



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

(11) PI 1007346-9 B1



* B R P I 1 0 0 7 3 4 6 B 1 *

(22) Data do Depósito: 21/01/2010

(45) Data de Concessão: 03/03/2022

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CRONOTERAPÊUTICA

(51) Int.Cl.: A61K 31/196; A61K 31/717; A61P 1/04; A61K 9/28; A61K 31/723; (...).

(30) Prioridade Unionista: 22/01/2009 IN 140/MUN/2009.

(73) Titular(es): ABBOTT HEALTHCARE PRIVATE LIMITED.

(72) Inventor(es): BOLDHANE, SANJAY; JATHAR, SHRIPAD; NERURKAR, MANEESH.

(86) Pedido PCT: PCT IN2010000035 de 21/01/2010

(87) Publicação PCT: WO 2010/089772 de 12/08/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 21/07/2011

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CRONOTERAPÊUTICA , refere-se a patente de invenção de composições farmacêuticas chronotherapeutic e um método de preparar a mesma. A composição compreende pelo menos um ingrediente ativo, um agente de pH independente e um agente hidrofílico. O ingrediente ativo na composição é revestida com o agente de pH independente. A composição fornece um sistema de liberação controlada de dupla, o que ajuda em um intervalo de tempo inicial de 4-6 horas e liberação controlada de ingrediente ativo até 24 horas.

**“ COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA
CRONOTERAPÊUTICA ”.**

Refere-se a presente patente de invenção à composições farmacêuticas cronoterapêuticas e um método para prepará-las.

05 A liberação oral controlada foi o sistema de fornecimento da droga mais popular por vantagens óbvias da via oral da administração da droga. Ela garante a ação sustentada da liberação da droga em um período prolongado de tempo, mantendo as concentrações plasmáticas na janela terapêutica.

10 Determinadas condições da doença demandam a liberação da droga após um período de atraso. A droga não deve ser liberada para as primeiras 2 a 6 horas. Após este período de atraso, a droga deve ser liberada em pulsos ou em uma maneira prolongada de liberação, de forma a atingir a ação terapêutica desejada.

15 As condições, que demandam o referido padrão de liberação, incluem:

a) Funções fisiológicas que seguem o ritmo circadiano e provocam uma elevação e queda nos hormônios como renina, aldosterona e cortisol, etc..

20 b) Doenças que exibem dependência cronofarmacológica, como artrite reumatoide, doença do refluxo gastresofágico, asma bronquial, infarto do miocárdio, angina pectoris, hipertensão, etc..

Esses tipos de sistemas de fornecimento da
25 droga, que liberam agentes bioativos a um ritmo que idealmente é equivalente ao requerimento biológico de uma determinada terapia são denominados sistemas de fornecimento da droga cronoterapêutica, eles

incluem sistemas de fornecimento de droga controlada por tempo e específica ao local.

Os pesquisadores agora descobriram que a hora certa para receber um medicamento pode afetar a forma que o corpo humano responde ao medicamento. A ciência do tratamento do corpo humano levando em consideração a variação circadiana natural é Cronoterapêutica. A cronoterapêutica se baseia na prática de fornecimento da quantia correta de medicamento ao local correto de ação no período de tempo mais apropriado para a doença ou condição particular.

10 O principal objetivo da cronoterapia para indicações, como artrite reumatoide, secreção de ácido gástrico, asma e doenças cardiovasculares é fornecer a droga nas concentrações desejadas durante o tempo de maior necessidade e em concentrações menores quando a necessidade for menor. Nosso ritmo circadiano tem como base o ciclo de 15 atividade do sono e é influenciado por nossa composição genética e, portanto, afeta a função de nosso corpo durante todo o dia e noite (período de 24 horas).

A artrite é um grupo de condições envolvendo lesão nas articulações do corpo. A artrite é a causa líder de 20 incapacidade em pessoas com mais de cinquenta e cinco anos. Há diferentes formas de artrite; cada uma possui uma causa diferente. A forma mais comum da artrite é osteoartrite (doença degenerativa da articulação) é um resultado de trauma à articulação, infecção da articulação ou idade. A evidência emergente sugere que a anatomia anormal pode contribuir com o 25 desenvolvimento precoce da osteoartrite. Outras formas de artrite são artrite reumatoide e artrite psoriática. A artrite séptica é causada por infecção na articulação. A artrite por gota é causada por deposição de cristais de ácido

úrico na articulação, provocando inflamação.

A artrite reumatoide (RA) é um distúrbio crônico, sistêmico, autoimune que causa mais comumente inflamação e lesão no tecido nas articulações (artrite) e bainhas do tendão, juntamente com
05 anemia. Também pode produzir inflamação difusa nos pulmões, pericárdio, pleura e esclera do olho e também lesões nodulares, mais comuns no tecido subcutâneo sob a pele. Pode ser uma condição incapacitante e dolorosa, que pode levar à perda substancial do funcionamento e mobilidade. É principalmente diagnosticado sobre os sintomas e sinais, mas também com
10 exames de sangue (especialmente um teste denominado fator reumatoide) e raios-x. O diagnóstico e gerenciamento a longo prazo são tipicamente realizados por um reumatologista, um perito nas doenças das articulações e tecidos conjuntivos. É a experiência clínica dos reumatologistas que os pacientes com RA particularmente apresentam dor na articulação, edema na
15 articulação, rigidez matinal e incapacidade funcional nas primeiras horas da manhã, com relação à artrite, padrões cronobiológicos foram observados com dor por artrite. Pessoas com osteoartrite tendem a ter menos dor pela manhã e mais à noite, ao passo que para pessoas com artrite reumatoide, a dor geralmente atinge seu pico pela manhã e diminui conforme os dias
20 passam. Os estudos anteriores sobre animais mostram que a inflamação da articulação em ratos varia em um período de 24 horas, esta observação é suportada por pacientes e médico.

Os candidatos potenciais à droga para o tratamento da artrite incluem drogas anti-inflamatória não esteroidais
25 (NSAIDs) e corticosteroides. Preferivelmente as dosagens devem ser cronometradas, para garantir que os maiores níveis de sangue da droga coincidam com a dor no pico. Para a osteoartrite, o tempo ideal para uma

droga anti-inflamatória não esteroidal (NSAID) seria ao redor de meio dia ou meio da tarde. Para a artrite reumática, o tempo ideal para um NSAID ser tomado é após a refeição noturna.

A patente estadunidense US20050276853
05 atribuída à Penwest pharmaceuticals é direcionada a uma formulação farmacêutica cronoterapêutica que compreende um núcleo de princípio ativo e um revestimento de compressão de liberação atrasada, compreendendo uma goma natural ou sintética aplicada à superfície do núcleo.

A patente estadunidense US6346268
10 atribuída à Duramed pharmaceuticals é direcionada a uma formulação de droga de depósito, incluindo o princípio ativo e a taxa de liberação de três componentes controlando a composição da matriz. Os três componentes da composição da matriz utilizados na invenção são polímeros gelificantes dependente de pH como componente de alginato, um componente de
15 polímero entérico e um polímero gelificante independente de pH.

A patente estadunidense US20060099260
atribuída à Biokey Inc. é direcionada a uma composição farmacêutica, compreendendo um núcleo, compreendendo bupropion e um revestimento compreendendo um polímero independente de pH farmacêuticamente
20 aceitável e um surfactante.

Agora é considerado desejável por aqueles com habilidade na técnica fornecer as composições de liberação oral controladas que são adaptáveis para fornecer a(s) droga(s) da classe dos NSAIDs, pois as taxas de liberação e os perfis de plasma da droga podem ser
25 equivalentes aos requerimentos fisiológicos e cronoterapêuticos, apesar das técnicas anteriores existentes mencionadas acima, ainda há a necessidade de uma invenção que seja melhor para controlar os sintomas da artrite e

conveniente para fabricar com processo econômico e que atenda à necessidade para o sistema de fornecimento da droga cronoterapêutica.

Um objeto da invenção é fornecer uma composição farmacêutica cronoterapêutica eficaz no controle das doenças
05 que mostram dependência cronofarmacológica.

Um aspecto da presente invenção se relaciona a uma composição farmacêutica cronoterapêutica, compreendendo pelo menos um princípio ativo revestido com agentes ou polímeros, que é independente de pH. A composição ainda compreende agentes hidrofílicos
10 que são misturados com o princípio ativo revestido. O princípio ativo é liberado inicialmente após um determinado intervalo de tempo seguido pela liberação controlada do princípio ativo, de acordo com o ritmo circadiano do corpo. O intervalo de tempo do princípio ativo de liberação prolongada atrasada é de 4-6 horas, dessa forma seguido pela liberação controlada do
15 princípio ativo em um período de tempo de até 24 horas. A composição é ainda entericamente revestida por meio de polímeros dependentes de pH.

Outro aspecto da invenção compreende um processo para preparar uma forma de dosagem do comprimido da composição farmacêutica cronoterapêutica, compreendendo um princípio
20 ativo, um agente independente de pH e um agente hidrofílico. O processo compreende o revestimento dos princípios ativos com agente independente de pH. Os princípios ativos revestidos são então misturados com agentes hidrofílicos e prensados em comprimidos. Os comprimidos prensados são ainda entericamente revestidos para fornecer a composição cronoterapêutica.

25 Para melhor compreensão da presente patente é anexada a **Figura 1.**, que mostra um gráfico com o perfil de dissolução em conformidade com a Tabela 1.

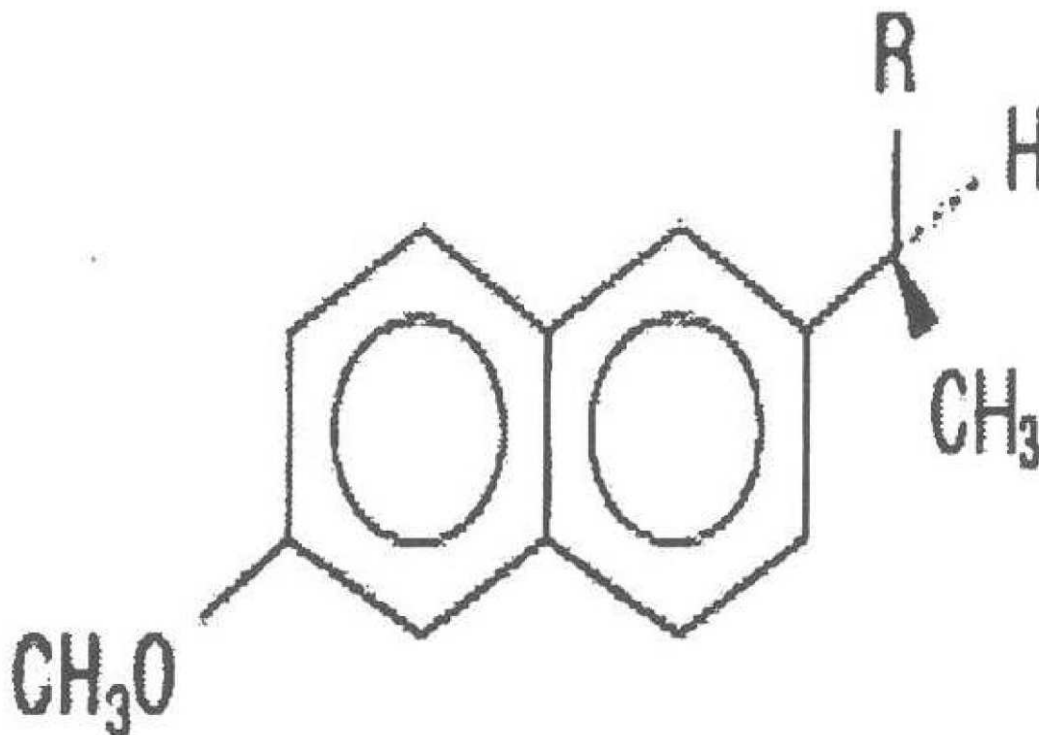
De acordo com uma configuração da presente invenção, uma composição farmacêutica cronoterapêutica compreende pelo menos um princípio ativo, um agente independente de pH e um agente hidrofílico. Somente o princípio ativo é revestido com o agente independente
05 de pH ou polímero independente de pH. O agente hidrofílico forma uma matriz ao redor do princípio ativo revestido. A concentração do princípio ativo é 1 mg a 1000 mg. A composição fornece um intervalo de tempo inicial de até 4-6 horas seguido pela liberação controlada do princípio ativo de até 24 horas.

10 O princípio ativo da composição farmacêutica cronoterapêutica é da classe de droga anti-inflamatória não esteroideal (NSAID). Os NSAIDs são selecionados do grupo compreendendo Naproxeno, Lornoxicam, Diclofenaco, Ibuprofeno e sais dele.

Preferivelmente, o Naproxeno Sódico é o
15 NSAID utilizado para a composição farmacêutica cronoterapêutica.

O Naproxeno é um derivado de Ácido Propiônico relacionado ao grupo de Ácido Arilacético de drogas anti-inflamatórias não esteroideais. Os nomes químicos para Naproxeno e Naproxeno sódico são “(S)-6-metoxi- α -metil-2-ácido naftalenoacético” e
20 “(S)-6-metoxi- α -metil-2-ácido naftalenoacético, sal sódico”, respectivamente.

O Naproxeno e o Naproxeno Sódico possuem as seguintes estruturas, respectivamente representadas pela fórmula I:



Fórmula I

Naproxeno (R=-COOH)

Naproxeno Sódico (R=-COONa)

Naproxeno é uma droga anti-inflamatória não esteroidal (NSAID) comumente utilizada para a redução da dor moderada a grave, febre, inflamação e rigidez causada por condições, como osteoartrite, artrite reumatoide, artrite psoriática, gota, espondilite anquilosante, cólicas menstruais, tendinite, bursite e tratamento da dismenorreia primária. Ele funciona inibindo as enzimas COX-1 e COX-2. O Naproxeno possui uma solubilidade dependente de pH, ou seja, levemente solúvel em pH ácido e livremente solúvel em pH alcalino. É uma droga BCS (sistema de classificação Biofarmacêutica) de classe II (baixa solubilidade e alta permeabilidade).

O agente independente de pH ou polímero independente de pH é selecionado do grupo compreendendo hidroxipropil

metilcelulose (HPMC), hidroxipropil celulose (HPC), polivinilpirrolidona (PVP), metilcelulose, goma guar, goma xantana, goma arábica, hidroxietil celulose e etil acrilato e dispersão de copolímero metil metacrilato (Eudragit[®] NE 30 D), etil celulose, dispersão de polivinil acetato (Kollicoat[®] SR 30D) ou combinações deles e outros referidos materiais conhecidos aos com habilidade comum na técnica.

O agente hidrofílico ou polímero dilatável é selecionado do grupo compreendendo óxido de polietileno, éteres de celulose, guar, derivados de guar, goma de alfarroba, psílio, goma arábica, goma ghatti, goma caraia, goma tragacante, carragenina, agar, alginatos, xantana, escleroglucano, dextran, pectina, amido, quitina e quitosana, hidroxietilcelulose (HEC), hidroxipropilcelulose (HPC), carboximetilcelulose (CMC), carboximetil hidroxietilcelulose (CMHEC), hidroxipropil hidroxietilcelulose (HPHEC), metilcelulose (MC), metilhidroxipropil celulose (MHPC), metilhidroxietilcelulose (MHEC), carboxi metil etil celulose (CMEC), carboximetilcelulose hidrofobicamente modificado (HMCMC) ou combinações dele e outros referidos materiais conhecidos aos com habilidade comum na técnica.

De acordo com outra configuração da presente invenção, uma composição farmacêutica cronoterapêutica compreende pelo menos um princípio ativo, um agente independente de pH ou polímero independente de pH e agente hidrofílico. Somente o princípio ativo é revestido com o polímero independente de pH. A concentração do princípio ativo é 1 mg a 1000 mg. A composição fornece um intervalo de tempo inicial de até 4-6 horas seguido por liberação controlada do princípio ativo de até 24 horas. A composição ainda compreende um polímero de revestimento entérico. O polímero de revestimento entérico permite outro

atraso na liberação do princípio ativo. Os polímeros dependentes de pH são selecionados do grupo de goma-laca, copolímeros de ácido metacrílico, (Eudragit[®] S ou L) ftalato de acetato de celulose, ftalato hidroxipropilmetilcelulose, acetato succinato hidroxipropilmetilcelulose, 05 trimelitato de acetato de celulose e ftalato de polivinil acetato (Opadry[®] branco entérico OY-P-7171) ou combinações deles e outros referidos materiais conhecidos por aqueles com habilidade comum na técnica.

De acordo com outra configuração da presente invenção, um processo para preparar uma forma de dosagem do 10 comprimido da composição farmacêutica cronoterapêutica, compreendendo um princípio ativo revestido com um agente independente de pH e agente hidrofílico é fornecido. O processo compreende as etapas de revestimento do princípio ativo com agente independente de pH. O revestimento do princípio ativo é conduzido em um processador de leito fluidizado. Os princípios 15 ativos revestidos são então misturados com agentes hidrofílicos dilatáveis e rapidamente gelificantes. A composição misturada é então prensada em comprimidos. Os comprimidos prensados são então ainda entericamente revestidos com polímeros de revestimento entérico para fornecer a composição farmacêutica cronoterapêutica.

20 De acordo com outra configuração da presente invenção, a composição cronoterapêutica ainda compreende os excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

Outra configuração da presente invenção se relaciona ao uso da composição cronoterapêutica para o tratamento das 25 doenças que mostram dependência cronofarmacológica. As doenças são artrite, doença do refluxo gastroesofágico, asma bronquial, infarto do miocárdio, angina pectoris, hipertensão.

Outra configuração da presente invenção se relaciona a um método para o tratamento de doenças que apresentam dependência cronofarmacológica, compreendendo a administração da quantia terapeuticamente eficaz da composição ao indivíduo.

05 A composição farmacêutica é fornecida em uma forma de comprimido e é oralmente administrada uma vez ao dia. Os princípios ativos no comprimido são na forma de partículas e/ou grânulo antes da compressão. Diversas outras formas de dosagem são possíveis para a composição; isto também pode ser na forma de uma cápsula enchida com
10 grânulos ou minicomprimidos.

A tecnologia fornece duas abordagens i) Liberação atrasada inicial, ou seja, intervalo de tempo de até 4-6 horas ii) Seguida pela liberação controlada da droga de até 24 horas.

Na presente invenção, o princípio ativo é
15 revestido e misturado com a matriz, formando o agente hidrofílico e prensado em comprimidos. Os comprimidos prensados são então ainda entericamente revestidos com agentes dependentes de pH de liberação atrasada. A composição cronoterapêutica contém dois revestimentos, um no princípio ativo e o outro no comprimido prensado. Quando a droga revestida
20 particulada ou o princípio ativo revestido for comprimido com o agente hidrofílico de formação da matriz, a liberação da droga do referido sistema ocorre por meio do revestimento particulado e então por meio da matriz ao redor das partículas revestidas. Os agentes hidrofílicos fornecem uma barreira adicional para obter um período de tempo uniforme e prorrogado.
25 Esta é a vantagem da invenção, caracterizado pelo fato que a via de liberação bifásica da droga, juntamente com o revestimento de liberação atrasada, fornece um atraso eficaz na liberação da droga, prevenindo a liberação

prematura da droga do sistema. O sistema fornece a liberação da droga e, dessa forma, variação reduzida no perfil plasmático da droga entre os indivíduos. A composição é um sistema de liberação duplo controlado, dessa forma fornecendo o intervalo de tempo necessário e a liberação controlada
05 do princípio ativo. O processo para o preparo das referidas composições é simples e eficaz em termos de custo.

A composição farmacêutica cronoterapêutica e um processo para prepará-las serão ainda explicados nos exemplos da invenção.

10 Definições dos Termos:

O termo “liberação atrasada”, conforme utilizado no presente, significa que a liberação do princípio ativo é atrasada por 4-6 horas (intervalo de tempo) e onde a liberação da droga deve ser inferior a 10% da reivindicação do rótulo.

15 O termo “princípio ativo”, conforme utilizado no presente, é da classe de Droga Anti-Inflamatória Não Esteroidal (NSAID).

O termo “excipientes”, conforme utilizado no presente, significa um componente de um produto farmacêutico que não é
20 um princípio ativo, por exemplo, enchedores, diluentes, transportadores, alcalinizadores, plastificantes, antiaderentes, deslizantes, aglomerantes, solventes e similares. Os excipientes que são úteis no preparo de uma composição farmacêutica são seguros, não tóxicos e aceitáveis para o uso farmacêutico.

25 O termo “diluyente” ou “enchedor”, conforme utilizado no presente, significa substâncias inertes utilizadas como enchedores para criar o volume desejado, propriedades do fluxo. Os

referidos compostos incluem, exemplificativamente e sem limitação, fosfato de cálcio dibásico, celulose microcristalina, manitol, amido pré-gelatinizado, sacarose, celulose em pó, carbonato de cálcio precipitado, amido, lactose, glicose e combinações deles e outros referidos materiais conhecidos aos com 05 habilidade na técnica.

O termo “aglomerante”, conforme utilizado no presente, significa os agentes utilizados durante o processo de fabricação dos grânulos do princípio ativo, misturando-o com diluente / enchedor. Os referidos compostos incluem, exemplificativamente e sem limitação, 10 polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulose (HPC), amido pré-gelatinizado, amido, hidroxipropil metilcelulose (HPMC), crospovidona e hidroxietilcelulose (HEC) e combinações deles e outros referidos materiais conhecidos aos com habilidade na técnica.

O termo “deslizante”, conforme utilizado no 15 presente, significa os agentes utilizados nas formulações para aprimorar as propriedades de fluxo. Os referidos compostos incluem, exemplificativamente e sem limitação, dióxido de silício coloidal, silicato de cálcio, silicato de magnésio, amido de milho, talco, combinações deles e outros referidos materiais conhecidos aos com habilidade na técnica.

20 O termo “agente independente de pH” ou “polímero independente de pH”, conforme utilizado no presente, significa os polímeros que mostram uma alteração similar em toda a variação de pH, ou seja, não mostra nenhuma alteração específica na variação específica do pH.

O termo “agente hidrofílico” ou “polímeros 25 dilatáveis”, conforme utilizado no presente, significa polímeros, que pronunciaram afinidade devido a suas estruturas químicas para soluções aquosas, nas quais eles dilatam, ao invés de dissolver.

O termo “polímeros de revestimento entérico”, conforme utilizado no presente, significa polímeros utilizados para definir um revestimento “dependente de pH”, que irá resistir à dissolução no meio ácido do estômago e irá dissolver no ambiente do intestino delgado.

05 A maioria desses excipientes é descrita em detalhes em, por exemplo, Howard C. Ansel et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, (7th Ed. 1999); Alfonso R. Gennaro et al., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, (20th Ed. 2000); and A. Kibbe, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, (3rd Ed. 2000), que é
10 incorporada por referência ao presente.

O exemplo a seguir serve para fins ilustrativos da invenção. O exemplo não deve ser considerado como limitando o escopo da presente invenção. Diversas modificações sem desvio do escopo e essência da presente invenção são possíveis.

15 Exemplo I:

Os ingredientes e o mg por da dose unitária da fórmula da composição desses exemplos são estabelecidos nas tabelas abaixo:

Etapa I: Desenvolvimento dos grânulos de
20 Naproxeno utilizando processador de leite fluidizado (FBP)

Ingredientes	mg por comprimido
Naproxeno	500,0
Fosfato de cálcio dihidratado dibásico	126,5
25 Dióxido de silício coloidal	3,5
Polivinil pirrolidona K30	70,0
Água desmineralizada (DM)	q.s.

Procedimento:

1. Naproxeno, Fosfato de cálcio dihidratado dibásico e Dióxido de silício coloidal foram pesados e passados por meio da malha nº 40 da sociedade Americana para testes dos padrões de materiais 05 (ASTM).

2. A mistura acima foi transferida para o processador de leite fluidizado e bem misturada por 2 minutos.

3. Quantidade necessária de Polivinil pirrolidona K30 foi pesada e adicionada à água desmineralizada com 10 agitação contínua para preparo final 25% em peso/volume de solução aquosa como uma solução de ligação.

4. A mistura da etapa 2 foi granulada no processador de leite fluidizado utilizando a solução de ligação da etapa 3.

5. Os grânulos preparados foram secos no 15 processador de leite fluidizado para obter 2-3% do conteúdo de umidade.

Etapa II: Revestimento dos grânulos de Naproxeno da Etapa I por 30% w/w com dispersão de poliacrilatos (Eudragit® NE 30D) para 5% de ganho do peso de polímero utilizando FBP.

Ingredientes	mg por comprimido
20 Eudragit® NE 30 D	116,7
Talco	17,5
Água Desmineralizada	q.s.

Procedimento:

1. Quantidade necessária de Eudragit® NE 30 25 D foi pesada.

2. Quantidade necessária de Talco foi pesada e peneirada por meio da malha nº 60 (ASTM).

3. Quantidade necessária de Água desmineralizada foi pesada e o Talco da etapa 2 foi adicionado a ela sob agitação (evitando a formação de espuma).

4. Quando a dispersão uniforme for obtida,
05 Eudragit® NE 30 D foi adicionada lentamente à dispersão da etapa 3 e misturada por 30 minutos. A dispersão final contém 20% peso/volume de conteúdos sólidos.

5. A dispersão foi utilizada para revestimento dos grânulos de Naproxeno.

10 6. Os grânulos passados pela malha nº 60 ASTM e retidos na malha nº 80 ASTM foram utilizados para revestimento com Eudragit® NE 30 D (polímero independente de pH).

15 Etapa III: Compressão dos comprimidos de liberação da droga cronoterapêutica de Naproxeno (500 mg) e seu revestimento entérico

Ingredientes	mg por comprimido
5% w/w Eudragit® NE 30 D de grânulos revestidos de Naproxeno	752,5
20 Fosfato de cálcio dihidratado dibásico	116,5
Óxido de polietileno	110,0
Alginato de sódio	110,0
Estearato de magnésio	11,0
Peso do comprimido não revestido	1100,0
25 Solução de revestimento entérico	
Ftalato de polivinil acetato (Opadry® entérico branco OY-P-7171)	66,0

Álcool isopropílico: Cloreto de metileno (60:40)	q.s.
--	------

Peso do comprimido de revestimento entérico	1166,0
---	--------

Procedimento:

1. Quantidade necessária de grânulos de Naproxeno revestidos de 5% w/w/ Eudragit[®] NE 30D foram pesados.
2. Grânulos da etapa 1 foram misturados com 05 Fosfato de cálcio dihidratado dibásico passado na malha nº 40 ASTM, Óxido de polietileno e Alginato de sódio.
3. A mistura da etapa 2 foi lubrificada por estearato de magnésio e prensada em comprimidos.
4. Os comprimidos prensados foram então 10 revestidos entéricos com Ftalato de polivinil acetato (Opadry[®] entérico branco OY-P-7171).

A composição farmacêutica cronoterapêutica do Naproxeno foi então testada para seu perfil de dissolução sob as condições de dissolução: USP Tipo II, 1000 ml, 75 RPM, 0-2 h 0,1N HCl e 15 2-24 h. Solução-tampão de Fosfato pH 6,8. Os perfis de dissolução são estabelecidos abaixo, na Tabela 1 e uma representação gráfica é exibida na Figura 1.

Tabela 1: Perfil de Dissolução

Tempo (h)	% de liberação da droga
20 1	0,0
2	0,1
4	8,4
6	18,7

8	31,1
10	44,6
12	57,0
16	78,4
20	94,7
24	104,3

REIVINDICAÇÕES

1. “COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CRONOTERAPÊUTICA” caracterizada pelo fato de que compreende:

naproxeno sódico em uma faixa de 1 mg a 1000 mg;

30% (p/p) de uma dispersão de copolímero de metacrilato de metila para revestir o naproxeno de sódio;

15% (p/p) de naproxeno de sódio revestido de óxido de polietileno para formar uma matriz em torno do naproxeno de sódio revestido; e

9% (p/p) de naproxeno sódico revestido de um revestimento entérico após a matriz de polietileno,

em que o naproxeno sódico é liberado após um intervalo de tempo inicial de 4 a 6 horas seguido por liberação controlada do naproxeno sódico ao longo de um período de 24 horas.

2. “COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CRONOTERAPÊUTICA” de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o revestimento entérico é de polímero dependente de pH.

3. “COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CRONOTERAPÊUTICA” de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o polímero dependente de pH é selecionado do grupo de goma-laca, copolímeros de Ácido metacrílico, Ftalato de Acetato de celulose, Ftalato hidroxipropilmetilcelulose, Acetato succinato hidroxipropilmetilcelulose, Trimelitato de acetato de celulose e Ftalato de polivinil acetato ou combinações deles.

4. “COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CRONOTERAPÊUTICA” de acordo com a reivindicação 1, caracterizada

pelo fato de que a composição está na forma de comprimidos, grânulos ou cápsulas.

5. “COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CRONOTERAPÊUTICA” de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição ainda compreende excipientes farmacologicamente conhecidos.

6. “PROCESSO” para o preparo da forma de dosagem do comprimido da composição cronoterapêutica da reivindicação 1, caracterizado pelas seguintes etapas:

revestimento do naproxeno de sódio com a dispersão de copolímero de metacrilato de metila;

mistura do naproxeno sódico revestido com óxido de polietileno;

compressão do naproxeno sódico misturado em comprimidos; e

revestimento do comprimido com um revestimento entérico.

7. “COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CRONOTERAPÊUTICA” de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que é utilizada para o tratamento de dor, febre, inflamação ou uma combinação dos mesmos.

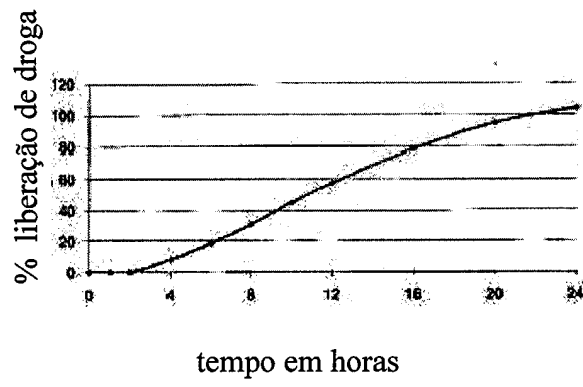


Figura 1