

(11) *Número de Publicação:* **PT 756493 E**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6 )  
A61K047/48 A

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

<p>(22) <i>Data de depósito:</i> 1995.04.13</p> <p>(30) <i>Prioridade:</i> 1994.04.22 IT MI940790</p> <p>(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1997.02.05</p> <p>(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2000.07.19</p>	<p>(73) <i>Titular(es):</i> CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. VIA PALERMO, 26/A I-43100 PARMA IT</p> <p>(72) <i>Inventor(es):</i> PAOLO CHIESI IT PAOLO VENTURA IT MAURIZIO DEL CANALE IT MAURIZIO REDENTI IT DANIELA ACERBI IT</p> <p>(74) <i>Mandatário(s):</i> JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO RUA DO SALITRE, 195 R/C DTO 1250 LISBOA PT</p>
--	--

(54) *Epígrafe:* COMPLEXOS DE INCLUSÃO COM COMPONENTES MÚLTIPLOS DE ELEVADA SOLUBILIDADE QUE CONTÊM UM MEDICAMENTO ÁCIDO UMA CICLODEXTRINA E UMA BASE

(57) *Resumo:*





258

**FOLHA DO RESUMO**

PAT. INV. <input checked="" type="checkbox"/>	MOD. UTI. <input type="checkbox"/>	MOD. IND. <input type="checkbox"/>	DES. IND. <input type="checkbox"/>	TOP. SEMIC. <input type="checkbox"/>	CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL (51)
N.º <b>756.493</b> (11)		N.º Objectos <input type="checkbox"/> N.º Desenhos <input type="checkbox"/>		DATA DO PEDIDO ___/___/___ (22)	

REQUERENTE (71) **CHIESI FARMACEUTICI S.p.A., italiana, industrial, com sede em Via**  
 (NOME E MORADA)  
**Palermo, 26/A, I-43100 Parma, Itália**  
 CÓDIGO POSTAL | | | | |

INVENTOR(ES) / AUTOR(ES) (72) **CHIESI, PAOLO; VENTURA, PAOLO; DEL CANALE, MAURIZIO; REDENTI, MAURIZIO; ACERBI, DANIELA; PASINI, MASSIMO; SZEJTLI, JÖSEF; VIKMON, MARIA e FENYVESI EVA**

REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE(S) (30)

DATA DO PEDIDO	PAÍS DE ORIGEM	N.º DO PEDIDO

FIGURA ( para interpretação do resumo)

COLAR FIGURA

EPÍGRAFE (54)  
**"COMPLEXOS DE INCLUSÃO COM COMPONENTES MÚLTIPLOS DE ELEVADA SOLUBILIDADE QUE CONTÊM UM MEDICAMENTO ÁCIDO, UMA CICLODEXTRINA E UMA BASE"**

RESUMO (max. 150 palavras) (57)

Descrevem-se complexos de inclusão com componentes múltiplos, caracterizados pela presença de um fármaco ácido, uma base e uma ciclodextrina. Os referidos complexos têm uma solubilidade específica em água.

NÃO ESCREVER NAS ZONAS SOMBREADAS

## DESCRIÇÃO

### **“COMPLEXOS DE INCLUSÃO COM COMPONENTES MÚLTIPLOS DE ELEVADA SOLUBILIDADE QUE CONTÊM UM MEDICAMENTO ÁCIDO, UMA CICLODEXTRINA E UMA BASE”**

A presente invenção diz respeito a complexos de inclusão com componentes múltiplos que compreendem basicamente um fármaco que comporta um grupo ácido (no seguimento definido como fármaco ácido), uma ciclodextrina e uma base.

No pedido de patente de invenção italiana nº MI93 A 000141, descrevem-se complexos de inclusão com três componentes que consistem num fármaco de tipo básico, uma ciclodextrina e um ácido, caracterizados por uma solubilidade muito elevada em água.

Os fármacos utilizados na formação desses complexos, na presença do ácido orgânico ou inorgânico que actua como contra-ião, dão origem a estruturas anfifílicas, isto é caracterizadas por um grupo fortemente hidrófobo e uma cabeça polar hidrófila.

Sabe-se que as moléculas com uma tal estrutura têm propriedades coloidais em soluções aquosas, isto é são susceptíveis de formar agregados para uma concentração apropriada e de baixar a tensão superficial do solvente: por outras palavras, actuam como agentes tensioactivos.

De entre as classes de compostos que têm sido mais estudados no tocante

a este aspecto (Attwood D., Florence A. T., Surfactant Systems, their chemistry, pharmacy and biology, Chapman e Hall, UK, 1983) encontram-se os derivados de difenilmetano e os derivados tricíclicos, alguns dos quais (terfenadina, tamoxifeno, ciclobenzaprina) mostraram ser agentes excelentes para a formação de complexos com componentes múltiplos.

Por consequência, tem sido considerado que o grande e inesperado aumento da solubilidade do fármaco convidado hidrófobo e da ciclodextrina que se observa quando se dissolvem em água os complexos com componentes múltiplos, é devido ao efeito recíproco e sinérgico de um componente sobre o outro: por outras palavras, a ciclodextrina aumentaria a solubilidade do convidado por complexação, enquanto que o convidado, uma vez atingida uma concentração em solução suficiente proporciona agregados e/ou micelas que actuariam como um agente tensioactivo em relação à ciclodextrina.

Os processos de preparação, que consistem em eliminar o solvente da solução sobre-saturada dos componentes, favoreceriam uma tal interacção mútua.

As medidas do tempo de relaxação “torção-látice” sobre o protão e “torção-torção” sobre o átomo de carbono suportado pelo complexo com componentes múltiplos terfenadina-ácido tartárico- $\beta$ -ciclodextrina confirmaram que o fármaco convidado é certamente agregado em solução e, por consequência, é susceptível de actuar como um agente tensioactivo.

Verificou-se agora com surpresa que a agregação se mantém também na presença de ciclodextrinas, contrariamente ao que se encontra referido na literatura.

Sabe-se, de facto, que as ciclodextrinas aumentam de uma maneira geral

a concentração micelar crítica (c.m.c.) o que cria condições desfavoráveis para a micelação [Casu B., Grenni A., Naggi A. e Torri G., In Proceedings of the Fourth International Symposium on Cyclodextrin, Eds. O. Huber e J. Szejtli.; Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1988, pp. 189-195; Satake I., Ikenoue T., Takeshita T., Hayakawa K. e Maeda T., Bull. Chem. Soc. Jpn., 58, 2746-2750 (1985)].

Um número de exemplos de formação de complexos com ciclodextrinas na presença de agentes tensioactivos convencionais encontra-se referido na literatura [R. Palepu, J.E. Richardson, V.C. Reinsborough: Langmuir 1989, 5, 218-221; G. Nelson, I.M. Warner: Carbohydr. Res. 1989, 192, 305-312] e a formação de complexos de ciclodextrinas com fármacos anfífilicos foi descrita por Takiwasa N. et al. em Colloid. Polym. Sci. 1993, 271 (5) que caracterizaram as suas propriedades termodinâmicas.

Até agora, contudo, não se conhecem quaisquer exemplos que utilizem as propriedade tensioactivas intrínsecas da molécula incluída para obter complexos muito solúveis no que se refere tanto à molécula incluída como à ciclodextrina propriamente dita.

Este princípio foi também verificado pela requerente para fármacos ácidos tendo uma estrutura potencialmente anfífilica.

Assim, descobriu-se, e isto constitui o objecto da presente invenção, que também com moléculas ácidas, a formação simultânea do sal com contra-íons básicos apropriados e a complexação com ciclodextrinas, aumenta dramaticamente a solubilidade aquosa.

Habitualmente, tal como se preparam sais de adição de fármacos básicos com ácidos orgânicos ou inorgânicos para melhorar a solubilidade, utilizam-se analogamente sais de fármacos ácidos com bases orgânicas ou inorgânicas.

A preparação destes sais, com o objectivo de aumentar a solubilidade, em muitos casos apenas favorece a preparação da formulação farmacêutica, sem envolver uma vantagem real em termos de absorção melhorada.

Na realidade, acontece com frequência que a constante de dissociação do sal é maior do que o pH do meio no qual tem lugar a absorção (mucosa, cútis ou plasma) pelo que mesmo administrando o sal no sítio de absorção o fármaco encontra-se sob a forma do ácido livre.

No caso de fármacos ácidos também se pode melhorar a má solubilidade e a subsequente biodisponibilidade reduzida por meio da complexação com ciclodextrinas.

Na técnica anterior encontram-se descritos um grande número de exemplos de fármacos ácidos complexados com ciclodextrinas com bons resultados.

Descobriu-se agora com surpresa que a formação de complexos de fármacos ácidos com ciclodextrinas (CD) na presença de bases em razões molares estabelecidas dá origem à formação de complexos facilmente solúveis em água com concentrações muito elevadas tanto de moléculas convidadas como de moléculas hospedeiras.

O processo geral para a preparação dos complexos fármaco ácido : CD : base baseia-se no princípio habitual de eliminar o solvente de uma solução

sobre-saturada dos componentes, e envolve as fases seguintes:

- a) suspensão: suspendem-se quantidades apropriadas de fármaco, ciclodextrina e base em quantidades estequiométricas definidas em água destilada ou outro solvente apropriado;
- b) homogeneização : homogeneiza-se a suspensão por agitação e/ou sonicação até se obter uma solução opalescente;
- c) filtração : filtra-se a solução, com um sistema apropriado, até se obter uma solução límpida;
- d) secagem : elimina-se a água ou o solvente recorrendo a técnicas convencionais tais como liofilização, secagem com pulverização, secagem na estufa e similares.

Com o mesmo processo, podem preparar-se complexos com alfa ou gama CD, hidroxipropil- $\beta$ CD (HPBCD), dimetil- $\beta$ CD (DIMEB), RAMEB (Random Methylated  $\beta$ -cyclodextrin- $\beta$ -ciclodextrina metilada aleatoriamente) ou outros derivados de ciclodextrina para se obter, com os derivados de  $\beta$ CD mais solúveis, soluções ainda mais concentradas com boas características de estabilidade que podem proporcionar preparações farmacêuticas líquidas para uso oral ou parentérico.

O componente básico dos complexos de acordo com a presente invenção pode ser tanto de natureza inorgânica como orgânica.

Exemplos específicos de bases compreendem hidróxidos de metais alcalinos ou alcalino-terrosos, aminas secundárias ou terciárias, tais como dietanolamina, trietanolamina, dietilamina, metilamina, trometamina (TRIS) e

similares.

Por fármaco ácido pretende-se significar qualquer fármaco que comporte pelo menos uma função ácida tal como um grupo carboxi, sulfónico, sulfonilamino, sulfonilureico, fenol e similares.

Exemplos de classes de fármacos ácidos compreendem oxicames, sulfonilureias hipoglicémicas, diuréticos de benzotiadiazina, ácidos barbitúricos, ácidos arilacético e arilpropiónico anti-inflamatórios.

As razões molares da ciclodextrina ou derivado podem variar entre 0,5 e 10 por mole de fármaco, enquanto que as razões molares do componente básico podem variar entre 0,1 e 10 moles, por mole de fármaco.

A invenção é ilustrada em pormenor pelos exemplos seguintes.

Os exemplos referem-se a fármacos que pertencem a diferentes classes químicas e terapêuticas, escolhidos como moléculas de ensaio particularmente significativas, com base nas suas características, para exemplificar a invenção.

Contudo, a invenção propriamente dita pode, obviamente, ser aplicada a qualquer outra molécula ácida apropriada.

### **Exemplo 1**

Preparação de complexos solúveis de glibenclamida- $\beta$ CD-hidróxido de sódio.

Dissolvem-se 20 mmoles de hidróxido de sódio em 1 litro de água destilada. A esta solução adiciona-se em sequência, 60 mmoles de  $\beta$ CD e 20 mmoles de glibenclamida, com agitação. Homogeneízam-se as suspensões mediante agitação vigorosa a submetem-se a sonicação até se obterem soluções

levemente opalescentes. Filtram-se as soluções através de um pré-filtro de vidro sinterizado. Obtêm-se os complexos sólidos mediante liofilização da solução límpida. O padrão de difracção dos raios X do produto mostra uma estrutura completamente amorfa.

### Exemplo 2

Preparação de complexos de glibenclamida- $\beta$ CD-dietanolamina.

Suspende-se 1 mole de glibenclamida e 2 mmoles de  $\beta$ CD em 60 ml de água destilada. Em seguida, à suspensão adiciona-se 1 a 4 mmoles de dietanolamina e submete-se a sonicação durante alguns minutos. Filtram-se as soluções resultantes límpidas ou levemente opalescentes através de um pré-filtro de vidro sinterizado. Liofilizam-se as soluções resultantes.

### Exemplo 3

Preparação de outros complexos de glibenclamida- $\beta$ CD-bases orgânicas.

Através de um processo análogo a um dos exemplos anteriores, preparam-se os complexos seguintes:

3a) glibenclamida (1 mmole) –  $\beta$ CD (1 mmole) – trietanolamina (2 mmoles) em uma razão de 1 : 1 : 2;

3b) glibenclamida (1 mmole) –  $\beta$ CD (1 mmole) – dietilamina (2 mmoles) em uma razão de 1 : 1 : 2;

3c) glibenclamida (1 mmole) –  $\beta$ CD (1 mmole) – trietilamina (2 mmoles) em uma razão de 1 : 1 : 2;

3d-e-f) glibenclamida- $\beta$ CD-trietanolamina (ou dietilamina ou trietilamina) em uma razão de 1 : 2 : 2;

3g) glibenclamida (1 mmole) –  $\beta$ CD (1 mmole) – TRIS (7 mmoles)  
em uma razão de 1 : 1 : 7;

3h) glibenclamida (1 mmole) –  $\beta$ CD (2 mmoles) – TRIS (7  
mmoles) em uma razão de 1 : 2 : 7.

#### **Exemplo 4**

Preparação de complexos de piroxicam-DIMEB-hidróxido de sódio.

Suspendem-se 50 mmoles de piroxicam e 100 mmoles de DIMEB em 420 ml de água destilada. Adicionam-se 50ml de uma solução de hidróxido de sódio 1N com agitação contínua. Filtra-se a solução resultante e separa-se o complexo mediante liofilização.

#### **Exemplo 5**

Preparação de complexos de piroxicam- $\gamma$ CD-bases orgânicas.

Suspendem-se 6 mmoles de piroxicam e 12 mmoles de CD em 100ml de água destilada. Adicionam-se com agitação 8 ml de uma solução de hidróxido de sódio 1N (ou de potássio ou de amônio). Neutraliza-se a solução até se obter um precipitado fino do complexo (pH 8 - 10).

Separa-se o complexo mediante filtração e desidrata-se na estufa à temperatura de 40 - 50°C. Através de um processo semelhante prepara-se o complexo de piroxicam- $\beta$ CD-hidróxido de sódio em uma razão de 1 : 1 : 1.

#### **Exemplo 6**

Preparação de complexos de piroxicam-HP $\beta$ CD-NaOH.

Suspendem-se 10 mmoles de piroxicam e 10 ou 20 mmoles de HP $\beta$ CD (grau de substituição 4,2) em 100 ml de água destilada. Adicionam-se com agitação

10 ml de uma solução de NaOH 1N. Filtra-se a solução resultante e separam-se os complexos mediante liofilização

### Exemplo 7

Preparação de outros complexos de piroxicam com ciclodextrinas e bases orgânicas. Através de um processo análogo ao do exemplo 6, preparam-se os complexos seguintes:

- piroxicam- $\beta$ CD-dietanolamina em uma razão de 1 : 2 : 1 e 1 : 2 : 2;
- piroxicam- $\gamma$ CD-dietanolamina em uma razão de 1 : 2 : 1 e 1 : 2 : 2;

### Exemplo 8

Preparação de complexos de clorotiazida-ciclodextrina-base orgânica.

Através de um processo análogo ao dos exemplos anteriores, preparam-se os complexos seguintes:

- clorotiazida- $\gamma$ CD-lisina em uma razão de 1 : 1 : 2 e 1 : 2 : 2;
- clorotiazida-HP $\beta$ CD-lisina em uma razão de 1 : 1 : 2 e 1 : 2 : 2;
- clorotiazida- $\beta$ CD-lisina em uma razão de 1 : 1 : 2 e 1 : 2 : 1;
- clorotiazida- $\beta$ CD-dietanolamina em uma razão de 1 : 1 : 2;
- clorotiazida-HP $\beta$ CD-dietanolamina em uma razão de 1:1:1, 1:1:2, 1:2:1 e 1:2:2;
- clorotiazida- $\gamma$ CD-dietanolamina em uma razão de 1 : 1 : 2 e 1 : 2 : 2;
- clorotiazida-HP $\beta$ CD-etanolamina em uma razão de 1:2:1 e 1:2:2;
- clorotiazida-HP $\beta$ CD-trietanolamina em uma razão de 1:1:2, 1:2:1 e 1:2:2.

Os resultados da solubilidade mais significativos de alguns complexos da

presente invenção encontram-se indicados nos quadros 1-5, nos quais eles são comparados com os dos compostos iniciais e de outros sistemas.

### **Exemplo 9**

Preparação do complexo de ibuprofeno/ $\beta$ CD/trietanolamina 1 : 1 : 1.

Através de um processo análogo ao dos exemplos anteriores, prepara-se um complexo com 0,21 g (1,0 mM) de ibuprofeno, 1,1 g (1,0 mM) de  $\beta$ CD e 0,15 g (1,0 mM) de trietanolamina.

A solubilidade em água do ibuprofeno era de 9 mg/ml.

### **Exemplo 10**

Preparação do complexo de indometacina/ $\beta$ CD/trietanolamina 1 : 2 : 2.

Através de um processo análogo ao dos exemplos anteriores, prepara-se um complexo com 0,24 g (0,64 mM) de indometacina, 1,53 g (1,17 mM) de  $\beta$ CD e 0,20 g (0,64 mM) de trietanolamina.

A solubilidade em água da indometacina era de 7,2 mg/ml.

### **Exemplo 11**

Preparação do complexo de furosemida/ $\beta$ CD/dietanolamina 1 : 2 : 2.

Através de um processo análogo ao dos exemplos anteriores, prepara-se um complexo com 0,22 g (0,64 mM) de furosemida, 1,53 g (1,17 mM) de  $\beta$ CD e 0,13 g (0,64 mM) de dietanolamina.

A solubilidade em água da furosemida era de 7,8 mg/ml.

Quadro 1: Solubilidade de equilíbrio, à temperatura ambiente, para diferentes valores do pH, de Glibenclamida (G), o seu sal de sódio (G-Na) e uma sua mistura física com  $\beta$ CD (G/ $\beta$ CD) a 1 : 1, 1 : 2, 1 : 3.

pH	Solubilidade (mg/ml)				
	G	G-Na	G/ $\beta$ CD		
			1 : 1	1 : 2	1 : 3
4,0	0,004				
7,39	0,0188				
7,5	0,020				
8,35					5,04
8,47				4,64	
8,53			3,49		
8,89	0,299				
9,0	0,600				
> 9,3		7,0			
9,53	0,768				

pkA da Glibenclamida: 6,8.

Quadro 2: Solubilidade instantânea, à temperatura ambiente, em diversos tempos, para diferentes valores do pH, de complexos com componentes múltiplos de Glibenclamida/ $\beta$ CD/Dietanolamina (G/ $\beta$ CD/DEtOH) e Glibenclamida/ $\beta$ CD/NaOH (G/ $\beta$ CD/NaOH).

pH	Tempo (min)	Solubilidade (mg/ml)				
		G/ $\beta$ CD/DEtOH		G/ $\beta$ CD/NaOH		
		1:2:3	1:2:4	1:1:1	1:2:1	1:3:1
1,4	15	0,10	0,10			
	20-30			0,10	0,10	
	40					0,110
5,38	10				0,17	
5,61	10	0,24				0,24
6,50	10	1,16				1,16
7,03	10				0,82	
7,3	15	21,5				
7,8	60				42,5	
9,1	05			33		
9,29	60		9,6			

Quadro 3: Concentrações de Glibenclamida versus o tempo obtidas mediante dissolução à temperatura ambiente em tampão de Glibenclamida (G) de pH = 5 e pH = 1,4, uma sua mistura física com  $\beta$ CD (G/ $\beta$ CD) e complexos com componentes múltiplos de Glibenclamida/ $\beta$ CD/NaOH (G/ $\beta$ CD/NaOH).

pH	Tempo (min)	Solubilidade (mg/ml)			
		G/ $\beta$ CD/NaOH 1:2:1	G/ $\beta$ CD/NaOH 1:3:1	G/ $\beta$ CD 1:2	G
5,0	05	0,61		< 0,01	< 0,01
	10	0,81		< 0,01	< 0,01
	20	0,36		< 0,01	< 0,01
	40	0,23		< 0,01	< 0,01
	50	0,27		< 0,01	< 0,01
1,4	05		0,110		< 0,01
	15		0,114		< 0,01
	30		0,110		< 0,01
	40		0,110		< 0,01
	50		0,080		< 0,01

Quadro 4: Solubilidade de equilíbrio (eq.) e solubilidade instantânea em diversos tempos, à temperatura ambiente, para diferentes valores do pH, respectivamente de Piroxicam (P) e de complexos com componentes múltiplos de Piroxicam/RAMEB/NaOH (P/RAMEB/NaOH) e Piroxicam/HP $\beta$ CD/NaOH).

pH	Tempo (min)	Solubilidade (mg/ml)			
		P	P/RAMEB/NaOH	P/HPBCD/NaOH	
				1:1:1	1:2:1
1,2	Eq.	0,108			
6,0	Eq.	0,076			
6,25	10		12		
7,0	Eq.	0,570			
7,5	Eq.	1,030			
8,6	15				45
8,9	15			75	

nota: O pKa do Piroxicam é igual a 6,3; avaliou-se a solubilidade dos complexos

com componentes múltiplos tanto para um valor do pH inferior ao valor do pKa como para valores do pH superiores aos valores do pKa.

Quadro 5: Concentrações de Clorotiazida obtidas mediante dissolução à temperatura ambiente em água de uma mistura física de Clorotiazida/HP $\beta$ CD, e sistemas de componentes múltiplos de Clorotiazida/cossolubilizador e Clorotiazida/HP $\beta$ CD/cossolubilizador.

Sistema	razão molar	Solubilidade (mg/ml)
C/HP $\beta$ CD/lisina multicomponente	1 : 2 : 1	60
C/lisina mistura física	1 : 1	1,25
C/HP $\beta$ CD mistura física	1 : 2	0,34
C/HP $\beta$ CD/trietanolamina multicomponente	1 : 2 : 2	125
C/trietanolamina mistura física	1 : 2	2,9
C/HP $\beta$ CD mistura física	1 : 2	0,34

Nota: A Clorotiazida tem uma solubilidade de equilíbrio, à temperatura ambiente, que varia como uma função do pH, entre cerca de 0,4 e 0,7 mg/ml, e para pKa de 6,7 e 9,5.

Nos Quadros 1 e 4, determinou-se a solubilidade de equilíbrio de alguns fármacos utilizados para a preparação dos complexos de acordo com a presente invenção, uma vez que para os compostos como tais, os sais de sódio respectivos e a mistura física com  $\beta$ CD se obtêm condições de solubilidade máxima no equilíbrio.

Pelo contrário, no caso do complexo (tal como nos Quadros 2 e 4), determinou-se a solubilidade instantânea, visto que em muitos casos para definir a solubilidade máxima de um complexo, também a solubilidade de sobressaturação que aparece num intervalo de tempo estabelecido (que varia na dependência do

complexo e é indicada no Quadro para cada tempo) imediatamente após a dissolução.

Os Quadros também evidenciam que os complexos da invenção alcançam um aumento notável de solubilidade, em comparação com os compostos iniciais.

Este aumento de solubilidade não pode ser atribuído apenas à complexação do fármaco, visto que também ocorre para valores do pH para os quais não se observa qualquer ionização dos hidroxilos da ciclodextrina.

As solubilidades em água dos fármacos ácidos e da  $\beta$ -ciclodextrina em alguns complexos da invenção encontram-se representadas no Quadro 6.

Quadro 6

Complexo		Solubilidade do convidado em água [mg/ml]	Solubilidade do hospedeiro ( $\beta$ CD) em água [mg/ml]
Glibenclamida/ $\beta$ CD/NaOH	1:3:1	5,04	34,7
Ibuprofeno/ $\beta$ CD/Trietanolamina	1:1:1	9,0	49,5
Indometacina/ $\beta$ CD/Trietanolamina	1:2:2	7,2	46,0
Furosemida/ $\beta$ CD/Dietanolamina	1:2:2	7,8	53,5

A partir dos resultados indicados no quadro 6, pode observar-se o aumento de solubilidade assinalável da  $\beta$ -ciclodextrina.

De facto, a solubilidade aquosa inerente da  $\beta$ -ciclodextrina é de 18,5 mg/ml.

Além disso, verificou-se se o aumento da solubilidade do ingrediente

activo dos complexos da invenção actuava favoravelmente também sobre as respectivas características de absorção.

Utilizou-se o produto que resulta da complexação de glibenclamida com  $\beta$ CD e hidróxido de sódio para estes ensaios. A glibenclamida é um fármaco bem conhecido, largamente usado no tratamento de diabetes melitus não dependente da insulina. Pertence à classe química das sulfonilureias, que constitui o grupo mais importante de anti-diabéticos activos por via oral.

As primeiras formulações farmacêuticas de glibenclamida deram origem a uma absorção variável e incompleta. O teor de ingrediente activo de tais formulações em comprimidos convencionais foi de 5 mg por dose unitária.

Estudos subsequentes permitiram obter uma nova formulação com biodisponibilidade melhorada, em que o composto se encontra presente micronizado em uma quantidade de 3,5 mg por dose unitária.

Os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos desta nova formulação em comprimidos são equivalentes aos da formulação convencional.

Os inventores compararam a taxa de absorção, a biodisponibilidade e o perfil farmacodinâmico do produto obtido por complexação de glibenclamida com  $\beta$ CD e hidróxido de sódio (teor de glibenclamida 3,5mg) com a melhor formulação comercial de glibenclamida (Euglucon N 3,5 mg).

### **Exemplo 12**

Realizou-se o estudo sobre seis voluntários saudáveis a quem se administrou uma dose única dos compostos em estudo, de acordo com um esquema cruzado aleatório.

ZSS

Cada indivíduo recebeu, no estado em jejum, em cada um dos dois períodos de ensaio, separados por um intervalo de lavagem de 7 dias, um comprimido que contém o complexo da invenção ou o composto de referência (teor de glibenclamida de ambos: 3,5 mg) conjuntamente com uma pílula grande de 40 g de glicose. 30 minutos mais tarde, administrou-se uma segunda pílula grande de 50 g de glicose. Em intervalos de tempo diferentes e até 12 horas após a administração dos compostos, avaliaram-se as concentrações no plasma de glibenclamida, insulina e glicose.

O Quadro 7 mostra os parâmetros farmacocinéticos principais relacionados com a glibenclamida determinados com base nas concentrações de plasma individuais.

Parâmetros	Composto de Referência (R)	Composto de ensaio (T)	p*	90 CI T/R **
C <sub>max</sub> (ng/mL)	164 (124; 216)	289 (224; 371)	0,01	135 – 231
T <sub>max</sub> (h)	2,25 (1.0-2.5)	0,75 (0.75-2.5)	0,05	–
AUC <sub>e</sub> (ng. h/mL)	581 (454; 743)	641 (531; 776)	N. S.	100-122
T <sub>1/2abs</sub> (h)	0,38 (017; 0.86)	0.13 (0.08; 0.23)	0.05	15-78

b) C<sub>max</sub> = concentração máxima do plasma

a) T<sub>max</sub> = tempo de concentração máxima

b) AUC<sub>e</sub> = área por baixo da curva de concentração do plasma-tempo

b) T<sub>1/2abs</sub> = semi-vida de absorção

\* = significado estatístico da diferença entre duas formulações médias (n.s. = sem significado) (P > 0,05)

\*\* = intervalo de confiança padrão

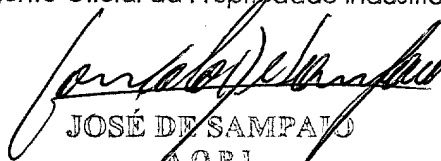
a) valor médio (gama)

b) médias geométricas ( $\pm$  1SD) (SD = Desvio Padrão)

Os resultados mostram que após a administração dos comprimidos que contêm o complexo da invenção, se atinge uma taxa de absorção assinalavelmente maior do que a da formulação de referência (cerca de três vezes), enquanto que a biodisponibilidade, avaliada como a extensão de absorção e provada pelo valor de AUCe, é comparável. Os resultados também evidenciaram para o complexo da invenção um melhor perfil de actividade farmacodinâmica, visto que foi revelado um melhor controlo dos picos glicémicos a seguir à tomada de glicose e níveis glicémicos mais elevados longe das refeições.

Lisboa, 20 de Julho de 2000

 O Agente Oficial da Propriedade Industrial



JOSÉ DE SAMPAIO  
A.O.P.I.  
Rua do Salitre, 193, r/c-Drt.  
1250 LISBOA

## REIVINDICAÇÕES


1. Complexos de inclusão com componentes múltiplos que contêm um fármaco ácido, uma base e uma ciclodextrina, caracterizados pelo facto de serem obtidos mediante formação simultânea de sal e complexação.
2. Complexos de inclusão de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo facto de a base ser orgânica ou inorgânica.
3. Complexos de inclusão de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo facto de a ciclodextrina ser uma alfa, beta ou gama-ciclodextrina.
4. Complexos de inclusão de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo facto de a ciclodextrina ser um derivado de beta-ciclodextrina escolhido de entre hidroxipropil-beta-ciclodextrina, dimetil-beta-ciclodextrina ou RAMEB.
5. Complexos de inclusão de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo facto de, em comparação com o fármaco, a ciclodextrina se encontrar presente em razões molares compreendidas entre 0,5 e 10 e a base em razões molares compreendidas entre 0,1 e 10.
6. Complexos de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 5, obtidos por meio de uma qualquer das técnicas convencionalmente utilizadas na preparação de complexos de inclusão.
7. Complexos de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 5, caracterizados pelo facto de a concentração de ciclodextrina ser maior do que a sua solubilidade aquosa inerente.

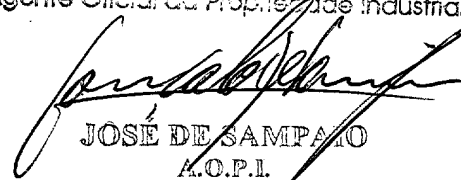
8. Processo para a preparação de complexos de inclusão com componentes múltiplos de acordo com as reivindicações anteriores que compreende as fases seguintes:

- a) suspensão em água ou em outro solvente de quantidades apropriadas de fármaco, ciclodextrina e base;
- b) homogeneização da suspensão obtida na fase a) por agitação e/ou sonicação para se obter uma solução límpida ou ligeiramente opalescente;
- c) filtração da solução obtida na fase b) mediante utilização de um sistema apropriado para se obter uma solução límpida;
- d) secagem da solução obtida na fase c).

9. Composições farmacêuticas que contêm um complexo de inclusão de acordo com a reivindicação 1 em uma quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico em associação com um ou mais excipientes.

Lisboa, 20 de Julho de 2000

 O Agente Oficial da Propriedade Industrial

  
JOSÉ DE SAMPAIO  
A.O.P.I.  
Rua do Salitre, 192, r/c-Drt.  
1250 LISBOA

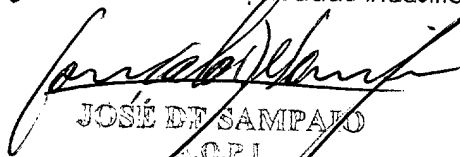
**RESUMO****“COMPLEXOS DE INCLUSÃO COM COMPONENTES MÚLTIPLOS DE  
ELEVADA SOLUBILIDADE QUE CONTÊM UM MEDICAMENTO ÁCIDO,  
UMA CICLODEXTRINA E UMA BASE”**

Descrevem-se complexos de inclusão com componentes múltiplos, caracterizados pela presença de um fármaco ácido, uma base e uma ciclodextrina. Os referidos complexos têm uma solubilidade específica em água.

Lisboa, 20 de Julho de 2000



O Agente Oficial da Propriedade Industrial



**JOSÉ DE SAMPAIO**  
A.C.P.I.  
Rua do Salitre, 195/ r/c-Drt.  
1250 LISBOA