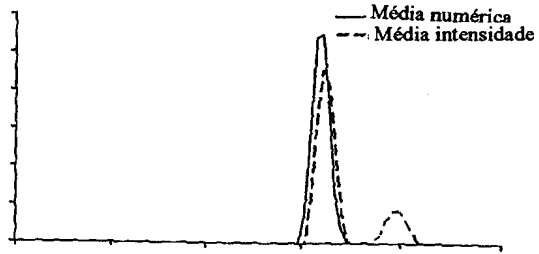


FIGURA 1

(a)



(b)

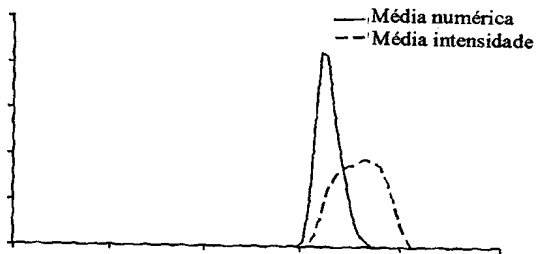


FIGURA 2

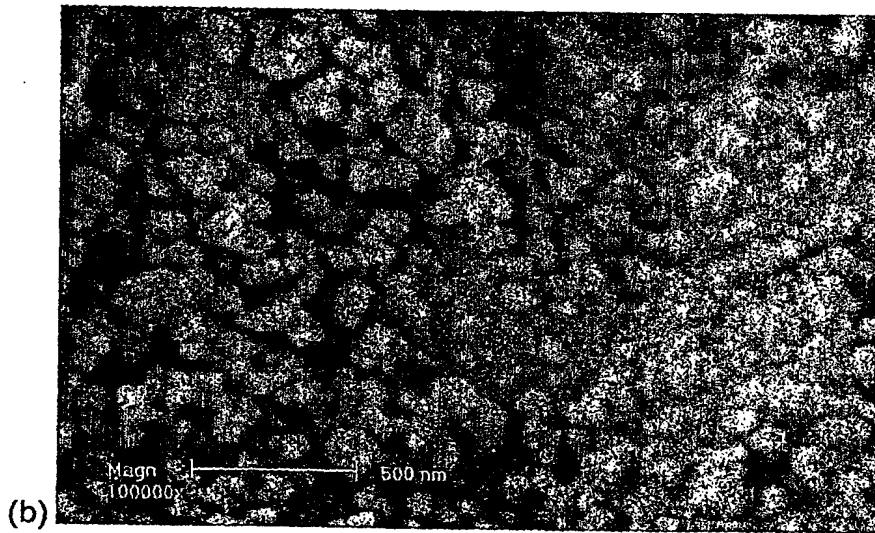
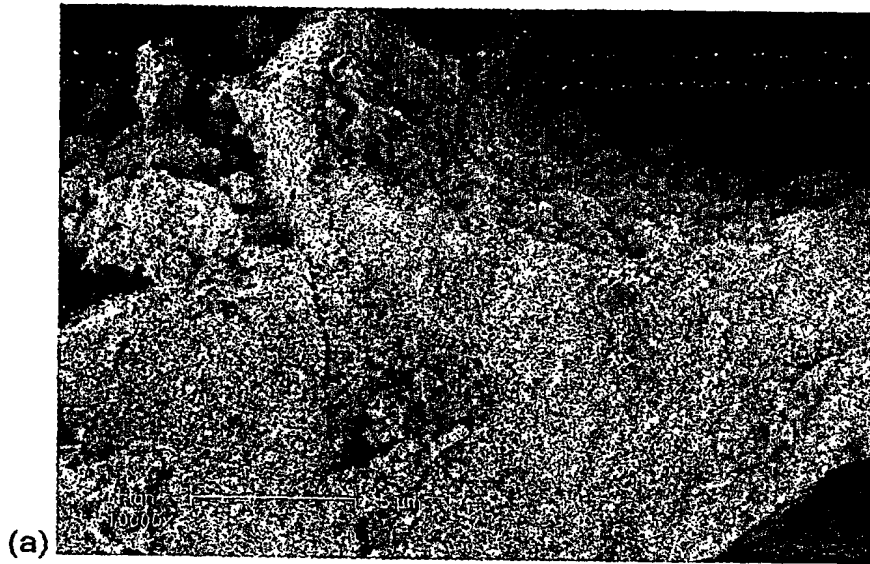


FIGURA 3

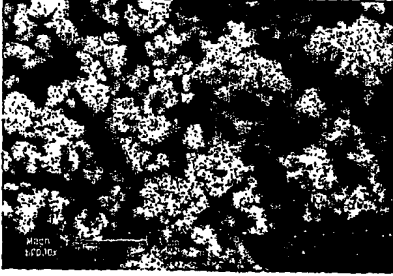
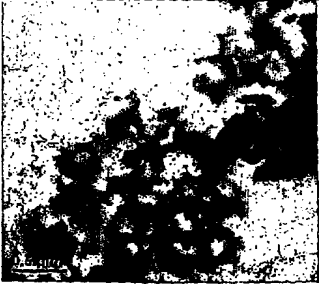
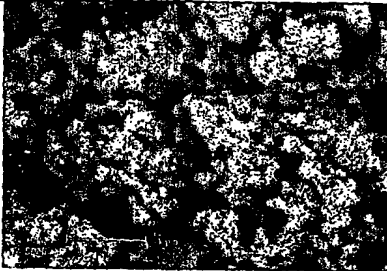
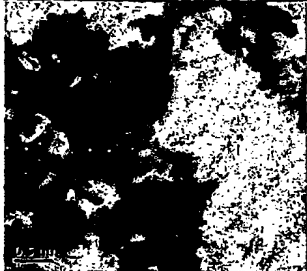

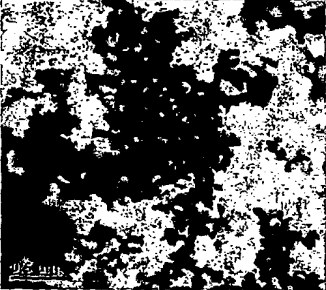

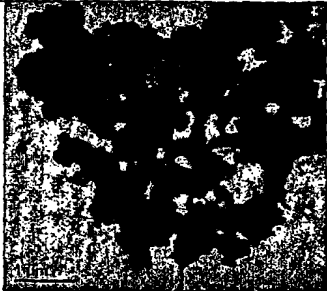
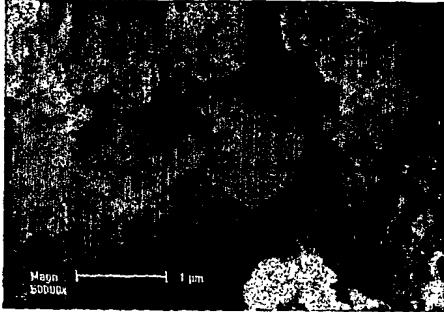

Vol %	SEM após lavagem	TEM após lavagem
5		
10		
15		
30		
50		

FIGURA 4

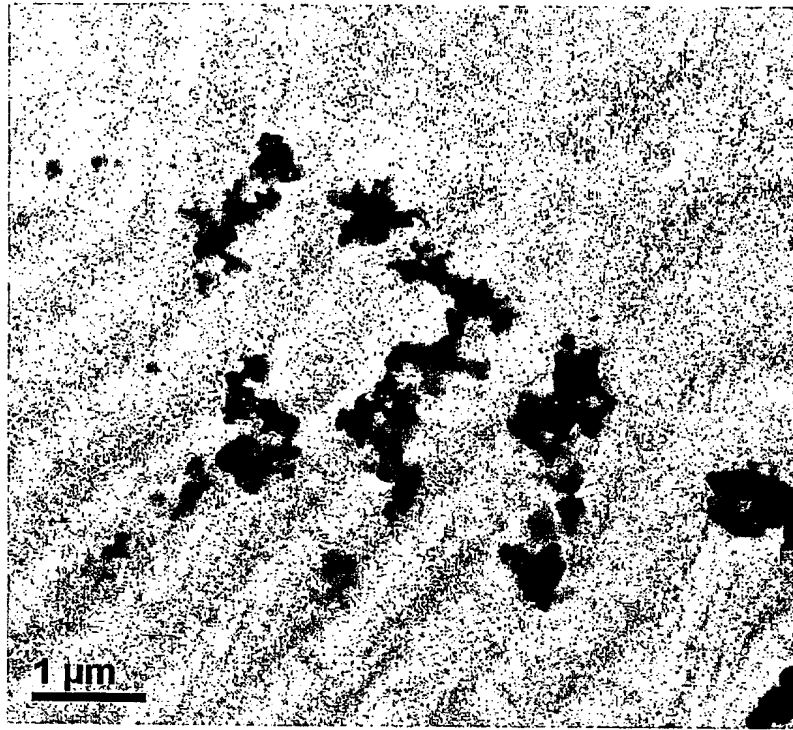


FIGURA 5

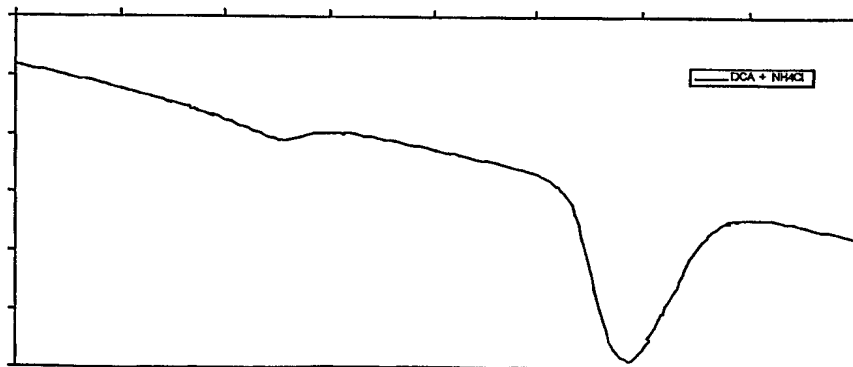


FIGURA 6

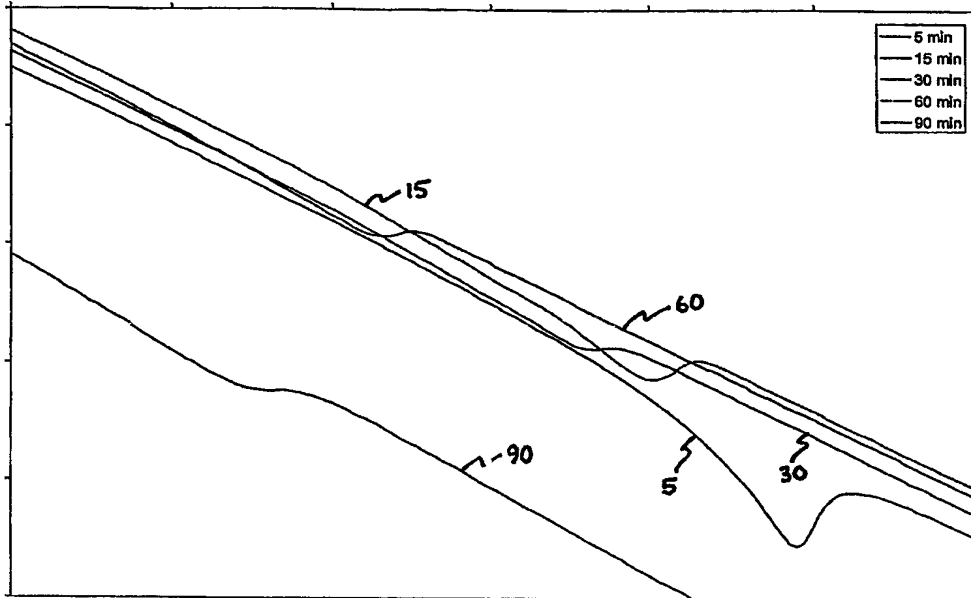
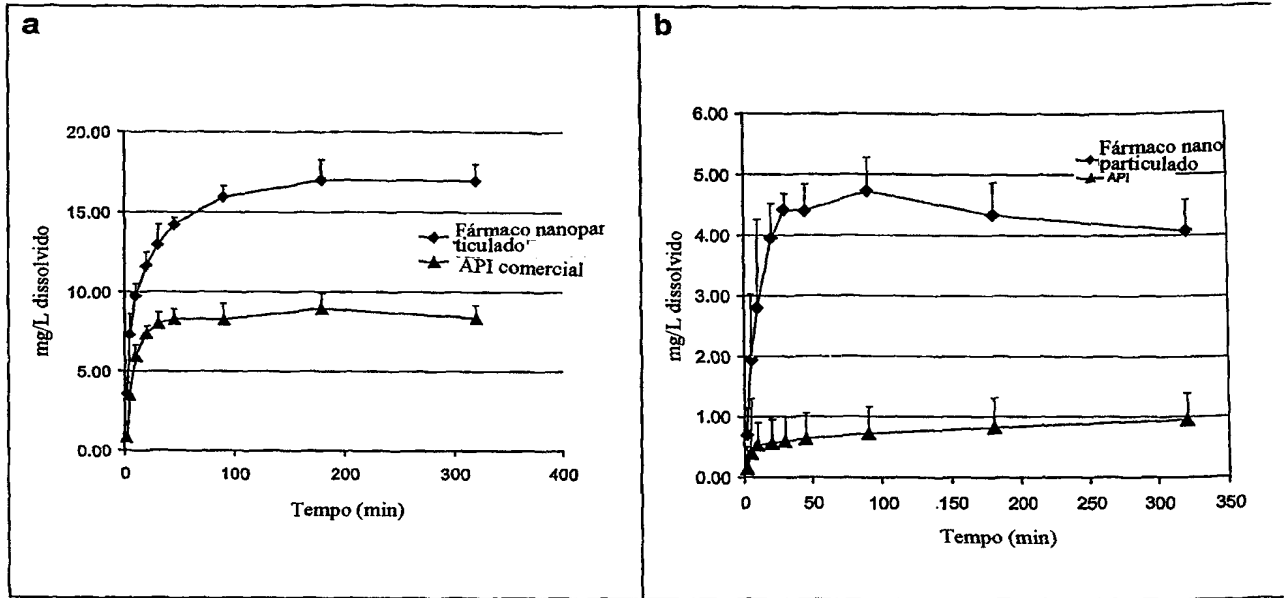


FIGURA 7



Comparação da dissolução de cloridrato de raloxifeno particulado (◆) com cloridrato de raloxifeno comercial(▲) em fluido gástrico simulado (a) e fluido intestinal simulado (b)

FIGURA 8

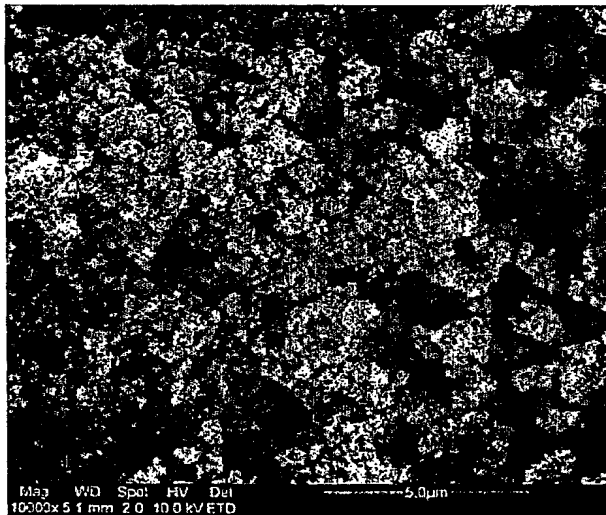
a



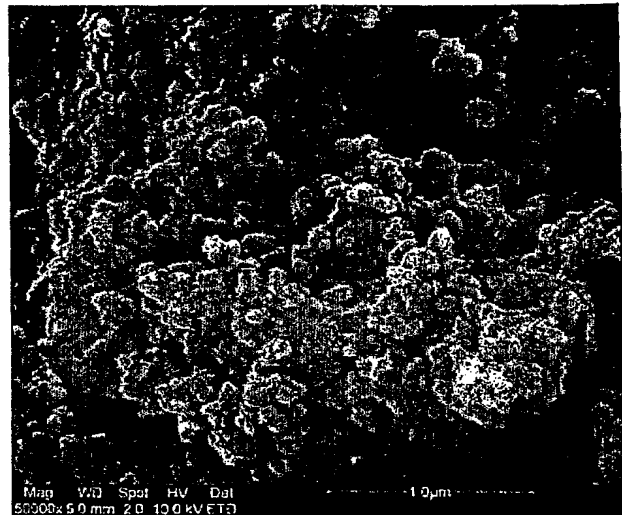
b



c



d



Imagens SEM da estrutura micrométrica e nanométrica de (a) cloridrato de raloxifeno comercial, (b) moído depois de 15 min, (c) e (d) lavado e secado antes da moagem

FIGURA 9

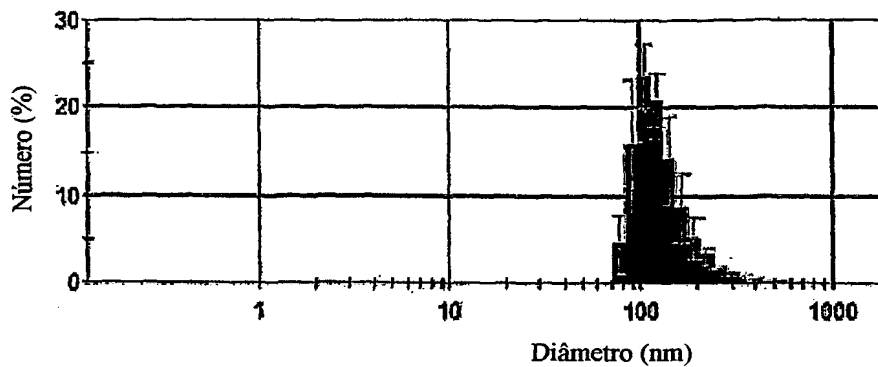


FIGURA 10

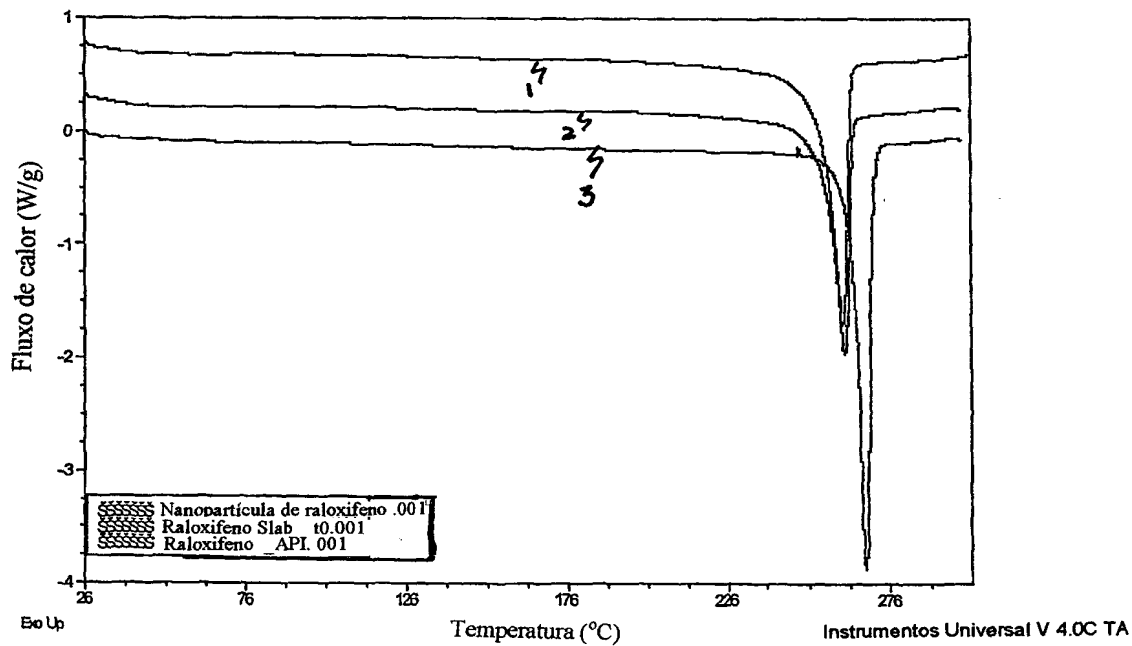


FIGURA 11

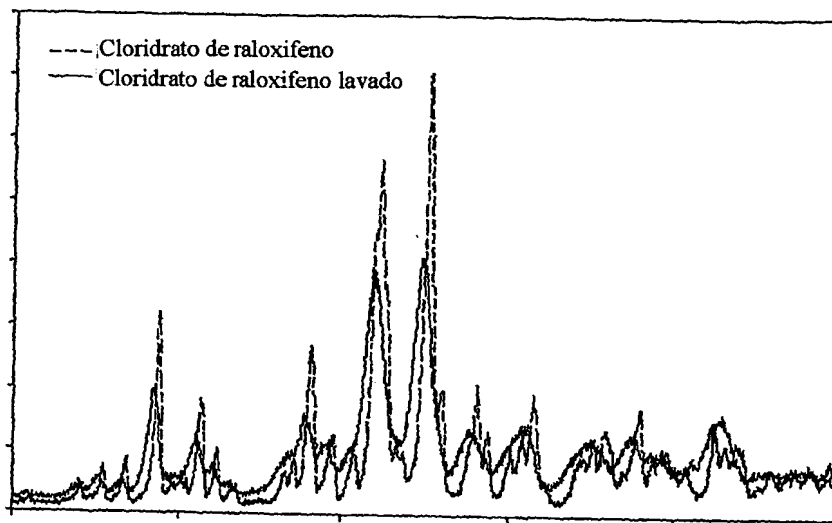
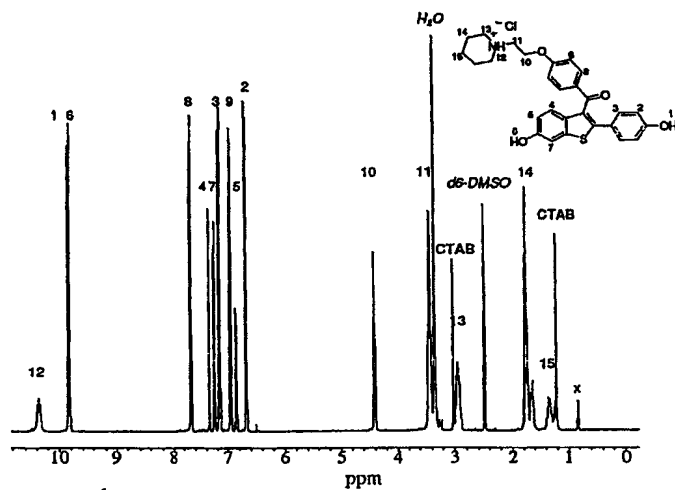
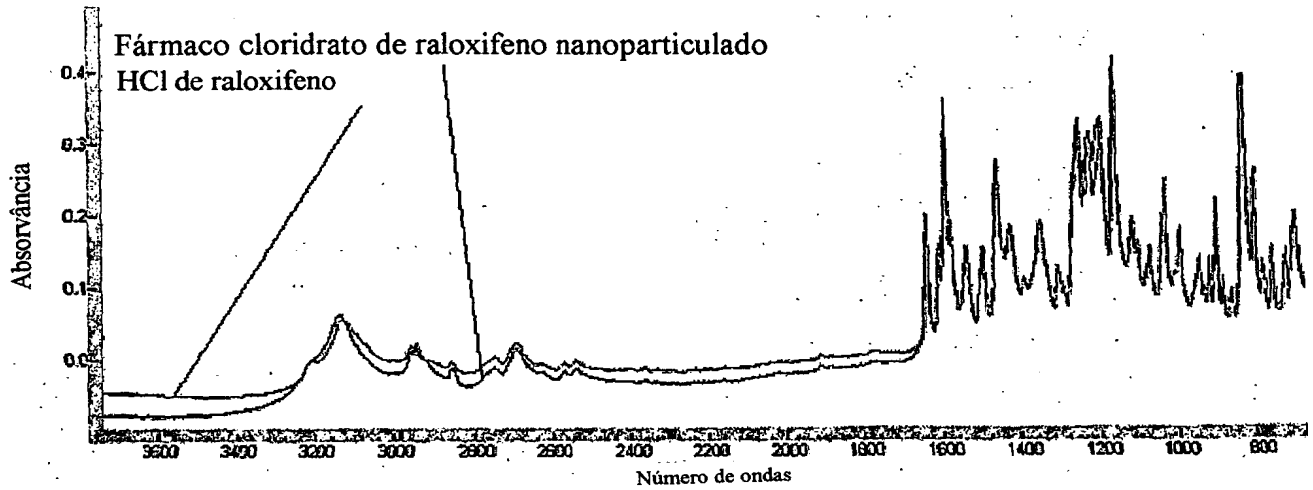


FIGURA 12



<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) de cloridrato de raloxifeno particulado depois da moagem, lavagem e secagem (tensoativo CTAB residual observado no espectro em um nível de 2,1 mol%; água presente em d<sub>6</sub>-DMSO)

FIGURA 13



Espectros de IR de cloridrato de raloxifeno comercial (inicialmente absorvância mais alta) e cloridrato de raloxifeno particulado depois da moagem e lavagem (inicialmente absorvância mais baixa)

FIGURA 14

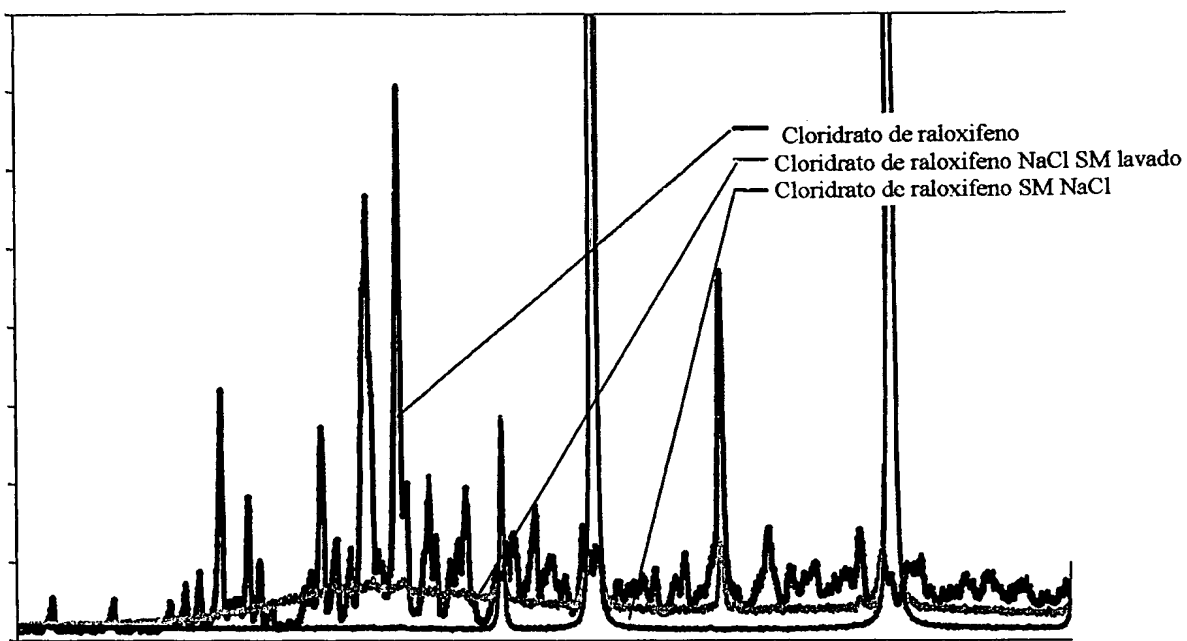


FIGURA 15

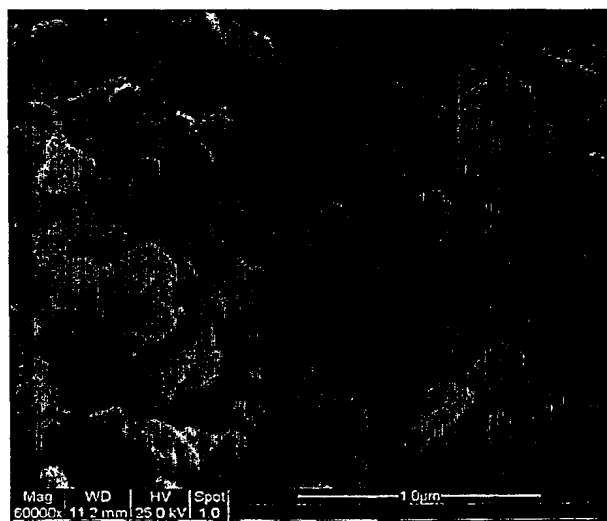


FIGURA 16

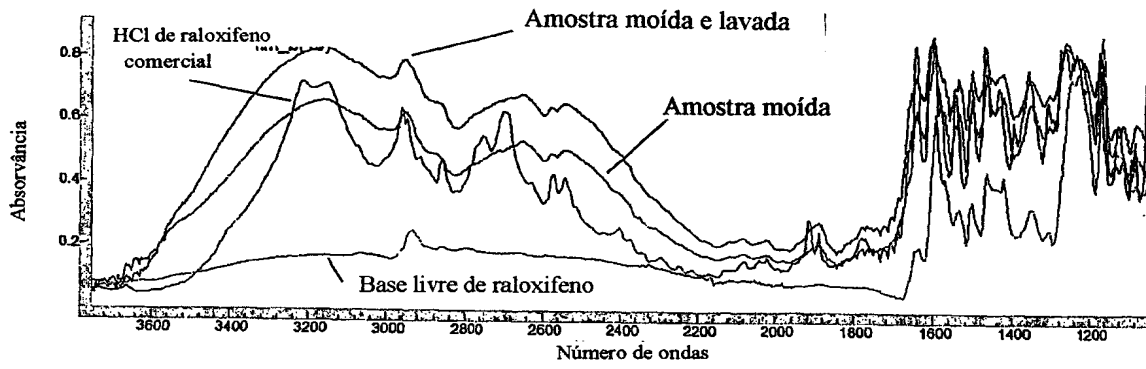


FIGURA 17

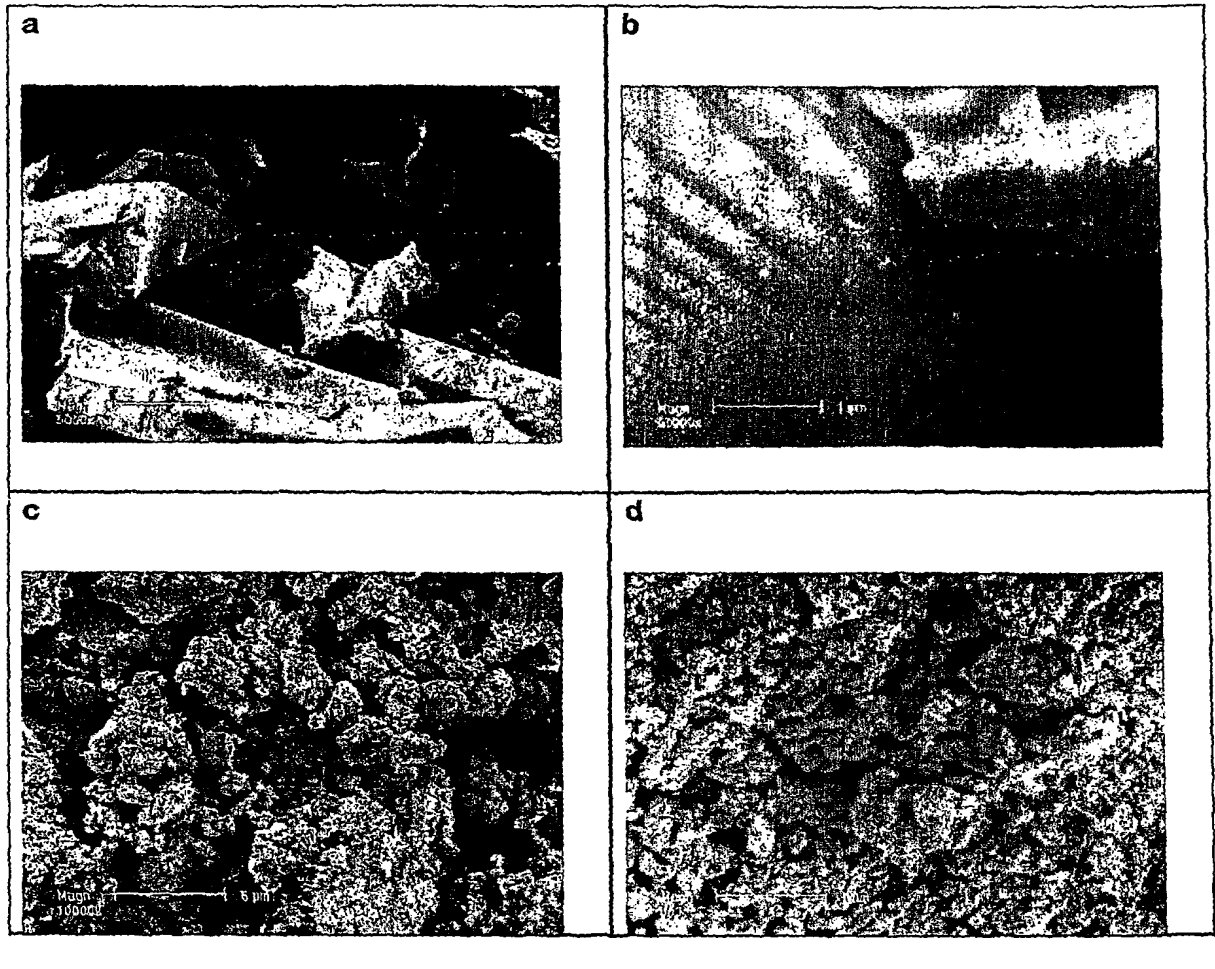


FIGURA 18



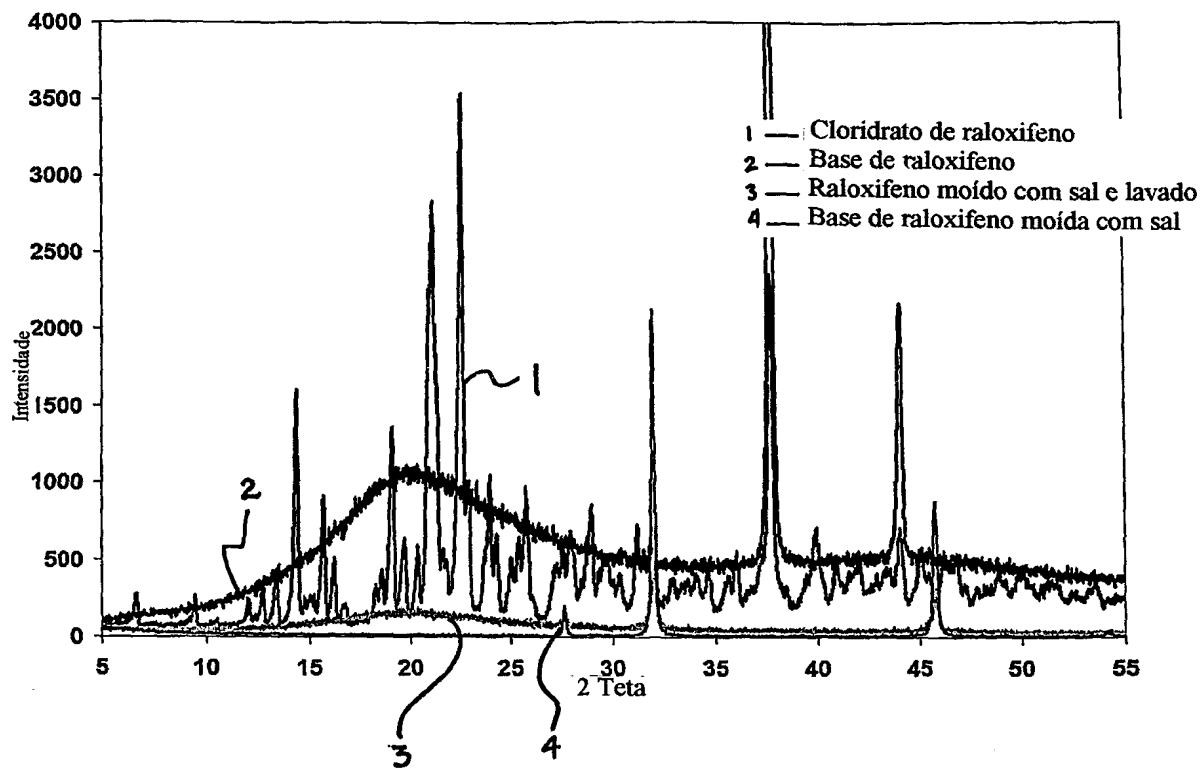
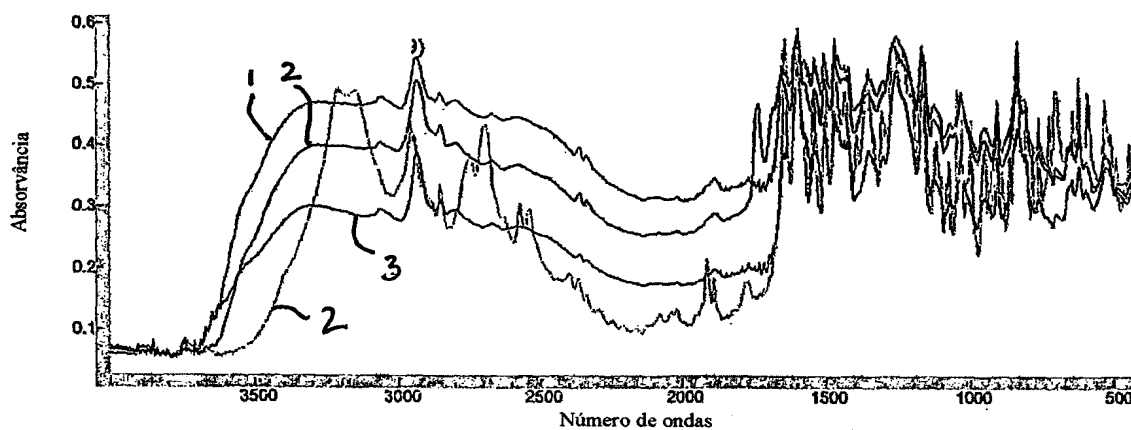


FIGURA 21



1 Vermelho: Base livre de raloxifeno

2 Verde: Cloridrato de raloxifeno comercial

3 Azul: Base livre de raloxifeno e NaCl depois de moagem com esferas

4 Preto: Raloxifeno lavado (uma vez)

FIGURA 22

1) Grupo A

Ordem de Administração: Ocasão 1 = Substância do teste 1;  
Ocasão 2 = Substância de teste 2

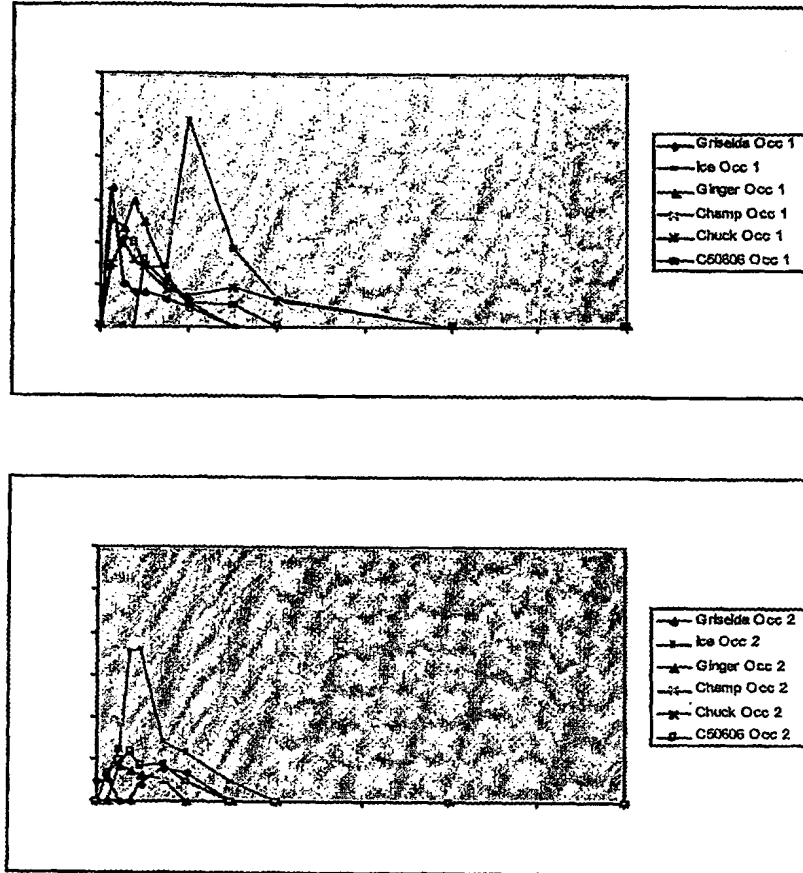


FIGURA 23

Gráficos de dados individuais de concentração versus tempo

2) Grupo B

Ordem de Administração: Ocasão 1 = Substância do teste 2;  
Ocasão 2 = Substância de teste 1

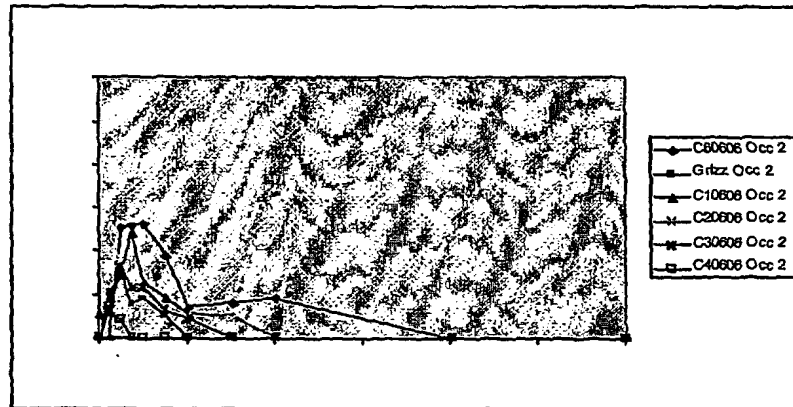
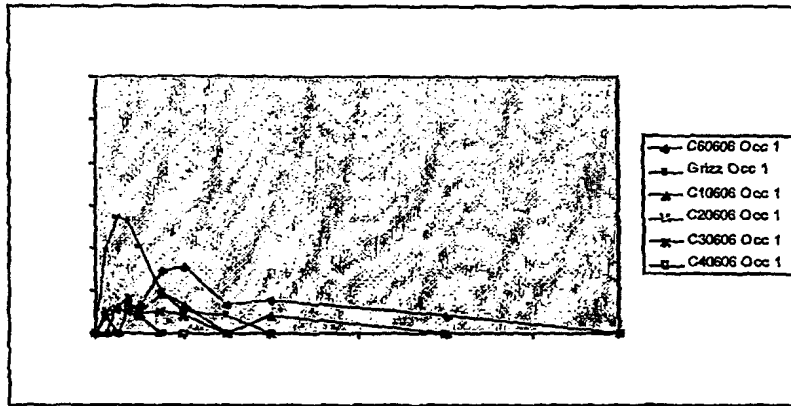


FIGURA 23 (continuação)

Dados de Concentração Média versus Tempo

Concentração plasmática de raloxifeno (ng/mL)

Tempo( hr)	Substância do Teste 1 (Nanopartículas iCeutica)		Substância do Teste 2 (API comercial)	
	Média	SD	Média	SD
0	0.24	0.81	0.36	0.96
0.5	7.09	5.13	4.19	2.52
1	7.94	3.30	6.87	3.65
1.5	8.79	3.75	6.60	4.70
2	8.15	3.89	5.11	4.61
3	5.35	2.64	4.18	1.73
4	6.20	7.50	3.60	1.97
6	4.29	2.44	2.64	0.55
8	3.51	0.77	3.15	1.28
16	---	---	---	---
24	---	---	---	---

Dados de concentração média (SD) versus tempo  
todos animais

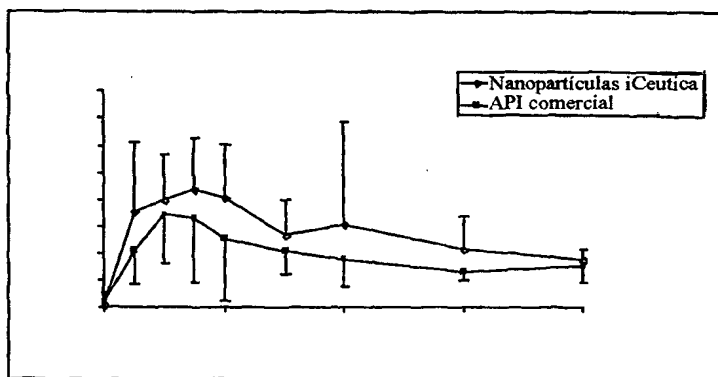


FIGURA 24

**Dados Farmacocinéticos Médios – Substâncias de Teste 1 e 2**

		<b>C<sub>max</sub></b> (ng/mL)	<b>T<sub>max</sub><sup>a</sup></b> (h)	<b>k<sub>elim</sub></b> (h <sup>-1</sup> )	<b>t<sub>half</sub></b> (h)	<b>AUC<sub>0-t</sub></b> (ng.h/mL)	<b>AUC<sub>0-inf</sub></b> (ng.h/mL)
<b>Substância de teste 1:</b>	<b>Média</b>	12.26	1.00	0.4191	1.91	33.39	42.12
	<b>SD</b>	5.47	---	0.1714	0.77	20.54	21.82
<b>Substância de teste 2:</b>	<b>Média</b>	7.69	1.50	0.3050	3.06	21.36	36.62
	<b>SD</b>	4.54	---	0.1576	2.12	16.79	23.45

<sup>a</sup>Mediano

FIGURA 25

**Comparação de Resultados de C<sub>max</sub> e AUC<sub>0-t</sub>: Substâncias de Teste 1 e 2**

Nome do Cão (Grupo)	Parâmetro Farmacocinético			
	C <sub>max</sub> (ng/mL)		AUC <sub>0-t</sub> (ng.h/mL)	
	Substâncias de teste		Substâncias de teste	
	1	2	1	2
Griselda (A)	16.40	3.94	20.29	9.27
Ice (A)	24.50	18.00	70.54	45.02
Ginger (A)	14.80	4.30	36.31	7.68
Champ (A)	15.80	9.50	65.04	17.86
Chuck (A)	9.85	10.40	39.94	20.74
C50606 (A)	10.70	5.89	31.68	15.73
C60606 (B)	13.20	7.83	50.08	58.48
Grizz (B)	7.28	13.60	12.81	37.18
C10606 (B)	12.10	4.70	28.79	17.43
C20606 (B)	11.60	7.20	26.26	13.83
C30606 (B)	8.20	4.18	17.12	10.22
C40606 (B)	2.67	2.76	1.85	2.90

FIGURA 26

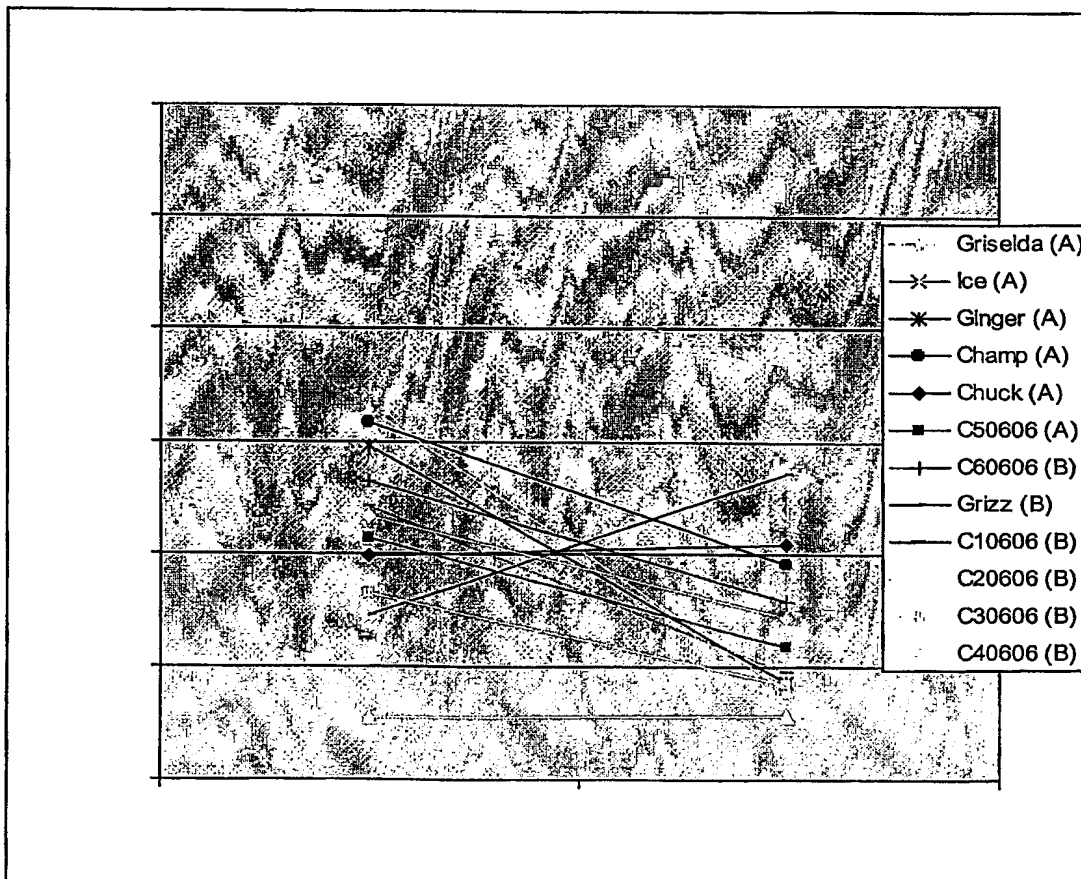
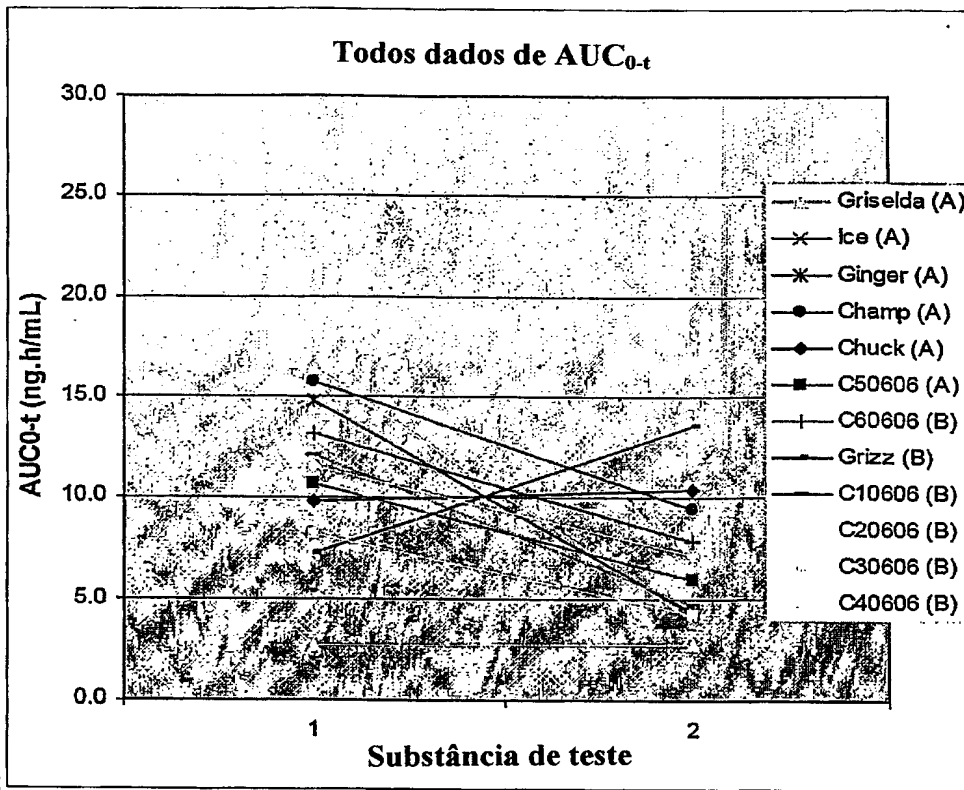


FIGURA 26 (continuação)

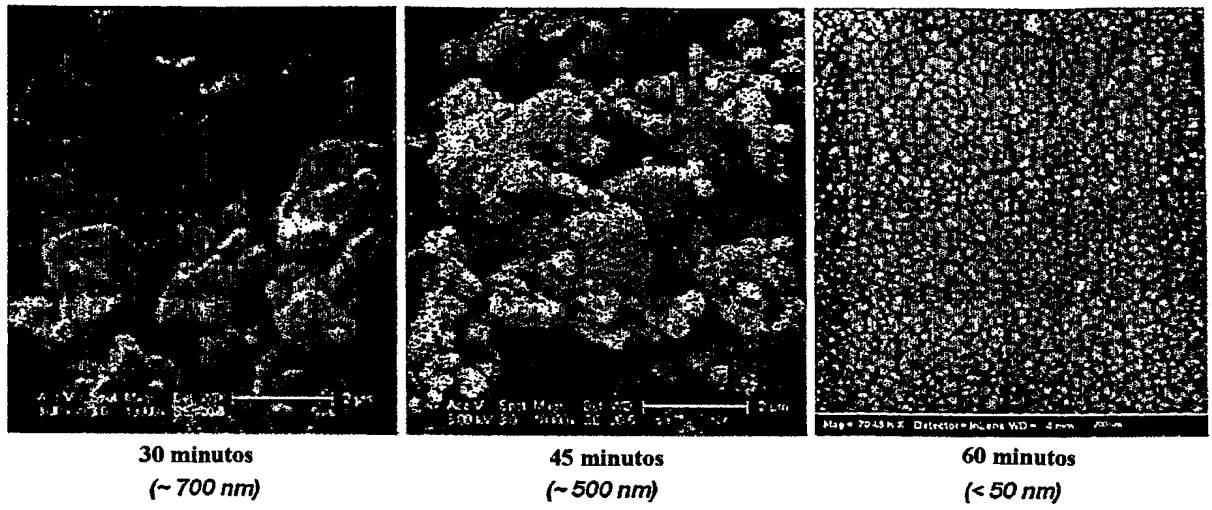


FIGURA 27

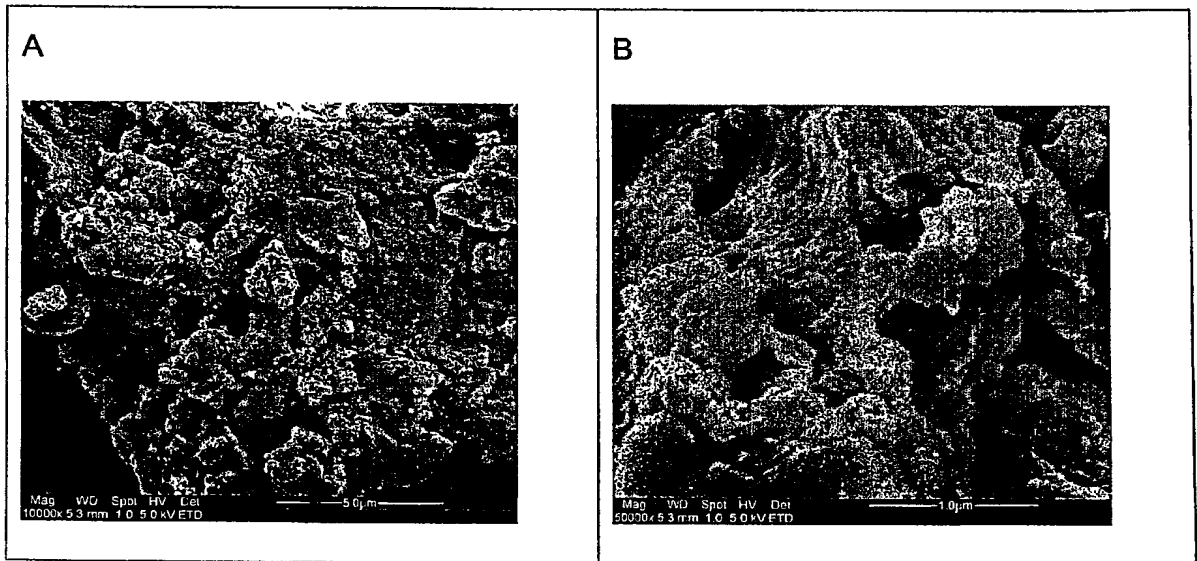


FIGURA 28

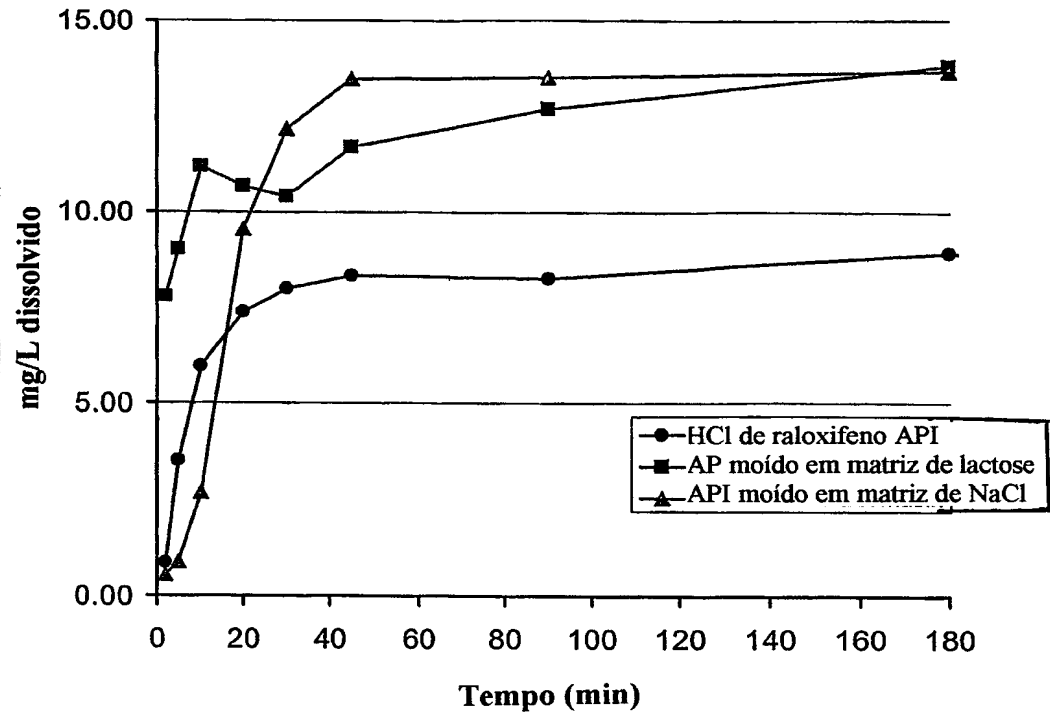


FIGURA 29

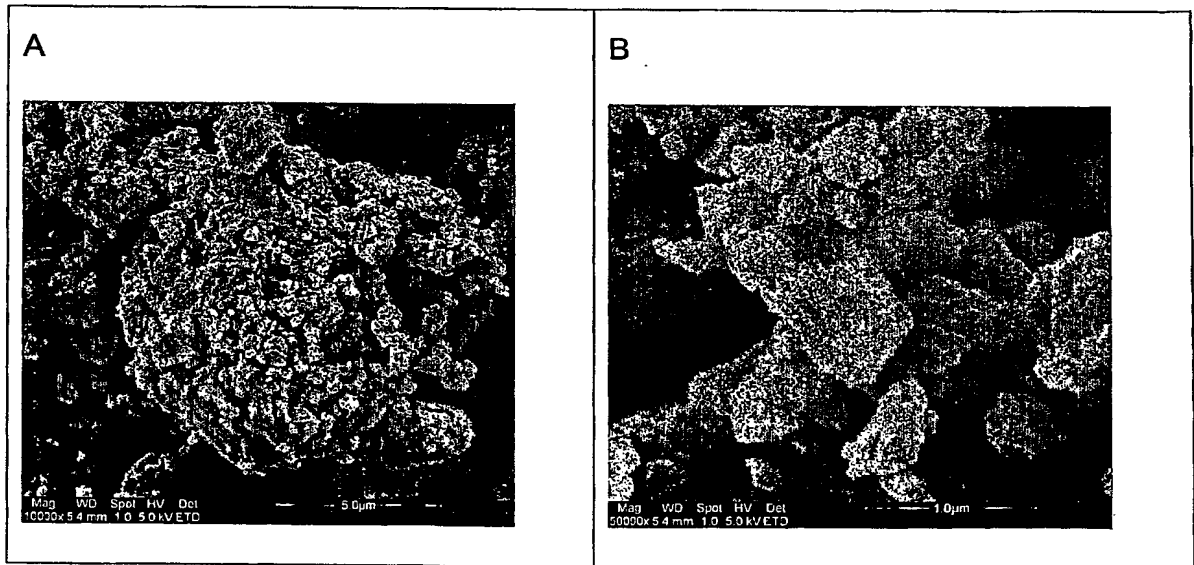


FIGURA 30

## **RESUMO**

### **MÉTODOS PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS BIOLÓGICAMENTE ATIVOS NA FORMA NANOPARTICULADA.**

A invenção refere-se a um método para produzir uma composição que  
5 compreende nanopartículas de um composto biologicamente ativo.