



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

(21) **PI0710674-2 A2**

(22) Data de Depósito: 22/03/2007  
(43) Data da Publicação: 23/08/2011  
(RPI 2120)



(51) *Int.Cl.:*  
A61K 9/14 2006.01  
A61K 9/20 2006.01  
A61K 31/4164 2006.01  
A61K 31/4166 2006.01

(54) Título: **COMPOSIÇÕES INCLUINDO FÁRMACOS RELATIVAMENTE INSOLÚVEIS EM ÁGUA/NÃO UMECTÁVEIS E MÉTODOS PARA USAR AS MESMAS**

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES INCLUINDO FÁRMACOS RELATIVAMENTE INSOLÚVEIS EM ÁGUA/NÃO UMECTÁVEIS E MÉTODOS PARA USAR AS MESMAS São proporcionadas composições que incluem componentes terapêuticas e componentes tensoativos que intensificam a utilidade dos componentes terapêuticas e métodos para usar tais composições.

(30) Prioridade Unionista: 07/04/2006 US 60/790,332

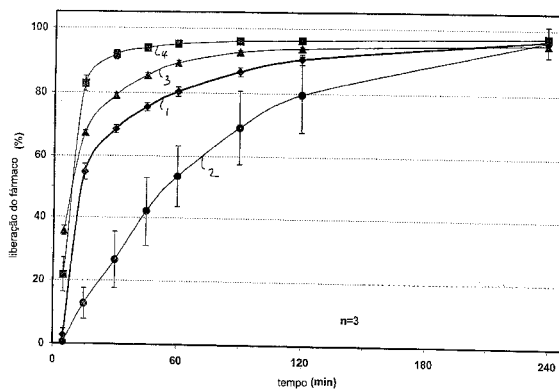
(73) Titular(es): Allergan, Inc

(72) Inventor(es): James N. Chang, Jane Guo Shiah

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2007064612 de 22/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/117923 de 18/10/2007



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÕES INCLUINDO FÁRMACOS RELATIVAMENTE INSOLÚVEIS EM ÁGUA/NÃO UMECTÁVEIS E MÉTODOS PARA USAR AS MESMAS**".

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

5                Este pedido se baseia em e reivindica o benefício do Pedido Provisório US 60/790.332 depositado em 7 de abril de 2006, e que é aqui incorporado a título de referência.

Antecedentes da Invenção

10              A presente invenção refere-se a composições que incluem fármacos tendo solubilidade em água limitada e umectabilidade de superfície em água limitada, e métodos de usar tais composições. Mais particularmente, a invenção refere-se a composições incluindo tais fármacos, e componentes que aumentam ou intensificam a utilidade ou disponibilidade de tais fármacos, e a métodos para usar tais composições para obtenção dos efeitos terapêuticos desejados.

                Vários fármacos, ou seja, componentes farmacologicamente ativos e terapêuticos têm solubilidade em água limitada. Tais componentes são assim limitados em sua utilidade, ambos do ponto de vista de uma formulação ou dosagem e do ponto de vista da utilidade final. Por exemplo, certos agonistas de receptor alfa-2-adrenérgico têm solubilidade em água limitada. Tal solubilidade limitada compromete a capacidade de tais fármacos de serem absorvidos no trato gastrointestinal de seres humanos e animais. Em muitos casos, fármacos no trato gastrointestinal devem ser absorvidos no trato de modo a serem terapêuticamente eficazes. A capacidade de absorção comprometida de tais fármacos com solubilidade limitada é ainda aumentada quando doses maiores dos fármacos são requeridas ou são administradas. Além disso, já que os fármacos têm baixa solubilidade, eles estão freqüentemente limitados a serem incluídos em um veículo líquido ou em outra forma que não requeira dissolução, por exemplo, no trato gastrointestinal.

30              Uma abordagem para mitigar a limitada solubilidade em água dos fármacos que tem sido considerada é reduzir o tamanho das partículas

dos fármacos, em que a teoria é que as partículas menores, devido a sua área de superfície total maior, seriam mais prontamente dissolvidas em um ambiente aquoso que as partículas maiores.

Em qualquer caso, as limitações tanto do uso de formas de dosagem relativamente insolúveis como aquelas em que tais fármacos podem ser empregados apresentam problemas ou preocupações substanciais quanto à utilidade de tais fármacos, embora eles sejam altamente eficazes, por exemplo, quando absorvidos no trato gastrointestinal de um seres humano ou animal.

Existe ainda a necessidade de se proporcionar composições que incluem componentes terapêuticos relativamente insolúveis em água, que podem ser eficazmente absorvidos nos trato gastrointestinal de seres humanos ou de animais.

#### Sumário da Invenção

Composições que incluem componentes terapêuticos que intensificam a utilidade de tais componentes terapêuticos e métodos para usar tais composições foram descobertas. Os presentes inventores verificaram que certos componentes terapêuticos têm solubilidade em água limitada e umectabilidade de superfície em água limitada, e que ambas essas propriedades têm efeito adverso na absorção de tais componentes terapêuticos no trato gastrointestinal de seres humanos e animais.

As presentes composições intensificam eficazmente a capacidade de componentes terapêuticos relativamente insolúveis em água e de umectabilidade de superfície em água relativamente fraca de serem usados em formas sólidas para absorção no trato intestinal de ser humano ou animal. Efetivamente, as presentes composições focam muitos problemas com componentes terapêuticos relativamente insolúveis discutidos aqui em outro ponto, bem como levam em consideração a umectabilidade de superfície relativamente fraca de certos componentes terapêuticos fracamente solúveis. As formas de dosagem sólidas dos componentes terapêuticos fracamente solúveis em água e de fraca umectabilidade de superfície de acordo com a presente invenção proporcionam absorção aceitável e mesmo alta-

mente vantajosa de tais componentes terapêuticos no trato intestinal dos seres humanos ou dos animais.

As presentes composições são diretas, e fáceis de serem fabricadas e de custo efetivo. Os presentes métodos para tratar tais composições são de fácil execução e proporcionam eficazmente benefícios terapêuticos bastante úteis.

Em um aspecto amplo, a presente invenção é direcionada a composições para administração ao trato gastrointestinal de humano ou animal. Tais composições compreendem um componente terapêutico, um componente tensoativo e um veículo farmaceuticamente aceitável. O componente terapêutico, que tem solubilidade em água limitada e umectabilidade de superfície em água limitada, está presente como uma pluralidade de partículas sólidas, em uma quantidade eficaz quando de sua absorção no trato gastrointestinal de ser humano ou de animal para ter um efeito terapêutico desejado sobre o ser humano ou o animal. O componente tensoativo está presente em uma quantidade eficaz para aumentar a absorção, por exemplo, a quantidade de absorção e/ou a taxa de absorção, do componente terapêutico no trato gastrointestinal do ser humano ou do animal com relação a uma composição substancialmente idêntica sem o componente tensoativo. O componente tensoativo pode ser considerado como sendo um componente intensificador de absorção para o componente terapêutico em que o tensoativo aumenta ou intensifica a quantidade de ou a absorção total e/ou a taxa de absorção do componente terapêutico das presentes composições no trato gastrointestinal.

As presentes composições são particularmente úteis com componentes terapêuticos que têm solubilidade em água limitada. Por exemplo, e sem limitação, o componente terapêutico pode ter uma solubilidade em água a 25°C de menos que cerca de 0,5 mg/mL. Os presentes componentes terapêuticos têm umectabilidade de superfície em água limitada ou fraca. Por exemplo, tal umectabilidade de superfície em água fraca pode ser atribuída a um componente terapêutico que é de caráter hidrofóbico. Em uma modalidade, o componente terapêutico presentemente útil tem umectabilidade

de superfície em água suficientemente limitada de modo que as partículas sólidas do componente terapêutico são dissolvidas em água em uma taxa reduzida com relação às partículas sólidas maiores. O componente terapêutico presentemente útil pode ter ângulos de contato, por exemplo, ângulos de contato de avanço, ângulos de contato de recuo ou de reclinção e similares, tais como aqueles ângulos de contato medidos por técnicas convencionais e bem-conhecidas. Tal ângulo ou tais ângulos de contato estão relacionados e, portanto, podem pelo menos auxiliar na quantificação da extensão limitada da umectabilidade de superfície em água do componente terapêutico presentemente útil. Em uma modalidade, os presentes componentes terapêuticos têm ângulos de avanço de cerca de  $90^\circ$  ou maior; e ângulos de contato de recuo de cerca de  $45^\circ$  ou maior. Tais ângulos de contato podem ser medidos usando-se o procedimento de teste em uma gota séssil de água ou um meio aquoso líquido tamponado é colocado sobre uma superfície inclinada da substância que está sendo testada.

Em uma modalidade, o componente terapêutico está presente como uma pluralidade de partículas sólidas, por exemplo, tendo dimensões transversas máximas ou diâmetros de cerca de 150 micra ou menos, tendo, preferivelmente, dimensões transversas ou diâmetros de cerca de 100 micra ou menos, por exemplo, diâmetros em uma faixa de cerca de 1 micron a cerca de 30 micra. Foi verificado que o uso de partículas com tamanhos relativamente reduzidos, conforme descrição aqui, intensifica vantajosamente a taxa de dissolução do componente terapêutico em água e a absorção do componente terapêutico no trato gastrointestinal de acordo com a presente invenção. Isso é particularmente surpreendente em vista do achado de que os presentes componentes terapêuticos de umectabilidade de superfície limitada têm, freqüentemente, taxas reduzidas de dissolução em água conforme o tamanho de partícula de tal componente terapêutico é reduzido.

Qualquer componente terapêutico tendo solubilidade em água limitada e umectabilidade de superfície em água fraca, conforme descrito aqui, podem ser empregados de acordo com a presente invenção. Por exemplo, qualquer componente terapêutico tendo solubilidade em água limi-

tada, tal como estabelecido aqui, e umectabilidade de superfície em água fraca, tal como estabelecido aqui, está incluído no escopo da presente invenção.

É importante citar que os componentes terapêuticos são selecionados de componentes de agonistas de receptor alfa-2-adrenérgico e misturas destes. Em uma modalidade, os componentes agonistas alfa-2-adrenérgicos que carecem de atividade sedativa são empregados como componentes terapêuticos na presente invenção. Exemplos específicos de componentes agonistas de receptor alfa-2-adrenérgico e misturas destes que são altamente úteis de acordo com a presente invenção são descritos em algum ponto aqui.

O componente tensoativo pode ser selecionado de qualquer componente tensoativo adequado eficaz para funcionar conforme descrito aqui de acordo com a presente invenção. Em uma modalidade, o componente tensoativo tem propriedades tensoativas úteis, particularmente no trato intestinal do humano ou do animal. O componente tensoativo é vantajosamente eficaz para aumentar a umectabilidade de superfície do componente terapêutico, em água. Vantajosamente, o componente tensoativo é eficaz tanto como um componente tensoativo como um componente de umectabilidade. Em outras palavras, o presente componente tensoativo tem vantajosamente tanto propriedades tensoativas como de umectabilidade.

Sem desejar limitar a invenção a qualquer teoria particular de operação, acredita-se que os componentes tensoativos tendo propriedades tensoativas juntamente com a capacidade de intensificarem a umectabilidade da superfície do componente terapêutico, em água, são bastante eficazes na intensificação da quantidade de absorção e/ou da taxa de absorção do componente terapêutico no trato gastrointestinal do ser humano ou do animal.

Exemplos, sem limitação, de componentes tensoativos úteis incluem hidrocarbíl sulfatos de metal alcalino, etoxilatos de ácido graxo, poli(estearatos de oxietileno), copolímeros de polioxietileno/polioxipropileno, hipromelose, cloreto de benztônio e similares e misturas destes.

Um componente tensoativo bastante útil na presente invenção compreende dodecil sulfato de sódio.

O veículo farmaceuticamente aceitável pode incluir qualquer excipiente adequado ou combinação de excipientes aceitáveis para uso em produtos farmacêuticos. Em uma modalidade particularmente útil, o veículo é um sólido que é altamente adequado para uso no trato gastrointestinal do ser humano ou do animal. Por exemplo, o componente de veículo pode vantajosamente se dissolver, por exemplo, pelo menos parcialmente se dissolver, no trato gastrointestinal.

Em uma modalidade útil, as presentes composições são substancial e totalmente sólidas no momento em que a composição é administrado ao humano ou ao animal. Formas de dosagem podem incluir, por exemplo, e sem limitação, comprimidos, pílulas, pós, cápsulas, e similares. Outras formas de dosagem podem ser usadas conforme se deseje satisfazer as necessidades da aplicação particular envolvida. Todas de tais formas de dosagem podem ser produzidas usando processos e técnicas de fabricação farmacêutica convencionais.

Em um aspecto da presente invenção, os métodos para tratar o ser humano ou o animal são proporcionados. Tais métodos compreendem administrar oralmente a um ser humano ou a um animal uma composição de acordo com a presente invenção, proporcionando, assim, um efeito terapêutico desejado ao ser humano ou ao animal.

Qualquer característica ou combinação de características descritas aqui está incluída no escopo da presente invenção, com a condição que as características incluídas não sejam mutuamente inconsistentes como será aparente do contexto, deste relatório descritivo, e do conhecimento daquele com conhecimento ordinário da técnica. Além disso, qualquer característica ou combinação de características pode ser especificamente excluída de qualquer modalidade da presente invenção.

Esses e outros aspectos e vantagens da presente invenção tornar-se-ão aparentes na seguinte descrição detalhada, desenhos, exemplos e reivindicações.

### Breve Descrição dos Desenhos

A Figura 1 é um gráfico que mostra a dissolução de um agonista alfa-2-adrenérgico em um tampão durante um período de tempo de 240 minutos.

5 A Figura 2 é um gráfico que mostra a dissolução de uma quantidade aumentada do mesmo agonista alfa-2-adrenérgico como na Figura 1 em tampão durante 120 minutos.

### Descrição Detalhada da Invenção

As presentes composições e métodos proporcionam vantagens  
10 substanciais, por exemplo, no aumento ou intensificação da utilidade dos fármacos, que são relativamente insolúveis e não umectáveis em água. Por exemplo, de acordo com a presente invenção, tais fármacos relativamente insolúveis e não umectáveis exibem quantidades de absorção e/ou de taxas de absorção aumentadas no trato gastrointestinal do ser humano ou do ani-  
15 mal ao qual o fármaco é administrado.

Em um aspecto amplo da presente invenção, as composições para administração ao trato gastrointestinal do ser humano ou do animal são proporcionadas. Tais composições compreendem um componente terapêutico, um componente tensoativo, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

20 Os componentes terapêuticos estão presentes nas presentes composições em quantidades eficazes quando absorvidos no trato gastrointestinal do ser humano ou do animal, para terem um efeito terapêutico desejado no ser humano ou no animal. O componente tensoativo está presente em uma quantidade eficaz para aumentar a quantidade de absorção e/ou da  
25 taxa de absorção do componente terapêutico no trato gastrointestinal do ser humano ou do animal em relação a uma composição substancialmente idêntica sem o componente tensoativo. O veículo farmaceuticamente aceitável pode ser qualquer veículo que inclui um ou mais excipientes, por exemplo, incluindo um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis convencionais e/ou bem-conhecidos. Em uma modalidade bastante útil, as composi-  
30 ções de acordo com a presente invenção, antes de serem administradas ao trato gastrointestinal do ser humano ou do animal, estão substancialmente

sólidas.

Os componentes terapêuticos que são de particular utilidade de acordo com a presente invenção têm solubilidade em água limitada e umectabilidade de superfície em água limitada, e são pelo menos parcialmente sólidos antes de serem administrados ao trato gastrointestinal do ser humano ou do animal. Tais componentes terapêuticos podem ser considerados como sendo hidrofóbicos. Em uma modalidade, o componente terapêutico tem uma solubilidade em água a 25°C de menos que cerca de 0,5 mg/mL.

Em uma modalidade, o componente terapêutico tem umectabilidade de superfície em água suficientemente limitada de modo que as partículas sólidas do componente terapêutico são dissolvidas em água, por exemplo, à temperatura ambiente e em uma taxa reduzida, por exemplo, durante os primeiros 30 minutos ou durante os primeiros 60 minutos depois que as partículas do componente terapêutico são colocadas na água em relação às partículas sólidas maiores do componente terapêutico. Por exemplo, e sem limitação, as partículas sólidas podem ter dimensões transversas máximas ou diâmetros de cerca de 100 a cerca de 150 micra (partículas maiores) e de cerca de 5 micra a cerca de 20 micra (partículas menores). Sem se desejar limitar a invenção a qualquer teoria de operação particular, se acredita que os componentes terapêuticos que têm essa propriedade, que é a de se dissolverem em água mais lentamente como partículas menores que como partículas maiores que como partículas maiores, têm umectabilidade de superfície em água suficientemente limitada de modo a se beneficiarem da inclusão nas presentes composições, ou seja, de modo a obterem absorção intensificada do componente terapêutico no trato gastrointestinal do ser humano ou do animal, de acordo com a presente invenção.

Uma abordagem útil para pelo menos auxiliar na quantificação do grau ou extensão limitada da umectabilidade de superfície em água de um componente terapêutico é considerar, por exemplo, compilar ou medir, um ou mais ângulos de contato do componente terapêutico. Ângulos de contato, tais como ângulos de contato de avanço e ângulos de contato de recuo ou de reclinção, podem ser medidos por técnicas convencionais e bem-

conhecidas. Um ou mais de tais ângulos de contato são, com freqüência, usados para determinar, quantificar ou como uma indicação da umectabilidade de superfície de uma dada substância. No presente caso, o ângulo ou ângulos de contato do componente terapêutico podem ser considerados na determinação de se o componente terapêutico pode ser eficazmente usado na presente invenção. Em uma modalidade, os presentes componentes terapêuticos têm ângulos de contato de avanço de cerca de  $90^\circ$  ou mais; e ângulos de contato de recuo de cerca de  $45^\circ$  ou mais. Tais ângulos de contato podem ser medidos usando-se o procedimento de teste no qual uma gota séssil de água ou do meio aquoso líquido tamponado é colocado sobre uma superfície inclinada da substância que está sendo testada. Esse procedimento de teste é ilustrado nos Exemplos aqui.

Um componente terapêutico é considerado relativamente menos umectável pelo líquido, por exemplo, água, se os ângulos de contato de avanço e de recuo são relativamente grandes. Em outras palavras, quanto menos umectável for a superfície de um componente terapêutico maiores serão os ângulos de contato de avanço e de recuo do componente terapêutico. Por exemplo, um componente terapêutico de acordo com a presente invenção pode ter um ângulo de contato de avanço de cerca de  $90^\circ$  ou maior, tal como cerca de  $100^\circ$  ou maior, ou de cerca de  $110^\circ$  ou maior. Um componente terapêutico de acordo com a presente invenção pode ter um ângulo de contato de recuo de cerca de  $45^\circ$  ou maior, tal como cerca de  $50^\circ$  ou maior ou cerca de  $55^\circ$  ou maior ou cerca de  $60^\circ$  ou maior.

As presentes composições podem incluir componentes terapêuticos em qualquer forma sólida. Uma forma bastante útil para o componente terapêutico ter é aquela de uma pluralidade de partículas. A pluralidade de partículas pode ser de fluxo livre, localizada em uma cápsula, presente em uma pílula, comprimido, pó e formas similares. Sem desejar limitar a invenção a qualquer teoria de operação particular, se acredita que ao se ter o componente terapêutico presente como uma pluralidade de partículas, uma área de superfície aumentada é proporcionada permitindo que o presente componente tensoativo interaja com a superfície aumentada de tais partícu-

las para reduzir a tensão superficial, intensificar a umectabilidade de superfície e por fim aumentar a solubilidade ou solubilidade aparente do componente terapêutico nos fluidos do trato gastrointestinal, fazendo com que o componente terapêutico fique mais disponível (em uma forma solubilizada) para absorção no trato gastrointestinal em relação à forma sólida do componente terapêutico sem o tensoativo.

Em uma modalidade útil, o componente terapêutico está presente em uma pluralidade de partículas tendo dimensões transversas ou diâmetros de menos que cerca de 150 micra, por exemplo, cerca de 100 micra ou menos. Vantajosamente, uma quantidade maior, que é pelo menos cerca de 50% em peso das partículas, tem dimensões transversas ou diâmetros em uma faixa de cerca de 1 micron a cerca de 30 micra ou cerca de 50 micra. Em uma modalidade, pelo menos cerca de 70% ou pelo menos cerca de 80% ou pelo menos cerca de 90% em peso das partículas têm tais tamanhos. Resultados bastante úteis são obtidos quando todas as partículas têm tais tamanhos.

Em uma modalidade bastante útil, uma quantidade maior, que é pelo menos cerca de 50% em peso das partículas têm diâmetros de cerca de 1 micron ou cerca de 3 micra a cerca de 10 micra ou cerca de 20 micra ou cerca de 30 micra. Em uma modalidade, pelo menos cerca de 70% ou pelo menos cerca de 80% ou pelo menos cerca de 90% em peso das partículas têm tais tamanhos. Resultados bastante úteis são obtidos quando substancialmente todas as partículas têm tais tamanhos.

O componente terapêutico que tem tamanhos de partícula conforme descritos aqui pode ser obtido usando-se técnicas e equipamento convencionais. Por exemplo, o componente terapêutico, na forma de uma mistura seca de partículas relativamente grandes, podem ser micronizado para partículas tendo o tamanho desejado, por exemplo, cerca de 10-20 micra, usando um moinho, tal como um moinho Aljet (Modelo 00 Jet-0-Mizer, Fluid Energy, Telfors, PA). Se necessário, a mistura resultante das partículas do componente terapêutico pode ser peneirada ou de outro modo separada para obtenção das partículas do componente terapêutico no tamanho ou faixa

de tamanho desejada.

Qualquer componente terapêutico pode ser usado de acordo com a presente invenção. Resultados vantajosos são obtidos com componentes terapêuticos que têm solubilidade em água limitada e umectabilidade de superfície em água limitada, por exemplo, conforme descritos em algum ponto neste relatório descritivo.

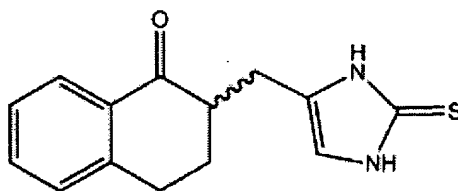
Dentre os componentes terapêuticos que podem ser empregados na presente invenção estão incluídas, sem limitação, aquelas substâncias, por exemplo, compostos e misturas de tais substâncias, que são úteis para proporcionar um benefício ou efeito terapêutico quando administrados ao ser humano ou ao animal. Os componentes terapêuticos úteis nesta invenção incluem sem limitação, NMDA, antagonistas, antibacterianos, anti-histamínicos, descongestionantes, antiinflamatórios, antiparasitários, mióticos, anticolinérgicos, adrenérgicos, antivirais, anestésicos locais, fungicidas, amebicidas, tricomonocidas, analgésicos, midriáticos, fármacos antiglaucoma, agentes neuroprotetores, agentes antiaugmiogênicos, agentes quelantes, antineoplásicos, anti-hipertensivos, relaxantes musculares, diagnósticos e similares e misturas destes.

Em uma modalidade bastante útil, o componente terapêutico é selecionado de agonistas de receptor alfa-2-adrenérgico e misturas destes. Tais componentes agonistas proporcionam benefícios substanciais quando administrados ao trato gastrointestinal de ser humanos ou de animais, e, com freqüência, têm solubilidade em água limitada e umectabilidade de superfície em água limitada.

Uma classe particularmente útil de componentes terapêuticos úteis de acordo com a presente invenção compreende os componentes agonistas de receptor alfa-2-adrenérgico que carecem de atividade sedativa. Exemplos de tais componentes, métodos de fabricação dos mesmos, e métodos de seleção de tais componentes são proporcionados, por exemplo, e sem limitação, nas seguintes patentes e publicações de patente: Patentes US 6.329.369; US 6.545.182; US 6.841.684 e Publicações de Patente US 20020161051, intitulada "(2-Hydroxy)-ethyl-thioureas Useful as Modulators";

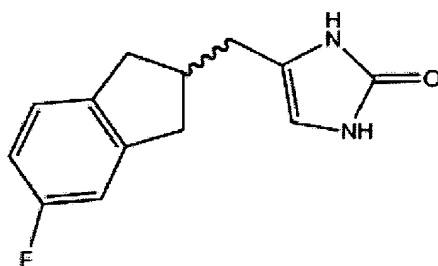
US 20030023098, intitulada "Compounds and Methods of Treatment Having Agonist-like Activity Selective at Alpha 2B ou DB/2C Adrenergic Receptors"; US 20030092766, intitulada "Methods and Compositions for Modulating Alpha Adrenergic Receptor Activity"; US 20040220402, intitulada "4-(Substituted cycloalkylmethyl)imidazole-2-thiones, 4-(substituted cycloalkenylmethyl)imidazole-2-thiones, 4-(substituted cycloalkylmethyl)imidazole-2-ones and 4-(substituted cycloalkenylmethyl)imidazole-2-ones and Related Compounds"; US 20040266776, intitulada "Methods of Preventing and Reducing the Severity of Stress-associated Conditions"; US 20050059664 intitulada "Novel Methods for Identifying Improved, Non-sedating alpha-2 agonists"; US 20050059721, intitulada "Nonsedating Alpha-2 Agonists"; US 20050059744 intitulada "Methods and Compositions for the Treatment of Pain and Other Alpha 2 adrenergic-mediated Conditions"; e US 20050075366 intitulada "4-(2-Methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-7-ylmethyl)-1,3-dihydro-imidazole-2-thione as Specific alpha2B Agonist and Methods of Using the Same". Informação adicional referente a agonistas alfa-2-adrenérgicos não sedativos pode ser encontrada em US 20050058696 com o título "Methods and Compositions for the Treatment of Pain and Other Alpha 1 Adrenergic Mediated Conditions", e US20040132824 com o título "Novel Methods and Compositions of Alleviating Pain". Todas as patentes e publicações de patentes (pedidos) referidas neste relatório descritivo são aqui incorporadas a título de referência na totalidade destas.

Componentes agonistas alfa-2-adrenérgicos particularmente úteis de acordo com a presente invenção são selecionados de:



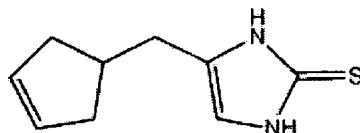
ESTRUTURA I

COMPOSTO I



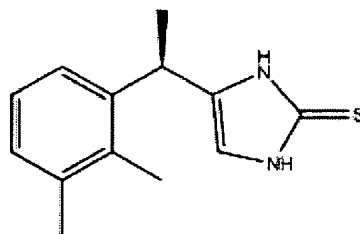
ESTRUTURA II

COMPOSTO II



ESTRUTURA III

COMPOSTO III



ESTRUTURA IV

COMPOSTO IV

sais, ésteres, amidas, estereoisômeros e misturas racêmicas farmaceutica-  
mente aceitáveis destes, e misturas destes. Cada um desses componentes  
é identificado em uma ou mais das patentes/publicações de patente que são  
aqui incorporadas a título de referência, em sua totalidade. Sais, ésteres,  
5 amidas, estereoisômeros ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitá-  
veis dos Compostos I-IV podem ser preparados por métodos de rotina. Os  
agonistas dos Compostos I-IV são meramente exemplificativos de uma vari-  
iedade de sais, ésteres, amidas, etc. destes Compostos que podem ser pron-  
tamente preparados por aquele versado na técnica, usando métodos bem-  
10 conhecidos de síntese química.

Qualquer componente tensoativo eficaz adequado para facilitar  
ou aumentar a absorção do componente no trato gastrointestinal do ser hu-  
mano ou do animal, conforme descrito em algum ponto aqui, pode ser em-  
pregado de acordo com a presente invenção.

15 Os componentes tensoativos presentemente úteis têm vantagio-  
samente propriedades úteis no trato gastrointestinal do ser humano ou do  
animal, por exemplo, um animal mamífero. Os componentes tensoativos po-

dem ser eficazes para aumentar a umectabilidade do componente terapêutico em água, por exemplo, no trato gastrointestinal do ser humano ou do animal. Em uma modalidade útil, o componente tensoativo é eficaz como um tensoativo que tem propriedades tensoativas, e como um agente de umectabilidade ou umectante, ou seja, tem propriedades de umectabilidade ou umectantes de acordo com a presente invenção.

Dentre os componentes úteis incluem-se, sem limitação, tensoativos selecionados de hidrocarbíl sulfatos de metal alcalino, etoxilatos de ácido graxo, por exemplo, etoxilatos de éster de ácido graxo de polioxietileno sorbitano, tal como polissorbato 20-80 e similar, poli(estearatos de oxietileno), copolímeros de polioxietileno/polioxipropileno, por exemplo, copolímeros em bloco, tais como aqueles vendidos sob as marcas registradas Pluronic® e Tetronic®, hipromelose e similares e misturas destes.

Uma classe particularmente útil de componentes tensoativos para a presente invenção são aqueles selecionados de hidrocarbíl sulfatos de metal alcalino tendo de cerca de 8 a cerca de 16 átomos de carbono por molécula e misturas destes. Hidrocarbíl sulfatos de sódio tendo de cerca de 8 a cerca de 16 átomos de carbono por molécula e misturas destes são muito úteis. Alquil sulfatos de metal alcalino, por exemplo, de sódio, tendo de cerca de 8 a cerca de 16 átomos de carbonos por molécula e misturas destes são particularmente úteis. Excelentes resultados são obtidos quando o componente tensoativo compreende dodecil sulfato de sódio, que é também conhecido como lauril sulfato de sódio.

O componente tensoativo está presente nas composições em uma quantidade eficaz para aumentar a absorção, ou seja, a quantidade de absorção e/ou a taxa de absorção, do componente terapêutico no trato gastrointestinal do ser humano ou do animal. A quantidade de qualquer componente tensoativo particular incluído na presente composição pode variar em uma taxa relativamente ampla dependendo, por exemplo, e sem limitação, do componente terapêutico usado, do componente tensoativo específico usado, e da quantidade e/ou da taxa de absorção do componente terapêutico desejada, entre outros fatores. Em uma modalidade, o componente tensoati-

vo pode estar presente na presente composição em uma quantidade em uma faixa de cerca de 0,01% (peso) ou menos a cerca de 10% (peso) ou cerca de 15% (peso) ou mais, preferivelmente em uma faixa de cerca de 0,2% (peso) ou cerca de 0,5% (peso) a cerca de 4% (peso) ou cerca de 6% (peso) da composição total.

As composições da presente invenção incluem ainda veículos farmaceuticamente aceitáveis, que compreendem qualquer veículo, excipiente ou diluente que não tenha substancialmente nenhum efeito prejudicial de longo prazo ou permanente quando administrado a um paciente, ou seja, ao ser humano ou ao animal. O excipiente é geralmente misturado com um componente terapêutico ativo, ou deixado diluir ou ser incluído no componente terapêutico. O veículo pode ser um agente sólido ou semi-sólido que age como excipiente ou veículo para o componente terapêutico. Exemplos de veículos sólidos úteis nas composições farmacêuticas da invenção incluem, sem limitação, graus farmacêuticos de manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina sódica, polialquilenoglicóis, talco, celulose, glicose, sacarose e carbonato de magnésio.

Exemplos de tais materiais, que são úteis nas composições da presente invenção, incluem, sem limitação, componentes de carga ou componentes diluentes, componentes desintegradores, componentes de deslizamento, componentes lubrificantes, componente de tamponamento, componentes conservantes, componentes de cápsula e similares e misturas destes. Como citado acima, o material ou materiais que compõem o veículo farmaceuticamente aceitável podem ser selecionados dos materiais convencionais, que são bem-conhecidos da técnica de farmácia. Qualquer material ou materiais adequados podem ser usados no veículo farmaceuticamente aceitável com a condição que tal material ou materiais sejam farmaceuticamente aceitáveis na aplicação na qual a presente invenção é para ser usada, não interfiram indevidamente na atividade farmacêutica do componente terapêutico incluído na presente composição, não interfiram indevidamente no componente tensoativo da presente composição, e funcionem como pretendido na presente composição. A quantidade de cada material incluído no

veículo farmaceuticamente aceitável pode ser selecionado para desempenhar um ou mais funções desejadas.

Exemplos de componentes de carga/componentes diluentes úteis incluem, sem limitação, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio; celulose, tal como (sem limitação) celulose microcristalina, outras formas de celulose e similares; derivados celulósicos, tais como (sem limitação) acetato de celulose, etilcelulose e similares; dextrina e similares; açúcares, tais como (sem limitação) dextrose, lactose, maltose, sacarose e similares; palmitoestearato de glicerila e similares; manitol, sorbitol, xilitol e similares; polimetacrilatos e similares; alginato de sódio e similares; amido, derivados de amido e similares; talco e similares; e similares e misturas destes. O componente de carga/componente diluente pode estar presente em uma quantidade amplamente variável nas presentes composições. O componente de carga/componente diluente pode compreender pelo menos cerca de 30% (peso), por exemplo, até cerca de 90% (peso) da composição e pode ser aumentado ou diminuído dependendo da presença e quantidades de outros materiais na composição.

O componente desintegrador pode ser selecionado dos seguintes materiais exemplificativos incluindo, sem limitação, ácido algínico, alginato de sódio e similares; fosfato de cálcio tribásico e similares; celulose, tal como (sem limitação) celulose cristalina, outras formas de celulose e similares; derivados de celulose, tais como (sem limitação) carboximetilcelulose sódica, hidroxipropil celulose, metilcelulose e similares; quitosana e similares; materiais que contêm silício, tais como (sem limitação) dióxido de silício coloidal, aluminossilicato de magnésio e similares; croscarmelose sódica e similares; crospovidona e similares; povidona e similares; amido e derivados de amido, tal como (sem limitação) glicolato de amido sódico, e similar; e similares e misturas destes. O componente desintegrador pode estar presente na presente composição em uma quantidade eficaz para auxiliar ou facilitar o rompimento ou a desintegração da forma de dosagem, por exemplo, pílula, cápsula e similares, da composição no trato gastrointestinal do ser humano ou do animal, por exemplo, como uma etapa preliminar na liberação

do componente terapêutico da forma de dosagem para absorção no trato gastrointestinal.

Como pode ser visto dos exemplos de componentes de carga/diluentes e dos componentes desintegradores mencionados acima, existe alguma sobreposição destes componentes. Assim, em certos casos, o componente desintegrador pode ser parte do componente de carga/diluyente e vice-versa.

O componente desintegrador está vantajosamente presente nas presentes composições em uma quantidade em uma faixa de cerca de 1% (peso) ou cerca de 5% (peso) a cerca de 20% (peso).

A combinação do componente de carga/diluyente e o componente desintegrador é vantajosamente eficaz para distribuir a forma de dosagem da presente composição ao trato gastrointestinal do ser humano ou do animal e para facilitar ou auxiliar a liberação do componente terapêutico da forma de dosagem.

O componente de deslizamento pode ser selecionado dos seguintes exemplos, sem limitação, fosfato de cálcio tribásico e similares; celulose e derivados celulósicos, por exemplo, (sem limitação), conforme descritos em algum ponto aqui, e similares; materiais contendo silício, tais como (sem limitação) dióxido de silício coloidal, silicato de cálcio, silicato de magnésio e similares; amido, derivados de amido e similares; talco e similares; e similares e misturas destes.

O componente de deslizamento pode estar presente em uma quantidade eficaz para facilitar a passagem da forma de dosagem oralmente administrada da composição ao trato gastrointestinal. Por exemplo, o componente de deslizamento pode estar presente nas composições em uma quantidade em uma faixa de cerca de 0,1% (peso) ou menos ou cerca de 0,3% (peso) a cerca de 1,5% (peso) ou cerca de 3% (peso) ou mais.

O componente lubrificante pode estar presente em uma quantidade eficaz para facilitar a conformação das formas de dosagem da presente composição.

Exemplos de componentes lubrificantes úteis incluem, sem limi-

tação, ácido esteárico e estearatos, tais como (sem limitação) estearato de cálcio, estearato de magnésio, monoestearato de glicerina, e similares; polietileno glicóis e similares; copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno (polaxâmero); e similares e misturas destes.

- 5 Tal componente lubrificante pode estar presente nas presentes composições em uma quantidade em uma faixa de cerca de 0,1% (peso) ou menos a cerca de 1,0% (peso) ou mais.

As presentes composições podem incluir um ou mais agentes tais como, sem limitação, agentes emulsificantes, agentes adoçantes ou flavorizantes, ajustadores de tonicidade, conservantes, tampões, antioxidantes, e similares. Agentes de tonicidade úteis em uma composição farmacêutica da invenção incluem, mas sem limitação, sais tais como acetato de sódio, cloreto de sódio, cloreto de potássio, manitol ou glicerina e outros ajustadores de tonicidade farmacêuticamente aceitáveis. Conservantes úteis nas composições farmacêuticas da invenção incluem, sem limitação, cloreto de benzalcônio, clorobutanol, timerosal, acetato de fenilmercúrio, e nitrato de fenilmercúrio. Vários tampões e meios para ajustar o pH podem ser usados para preparar uma composição farmacêutica, incluindo, mas sem limitação, tampões de acetato, tampões de citrato, tampões de fosfato e tampões de borato. Similarmente, antioxidantes úteis nas composições farmacêuticas são bem-conhecidas da técnica e incluem, por exemplo, metabissulfito de sódio, tiosulfato de sódio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado. É entendido que essas e outras substâncias conhecidas da técnica de farmacologia possam ser incluídas em uma composição farmacêutica da invenção. Vide, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences Mack Publishing Company.

10  
15  
20  
25

Os componentes terapêuticos incluídos nas presentes composições podem ser eficazes em proporcionar qualquer um ou mais dos efeitos terapêuticos ao ser humano ou ao animal a quem as composições são administradas. Vantajosamente, as composições são administradas ao ser humano ou ao animal de modo que o componente terapêutico é absorvido no trato gastrointestinal do ser humano ou do animal. Por exemplo, a com-

30

posição pode ser oralmente administrada ao humano ou ao animal.

Em uma modalidade, por exemplo, e sem limitação, o componente terapêutico é um componente de agonista de receptor alfa-2-adrenérgico, tal como um que careça de atividade sedativa, e que possa ser útil, por exemplo, e sem limitação, na prevenção ou na redução (alívio) de uma condição reforçada simpaticamente, tal como sem sedação concomitante.

Qualquer uma de uma variedade de condições reforçadas simpaticamente pode ser prevenida ou aliviada sem sedação concomitante, por um componente terapêutico de acordo com a presente invenção, incluindo, sem limitação, hipersensibilidade sensorial, tal como aquela associada à fibromialgia ou às cefaléias tais como enxaquecas; doenças gastrointestinais tais como síndrome do intestino irritável e dispepsia; condições dermatológicas tal como psoríase; distúrbios cardiovasculares; taquicardias; distúrbios de vasoconstrição periférica incluindo a Síndrome de Raynaud e escleroderma; ataques de pânico; distúrbios metabólicos tais como diabetes tipo II, resistência à insulina e obesidade; distúrbios de contração muscular incluindo distúrbios da contração da musculatura esquelética, distúrbios da contração da musculatura lisa, espasticidade, e distúrbios da contração da musculatura associada à cefaléia do tipo tensão; distúrbios comportamentais tais como, mas sem limitação, comer muito e dependência de drogas; e disfunção sexual.

O componente terapêutico proporcionado aqui pode ser também útil, por exemplo, para prevenção ou alívio da dor crônica. A dor crônica é um termo que significa dor diferente da dor aguda e inclui, sem limitação, dor neuropática, dor visceral, dor inflamatória, dor de cefaléia, dor muscular e dor referida. É entendido que a dor crônica seja de duração relativamente longa, por exemplo, vários anos e pode ser contínua ou intermitente. A dor crônica é distinta da dor aguda, que é imediata, geralmente dor no alto limiar produzida por lesão tais como corte, esmagamento, queimadura, ou por estímulo químico tal como aquele sofrido por exposição à capsaicina, o ingrediente ativo das pimentas chilli.

Qualquer uma de uma variedade de tipos de dor crônica pode

ser prevenida ou aliviada sem sedação concomitante por um componente agonista de receptor alfa-2-adrenérgico de acordo com a invenção, incluindo, mas sem limitação, dor neuropática tais como dor neuropática associada à neuropatia diabética ou neuralgia pós-herpética; dor crônica associada a 5 câncer; dor pós-operatória; dor alodínica tal como dor fibromiálgica; dor crônica associada à Síndrome da Dor Regional Complexa (CRPS); dor visceral crônica tal como aquela associada à síndrome do intestino irritável ou dismenorréia; dor crônica de cefaléia tais como dor de enxaqueca, dor de cefaléia não vascular, dor de cefaléia em salvas ou dor de cefaléia por tensão 10 diária; e dor muscular crônica tal como, mas ainda sem limitação, aquela associada a espasmo lombar.

O componente terapêutico proporcionado aqui pode ser adicionalmente útil, por exemplo, na prevenção ou alívio de uma condição neurológica. Tal condição neurológica pode ser, sem limitação, uma condição neurológica aguda ou crônica. Como exemplos não-limitativos, as condições 15 neurológicas agudas, que podem ser prevenidas ou aliviadas, incluem acidente vascular cerebral; trauma na cabeça ou na medula espinal; e convulsão. Além disso, condições neurológicas crônicas que podem ser prevenidas ou aliviadas incluem, mas sem limitação, doenças neurodegenerativas tais como mal de Alzheimer; mal de Parkinson; doença de Huntington; esclerose 20 lateral amiotrófica e esclerose múltipla; demência associada ao HIV e neuropatia; doenças oculares tais como glaucoma, neuropatia diabética e degeneração macular relacionada à idade; e esquizofrenia, vício, abstenção e dependência de fármacos, e depressão e ansiedade.

O termo condição neurológica engloba todos os distúrbios agudos e crônicos que afetam, pelo menos em parte, os neurônios. Assim, o termo condição neurológica engloba, sem limitação, hipoxia-isquemia (acidente vascular cerebral); lesão na cabeça e na medula espinal; epilepsia; distúrbios neurodegenerativos tais como mal Alzheimer, mal de Parkinson, 25 Parkinsonismo; doenças de Huntington, esclerose lateral amiotrófica e esclerose múltipla; neuropatias óptica tais como glaucoma, degeneração retiniana induzida por luz tais como degeneração fotorreceptora e degeneração macu- 30

lar; distúrbios de degeneração fotorreceptora tal como retinite pigmentosa; demência associada ao HIV (complexo de demência de síndrome da imunodeficiência adquirida) e neuropatia associada ao HIV; anormalidades metabólicas, mitocondriais e cerebrais infecciosas, tal como, mas sem limitação, encefalite; síndromes da dor neuropática tais como causalgia ou neuropatias periféricas dolorosas; atrofia olivopontocerebelar; anormalidades mitocondriais e outros distúrbios bioquímicos tais como síndrome MELAS, MERRF, doença de Leber, encefalopatia de Wrenicke, síndrome de Rett, homocisteinúria, hiper-homocisteinemia, hiperprolinemia, hiperglicinemia não-cetótica, aminoacidúria hidroxibutírica, deficiência de sulfito oxidase, doença de sistemas combinados, encefalopatia por chumbo; encefalopatia hepática, síndrome de Tourette; vício em drogas e dependência de drogas; abstenção de drogas, tal como abstenção de álcool ou opiáceos; e síndromes de depressão ou ansiedade (vide, por exemplo, Lipton e Rosenberg, New Engl. J. Med. 330:613 (1994)).

Qualquer uma de uma variedade de condições oculares pode ser prevenida ou aliviada sem sedação concomitante seguinte à administração periférica de um componente agonista de receptor alfa-2-adrenérgico de acordo com a presente invenção. Essas condições incluem, sem limitação, retinopatia diabética; edema macular tais como doenças associadas ao diabetes; condições de degeneração retiniana tal como glaucoma, degeneração macular tais como degeneração macular relacionada à idade (ARMD) e retinite pigmentosa; distrofias retinianas; distúrbios inflamatórios da retina; condições oclusivas oculares da retina tais como oclusões na veia retiniana ou oclusões em ramificação ou artéria retiniana central; retinopatia de prematuridade; retinopatia associada a distúrbios no sangue tais como anemia falciforme; pressão intra-ocular elevada; coceira ocular; lesão seguinte ao descolamento da retina; dano ou lesão devida à vitrectomia, cirurgia da retina ou outra; e outra lesão retiniana que inclui lesão terapêutica tal como aquela resultante do tratamento com laser da retina, por exemplo, fotocoagulação pan-retinal, para retinopatia diabética ou terapia fotodinâmica da retina. Condições oculares que podem ser ainda prevenidas ou aliviadas incluem,

sem limitação, neuropatias ópticas genéticas ou adquiridas tais como neuropatias ópticas caracterizadas primariamente pela perda da visão central, por exemplo, neuropatia óptica hereditária de Leber (LHON), atrofia óptica dominante autossômica (doença de Kjer) e outras neuropatias ópticas tais como

5 aquelas que envolvem defeitos mitocondriais, proteínas relacionadas à dinamina aberrante ou apoptose inapropriada; e neurite óptica tal como aquela associada à esclerose múltipla, oclusões da veia retiniana ou terapia fotodinâmica ou a laser. Vide, por exemplo, Carelli et al., *Neurochem. Intl.* 40:573-584 (2002); e Olichon et al., *J. Biol. Chem.* 278:7743-7746 (2003). É enten-

10 dido que essas e outras anormalidades oculares, especialmente aquelas da retina neurossensorial, podem ser prevenidas ou aliviadas sem sedação concomitante usando os componentes agonistas de receptor alfa-2-adrenérgico de acordo com a presente invenção.

Os presentes componentes terapêuticos podem ser úteis para

15 prevenir ou aliviar outros distúrbios, por exemplo, sem sedação concomitante. Tal distúrbio pode ser, por exemplo, e sem limitação, distúrbio de déficit de atenção (ADH/ADD), que é um distúrbio caracterizado primariamente por falta de atenção, distração e impulsividade com início anterior aos 7 anos de idade. Os sintomas podem incluir, sem limitação, inquietação e conflitos, dificuldade de permanecer sentado, facilidade de se distrair, dificuldade de esperar a vez, dificuldade de abster-se de responder sem pensar, inabilidade para seguir instruções, falar demais, e outro comportamento em rompantes (Anderson, supra, 1994). Além disso, embora originalmente reconhecido em

20 crianças, ADHD/ADD continua na fase adulta em muitos indivíduos (vide, por exemplo, Block, *Pediatr. Clin. North Am.* 45:1053-1083 (1998); e Pary et al., *Ann. Clin. Psychiatry* 14:105-11 (2002)). Aquele versado na técnica entende que o método da invenção pode ser útil para prevenir ou aliviar ADH/ADD em crianças e adultos tendo formas de moderadas a graves do distúrbio.

Os presentes componentes terapêuticos podem ser também ú-

30 teis para prevenir ou aliviar a congestão nasal; diarreia, distúrbios urinários tais como micção hiperativa e bexiga superativa; insuficiência cardíaca congestiva; ou psicose tal como distúrbio maníaco. Além disso, tais componen-

tes terapêuticos podem ser úteis para prevenir ou aliviar um ou mais sintomas associados à anestesia tais como náusea, vômitos, tremedeira ou pânico; ou para intensificar os processos de memória e cognitivos, por exemplo, sem limitação, sem sedação concomitante.

5               O termo "aliviar", como usado aqui, significa reduzir pelo menos cerca de 50% de pelo menos um sintoma da condição particular ou do tipo de dor crônica que está sendo tratada.

              Como é bem-conhecido na técnica, sedação é um termo que significa uma redução da atividade motora. A frase "sem sedação concomitante", como usada aqui com referência a um componente terapêutico, por  
10           exemplo, um componente agonista de receptor alfa-2-adrenérgico seletivo, significa que, mediante administração periférica, por exemplo, administração oral, o componente produz menos que cerca de 30% de sedação em uma dose dez vezes maior que a dose do componente requerido para produzir  
15           uma redução de 50% de um ou mais sintomas da condição particular ou do tipo de doença crônica sob tratamento. Em contraste, muitos agonistas de receptor alfa-2-adrenérgico, tal como dexmedetomidina, são completamente sedativos em doses 10 vezes maiores que a dose requerida para produzir uma redução de 50% de um ou mais sintomas da condição particular ou do  
20           tipo de dor crônica sob tratamento.

              Como exemplos não-limitativos, a dose do componente agonista de receptor alfa-2-adrenérgico, de acordo com a presente invenção, requerida para produzir cerca de 30% de sedação (redução da atividade motora) pode ser pelo menos 25 vezes maior que, 50 vezes maior que, 100 vezes  
25           maior que, 250 vezes maior que, 500 vezes maior que, 1.000 vezes maior que, 2.500 vezes maior que, 5.000 vezes maior que, ou 10.000 vezes maior que a dose requerida para produzir uma redução de 50% em um ou mais sintomas da condição particular ou do tipo de dor crônica sob tratamento. Os métodos para determinar a extensão de redução de um sintoma, bem como  
30           da extensão de sedação, são bem-conhecidos da técnica.

              Os seguintes exemplos não-limitativos ilustram certos aspectos da presente invenção.

### EXEMPLO A

O método de plano de inclinação para medir ângulos de contato envolve inclinar lentamente uma superfície ou plano de uma substância cujo ângulo de contato é para ser determinado até que uma gota séssil sob o plano comece a se mover na direção do declive. Nessa ocasião o ângulo entre o plano e a tangente do declive da gota no plano é o ângulo de contato de avanço, e o ângulo entre o plano e a tangente ascendente da gota no plano é o ângulo de contato de recuo.

Um procedimento para determinar os ângulos de contato de um componente terapêutico é como a seguir.

Uma pequena batelada do Composto III pesando aproximadamente 30 g é micronizada em um moinho de bolas por três dias usando bolas de aço inoxidável de 5 mm. As partículas resultantes têm um diâmetro médio de 8  $\mu\text{m}$ . Uma amostra de 200 mg do Composto III micronizado é comprimido em uma hóstia com 12 mm de diâmetro e 2 mm de espessura usando uma prensa Carver. A hóstia foi colada em um painel de plástico.

Separadamente, 10 mL de uma solução aquosa são preparados contendo tampão de fosfato de sódio 50 mM, no pH 6,8. Uma gota de corante azul alimentício é adicionada à solução para auxiliar a visualização.

Uma gota de 40  $\mu\text{L}$  da solução aquosa azul é colocada no topo da hóstia do Composto III em um painel de plástico deixado na posição horizontal. O painel de plástico e a hóstia são então lentamente inclinados de sua posição horizontal em frente de uma câmera de filmagem contínua. O processo é interrompido depois que a gota aquosa azul derrubou a hóstia. As imagens que mostram as conformações da gota líquida imediatamente antes dela começar a derrubar a hóstia são analisadas e os ângulos de contato medidos.

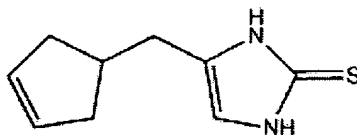
Para o Composto III, foi determinado que os ângulos de contato de avanço e de recuo são  $116^\circ$  e  $73^\circ$ , respectivamente.

Alternativamente, ambos os ângulos de contato e de recuo podem ser medidos usando um instrumento KSV (modelo CAM 200) com estágio de inclinação. O instrumento é inteiramente controlado por computador, e

captura a imagem do vídeo e realiza uma análise completa dos ângulos de contato de avanço e de recuo.

#### EXEMPLOS 1 a 4

Amostras A, B, C e D de um agonista de receptor alfa-2-adrenérgico tendo a seguinte estrutura



COMPOSTO III

(Composto III) são selecionados para teste. O Composto III tem solubilidade em água e umectabilidade de superfície em água bastante limitadas. Por exemplo, a solubilidade do Composto III [AGN 199981] em água, a 25°C, é menor que 0,5 mg/mL, e os ângulos de contato de avanço/recuo do Composto III são 116°/73°, respectivamente.

As Amostras A e B estão na forma de partículas tendo um diâmetro médio de cerca de 150 micra. As Amostras C e D estão na forma de partículas tendo um diâmetro de cerca de 10 micra.

Uma solução aquosa tamponada com tampão para um pH de 6,8 é proporcionada. Uma quantidade de uma mistura contendo excipientes farmacêuticamente aceitáveis é fornecida. Além disso, uma quantidade de dodecil sulfato de sódio é fornecida.

Uma mistura da Amostra A (100 mg) e excipientes é formada e é colocada em 900 mL da solução aquosa. Uma mistura da Amostra C (100 mg) e excipientes é formada e é colocada em outros 900 mL da solução aquosa. São retiradas amostras de teste de cada uma das soluções aquosas, em vários tempos, depois que cada uma das misturas contendo o Composto (III) (Amostras A e C) é colocada na solução aquosa. Cada uma dessas amostras de teste é analisada quanto à concentração do Composto III. Usando esses resultados de teste por um período de 240 minutos, são desenvolvidas relações entre a percentagem da Amostra A e da Amostra C dissolvidas e tempo. Esses testes são operados em um total de 3 vezes ( $n = 3$ ).

Tais relações estão graficamente ilustradas pelos pontos de da-

dos através dos quais a Curva 1 (Amostra A) e a Curva 2 (Amostra C) na Figura 1 são traçadas.

A relação entre a Curva 1 e a Curva 2 é bastante surpreendente. Essas curvas demonstram que partículas maiores do Composto III (na Amostra A, Curva 1) se dissolvem mais rapidamente na solução aquosa de tampão do que o fazem as partículas do Composto III (na Amostra C, Curva 2). Deve ser intuitivamente esperado que partículas sólidas menores se dissolvam mais rapidamente que as partículas sólidas maiores. Até este ponto pelo menos, o fato de que as partículas maiores do Composto II (na Amostra A, Curva 1) se dissolvem mais rapidamente que as partículas menores do Composto III (Curva 2) não é esperado. Sem se desejar limitar a presente invenção a qualquer teoria de operação particular, é acreditado que a combinação de baixa solubilidade em água e baixa umectabilidade de superfície em água do Composto III resulta em uma taxa de dissolução reduzida das partículas menores do Composto III, por exemplo, porque uma dada quantidade (peso) das partículas menores tem uma área de superfície aumentada que a mesma quantidade (peso) das partículas maiores.

Em qualquer caso, o Composto III tem também uma taxa relativamente reduzida de dissolução em água, se presente como partículas pequenas ou como partículas grandes. Tal taxa de dissolução reduzida pode limitar a absorção do Composto III, bem como de tais outros agentes terapêuticos, no trato gastrointestinal do ser humano ou do animal que, por sua vez, pode resultar em eficácia terapêutica reduzida.

Cada uma das Amostras B e D é testada em um modo substancialmente similar. Contudo, quando as Amostras B e C são testadas, 1% com base em peso da mistura da Amostra e mistura de excipiente, de dodecil sulfato de sódio é incluído na mistura. Cada um desses testes é operado em um total de três vezes.

As relações entre o Composto III dissolvido e o tempo para que as Amostras B e D estão graficamente ilustradas pelos pontos de dados através dos quais as Curvas 3 e 4, respectivamente, na Figura 1, são traçadas.

A comparação das Curvas 1 a 4 da Figura 1 mostra que cada

um das relações é diferente. Em particular, com respeito às Curvas 1 e 2, é aparente que partículas relativamente grandes (150 micra) e relativamente pequenas (10 micra) do Composto III sem qualquer dodecil sulfato de sódio se dissolvem de modo relativamente lento, particularmente em períodos de  
5 tempo de cerca de 120 minutos ou menos.

Essa solubilidade "lenta" das partículas relativamente grandes do Composto III é mitigada em algum grau pela presença de dodecil sulfato de sódio, que tem propriedades tensoativas, como mostrado por comparação das Curvas 1 e 3 da Figura 1. Assim, o uso de tensoativo de dodecil sul-  
10 fato de sódio, que tem também propriedades de umectabilidade, aumenta vantajosamente a solubilidade em água dos agentes terapêuticos, que têm solubilidade em água limitada e umectabilidade de superfície em água limitada, tal como o Composto III.

Além disso, ao se comparar as Curvas 2 e 4 na Figura 1, fica  
15 aparente que a redução do tamanho das partículas do Composto III proporciona ainda aumentos de solubilidade. Sem se desejar limitar a invenção a qualquer teoria de operação particular, acredita-se que os materiais que têm propriedades tensoativas e que proporcionam umectabilidade aumentada, tal como o dodecil sulfato de sódio, são particularmente úteis no aumento da  
20 solubilidade do componente terapêutico quando são usadas partículas menores do componente terapêutico, com área de superfície de partícula total aumentada.

É importante notar que na ausência de um tensoativo com propriedade de umectabilidade, a redução do tamanho das partículas do Com-  
25 posto III reduz realmente a taxa de dissolução relativa às partículas maiores do Composto III. Comparar as Curvas 1 e 2 da Figura 1. Contudo, em presença de um tensoativo com propriedades de umectabilidade, a redução do tamanho das partículas do Composto III aumenta ainda a taxa de dissolução relativa às partículas maiores do Composto III. Comparar as Curvas 3 e 4 da  
30 Figura 1. Aumentos da taxa de dissolução de tais componentes terapêuticos são altamente vantajosos e permitem a absorção aumentada de tais componentes terapêuticos no trato gastrointestinal do ser humano ou do animal.

Em qualquer caso, como mostrado na Figura 1, o uso de partículas relativamente pequenas do agonista citado acima junto com um tensoativo intensificador de umectabilidade, tal como dodecil sulfato de sódio, aumenta substancialmente a solubilidade do Composto III, que tem solubilidade em água limitada e umectabilidade de superfície em água limitada. O componente III solubilizado é mais prontamente absorvido no trato gastrointestinal e, como tal, é mais eficaz para proporcionar o efeito terapêutico desejado.

#### EXEMPLOS 5 E 6

Os testes descritos nos Exemplos 1 a 4 com as Amostras A e B são repetidos, exceto que as misturas usadas incluíram a Amostra A (200 mg) e excipientes, e a Amostra B (200 mg) e excipientes.

Os resultados desses testes estão mostrados na Figura 2. A Curva 5 representa a relação obtida da % (percentagem) do fármaco liberado ou dissolvido versus tempo em contato com a solução aquosa para a Amostra A. Similarmente, a Curva 6 representa tal relação obtida para a Amostra B.

Esses resultados de teste confirmam os resultados de teste mostrados na Figura 1. Em particular, a comparação da Curva 6 com a Curva 5 torna aparente que a presença de um tensoativo intensificador de umectabilidade, tal como dodecil sulfato de sódio, aumenta a solubilidade em água (ou aumenta a taxa de solubilidade em água) do agonista relativamente insolúvel.

Além disso, a Curva 5 demonstra que esse efeito de dissolução ou de solubilidade aumentado de tais tensoativos ocorre para proporcionar quantidades aumentadas de tais componentes terapêuticos em solução (e, portanto, absorvíveis no trato gastrointestinal do ser humano ou do animal) mesmo com dosagens aumentadas de tais componentes terapêuticos.

Para ilustração, aos 60 minutos na solução de tampão, a Curva 1 indica que 80% de 100 mg ou 80 mg do agonista foram dissolvidos.

Aos 60 minutos na solução tampão, a Curva 3 indica de 88% de 100 mg ou 88 mg do agonista foram dissolvidos.

Aos 60 minutos na solução tampão, a Curva 5 indica que 67% de 200 mg ou 134 mg do agonista foram dissolvidos.

Aos 60 minutos na solução tampão, a Curva 6 indicou que 85% de 200 mg ou 170 mg do agonista foram dissolvidos.

5               Esses resultados esclarecem que a solubilidade intensificada (ou a taxa intensificada de solubilidade) dos componentes terapêuticos não relativamente insolúveis e relativamente não umectáveis obtidos com os tensoativos intensificadores de umectabilidade de acordo com a presente invenção é substancialmente benéfica, mesmo se quantidades aumentadas do com-  
10               ponente terapêutico são usadas ou necessárias para obtenção do efeito terapêutico desejado.

              Em resumo, de acordo com a presente invenção, quantidades aumentadas de componentes terapêuticos relativamente insolúveis e relativamente não umectáveis, tal como o Composto III de agonista de receptor  
15               alfa-2-adrenérgico, estão disponíveis para absorção no trato gastrointestinal do ser humano ou do animal para proporcionarem os efeitos terapêuticos desejados mesmo em situações onde doses relativamente altas de tais componentes terapêuticos são requeridas ou usadas.

#### EXEMPLOS 7 e 8

20               Uma série de duas composições é preparada como a seguir.

              Partículas do Composto I, tendo estrutura química conforme definida em algum ponto aqui, são proporcionadas, as quais têm diâmetros em excesso de 100 micra. Essas partículas são micronizadas em um moinho Aljet (Modelo 00 Jet-0-Mizer) para produzir partículas do Composto I tendo  
25               diâmetros em uma faixa de 10-20 micra. O Composto I tem uma solubilidade em água a 25°C de menos que 0,5 mg/mL; e ângulos de contato de avanço/recuo de mais que 90°/maiores que 45°, respectivamente.

              Essas partículas pequenas do Composto I são combinadas com partículas de dodecil sulfato de sódio, uma carga/diluente, tal como celulose microcristalina, um desintegrador, tal como gelatina pré-gelatinizada, um a-  
30               gente de deslizamento, tal como sílica sublimada, e um lubrificante, tal como estearato de magnésio, para formar duas composições diferentes. Os mate-

riais combinados são misturados em misturadores. As duas misturas têm as seguintes composições.

|                          | CONCENTRAÇÃO, % em peso |           |
|--------------------------|-------------------------|-----------|
|                          | Exemplo 7               | Exemplo 8 |
| Ingrediente              |                         |           |
| Composto I               | 25                      | 25        |
| Dodecil Sulfato de Sódio | 1,5                     | 1,0       |
| Celulose Microcristalina | 64,5                    | 65        |
| Amido Pré-Gelatinizado   | 7,5                     | 7,5       |
| Sílica Sublimada         | 1,0                     | 1,0       |
| Estearato de Magnésio    | 0,5                     | 0,5       |

#### EXEMPLOS 9 E 10

Uma porção de cada uma das Composições 7 e 8 é prensada para formar um comprimido, usando uma prensa convencional para comprimidos. Cada um dos comprimidos inclui 100 mg do Composto I, e é útil para ser administrado oralmente a um humano ou a um animal.

#### EXEMPLOS 11 E 12

Uma outra porção de cada uma das Composições 7 e 8 é encapsulada em uma cápsula baseada em gelatina, usando técnicas convencionais de preenchimento de cápsulas. Cada uma das cápsulas inclui 100 mg do Composto I, e é útil para administração oral a um ser humano ou a um animal.

#### EXEMPLOS 13 E 14

Uma outra porção de cada uma das Composições 7 e 8 é combinada com um quantidade suficiente de água e misturada para formar uma mistura extrudável. Usando equipamento e técnicas convencionais de extrusão, corte e secagem, cada uma das misturas extrudáveis é extrudada em filamentos delgados, que são cortados para formar contas de tamanho adequado para serem colocadas em uma cápsula, e secadas. Depois das contas serem secadas, elas são encapsuladas em uma cápsula baseada em gelatina, usando técnicas convencionais de preenchimento de cápsulas. Cada uma das cápsulas inclui 100 mg do Composto I, e é útil para ser administrada oralmente a um humano ou a um animal.

#### EXEMPLOS 15 E 16

Uma série de duas composições é preparada como a seguir.

Partículas do Composto II, tendo estrutura química conforme definida em algum ponto aqui, são fornecidas, as quais têm diâmetros em excesso de 100 micra. Essas partículas são micronizadas em um moinho Aljet (modelo 00 Jet-0-Mizer) para produzir partículas do Composto II tendo diâmetros em uma faixa de 10-20 micra. O Composto II tem uma solubilidade em água a 25°C de menos que 0,5 mg; e ângulos de contato de avanço/recuo maiores que 90°/maiores que 45°, respectivamente.

Essas partículas pequenas do Composto II são combinadas com partículas de dodecil sulfato de sódio, uma carga/diluyente, tal como celulose microcristalina, um desintegrador, tal como amido pré-gelatinizado, um agente de deslizamento, tal como sílica sublimada, e um lubrificante, tal como estearato de magnésio para formar duas composições diferentes. Os materiais combinados são misturados em misturadores. As duas misturas têm as seguintes composições.

|                          | CONCENTRAÇÃO, % em peso |            |
|--------------------------|-------------------------|------------|
|                          | Exemplo 15              | Exemplo 16 |
| Ingrediente              |                         |            |
| Composto II              | 25                      | 25         |
| Dodecil Sulfato de Sódio | 1,5                     | 1,0        |
| Celulose Microcristalina | 64,5                    | 65         |
| Amido Pré-Gelatinizado   | 7,5                     | 7,5        |
| Sílica Sublimada         | 1,0                     | 1,0        |
| Estearato de Magnésio    | 0,5                     | 0,5        |

#### EXEMPLOS 17 E 18

Uma porção de cada uma das Composições 15 e 16 é prensada para formar um comprimido, usando uma prensa de comprimido convencional. Cada um dos comprimidos inclui 100 mg do Composto II, e é útil para ser oralmente administrado a um ser humano ou a um animal.

#### EXEMPLOS 19 E 20

Uma outra porção de cada uma das Composições 15 e 16 é encapsulada em uma cápsula com base em gelatina, usando técnicas convencionais de preenchimento de cápsula. Cada uma das cápsulas inclui 100 mg do Composto II, e é útil para ser administrada oralmente a um humano ou a

um animal.

#### EXEMPLOS 21 E 22

Uma outra porção de cada uma das Composições 15 e 16 é combinada com uma quantidade suficiente de água e misturada para formar uma mistura extrudável. Usando equipamento e técnicas convencionais de extrusão, corte e secagem, cada uma das misturas extrudáveis é extrudável em filamentos delgados, que são cortados para formar contas de tamanho adequado para serem colocadas em uma cápsula, e secadas. Depois das contas serem secadas, elas são encapsuladas em uma cápsula baseada em gelatina, usando técnicas convencionais de preenchimento. Cada uma das cápsulas inclui 100 mg do Composto II, e é útil para ser oralmente administrada a um humano ou animal.

#### EXEMPLOS 23 A 25

Uma série de três composições é preparada como a seguir.

Partículas do Composto III, tendo estrutura química conforme definida em algum lugar aqui, são proporcionadas, as quais têm diâmetros em excesso de 100 micra. Essas partículas são micronizadas em um moinho Aljet (Modelo 00 Jet-O-Mizer) para produzir partículas do Composto III tendo diâmetros em uma faixa de 10 a 20 micra.

Essas partículas pequenas do Composto III são combinadas com partículas de dodecil sulfato de sódio, um diluente/carga, tal como celulose microcristalina, um desintegrador, tal como amido pré-gelatinizado, um agente de deslizamento, tal como sílica sublimada, e um lubrificante, tal como estearato de magnésio para formar duas composições diferentes. Os materiais combinados são misturados em misturadores. As duas misturas têm as seguintes composições químicas.

|                          | CONCENTRAÇÃO, % em peso |            |            |
|--------------------------|-------------------------|------------|------------|
|                          | EXEMPLO 23              | EXEMPLO 24 | EXEMPLO 25 |
| Ingrediente              |                         |            |            |
| Composto III             | 5                       | 50         | 25         |
| Dodecil Sulfato de Sódio | 1,0                     | 3,0        | 2,0        |
| Celulose Microcristalina | 85                      | 38         | 64         |
| Amido Pré-Gelatinizado   | 7,5                     | 7,5        | 7,5        |
| Sílica Sublimada         | 1,0                     | 1,0        | 1,0        |
| Estearato de Magnésio    | 0,5                     | 0,5        | 0,5        |

**EXEMPLOS 26 A 28**

Uma porção de cada uma das Composições 23, 24 e 25 é prensada em um comprimido, usando prensa de comprimido convencional. Os comprimidos das Composições 23, 24 e 25 incluem 20 mg, 200 mg e 100 mg do Composto III, respectivamente. Cada um dos comprimidos é útil para ser oralmente administrado a um ser humano ou a um animal.

**EXEMPLOS 29 A 31**

Uma outra porção de cada uma das Composições 23, 24 e 25 é encapsulada em uma cápsula com base em gelatina, usando técnicas convencionais de preenchimento de cápsula. As cápsulas das Composições 23, 24 e 25 incluem 20 mg, 200 mg e 100 mg do Composto III, respectivamente. Cada uma das cápsulas é útil para ser administrada oralmente a um ser humano ou a um animal.

**EXEMPLOS 32 A 34**

Uma outra porção de cada uma das Composições 23, 24 e 25 é combinada com uma quantidade suficiente de água e misturada para formar uma mistura extrudável. Usando equipamento e técnicas convencionais de extrusão, corte e secagem, cada uma das misturas extrudáveis é extrudável em fitas delgadas, que são cortadas para formar contas de tamanho adequado para serem colocadas em uma cápsula, e secadas. Depois das contas serem secadas, elas são encapsuladas em uma cápsula baseada em gelatina, usando técnicas convencionais de preenchimento. As cápsulas das Composições 23, 24 e 26 incluem 100 mg do Composto III. Cada uma das cápsulas é para ser oralmente administrada a um humano ou animal.

**EXEMPLOS 35 A 37**

Uma série de três composições é preparada como a seguir.

Partículas do Composto IV, tendo estrutura química conforme definida em algum lugar aqui, são proporcionadas, as quais têm diâmetros em excesso de 100 micra. Essas partículas são micronizadas em um moinho Aljet (Modelo 00 Jet-O-Mizer) para produzir partículas do Composto IV tendo diâmetros em uma faixa de 10 a 20 micra. O Composto IV tem uma solubilidade em água a 25°C de menos que 0,5 mg; e ângulos de contato de avan-

ço/recuo maiores que 90°/maiores que 45°, respectivamente.

- Essas partículas pequenas do Composto IV são combinadas com partículas de dodecil sulfato de sódio, um diluente/carga. Tal como celulose microcristalina, um desintegrador, tal como amido pré-gelatinizado, um agente de deslizamento, tal como sílica sublimada, e um lubrificante, tal como estearato de magnésio para formar duas composições diferentes. Os materiais combinados são misturados em misturadores. As duas misturas têm as seguintes composições químicas.

|                          | CONCENTRAÇÃO, % em peso |            |            |
|--------------------------|-------------------------|------------|------------|
|                          | EXEMPLO 35              | EXEMPLO 36 | EXEMPLO 37 |
| Ingrediente              |                         |            |            |
| Composto IV              | 2                       | 20         | 50         |
| Dodecil Sulfato de Sódio | 0,5                     | 1,0        | 3,0        |
| Celulose Microcristalina | 88,5                    | 70         | 38         |
| Amido Pré-Gelatinizado   | 7,5                     | 7,5        | 7,5        |
| Sílica Sublimada         | 1,0                     | 1,0        | 1,0        |
| Estearato de Magnésio    | 0,5                     | 0,5        | 0,5        |

#### EXEMPLOS 38 A 40

- Uma porção de cada uma das Composições 35, 36 e 37 é prensada em um comprimido, usando uma prensa de comprimido convencional. Os comprimidos das Composições 35, 36 e 37 incluem 10 mg, 100 mg e 250 mg do Composto IV, respectivamente. Cada um dos comprimidos é útil para ser oralmente administrado a um ser humano ou a um animal.

#### EXEMPLOS 41 A 43

- Uma outra porção de cada uma das Composições 35, 36 e 37 é concentrada em uma cápsula com base em gelatina, usando técnicas convencionais de preenchimento de cápsula. As cápsulas das Composições 35, 36 e 37 incluem 10 mg, 100 mg e 250 mg do Composto IV, respectivamente. Cada uma das cápsulas é útil para ser administrada oralmente a um ser humano ou a um animal.

#### EXEMPLOS 44 A 46

- Uma outra porção de cada uma das Composições 35, 36 e 37 é combinada com uma quantidade suficiente de água e misturada para formar uma mistura extrudável. Usando equipamento e técnicas convencionais de

extrusão, corte e secagem, cada uma das misturas extrudáveis é extrudável em fitas delgadas, que são cortadas para formar contas de tamanho adequado para serem colocadas em uma cápsula, e secadas. Depois das contas serem secadas, elas são encapsuladas em uma cápsula baseada em  
5 gelatina, usando técnicas convencionais de preenchimento. As cápsulas das Composições 35, 36 e 37 incluem 10 mg, 100 mg e 250 mg do Composto IV, respectivamente. Cada uma das cápsulas é útil para ser oralmente administrada a um humano ou a um animal.

Embora a invenção tenha sido descrita com respeito a vários  
10 exemplos e modalidades específicas, é para ser entendido que a invenção não está limitada a estes e que ela pode ser variavelmente executada dentro do escopo da invenção.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição para administração ao trato gastrointestinal de um ser humano ou animal, em que a composição compreende:

5                   um componente terapêutico em uma quantidade eficaz quando absorvido no trato gastrointestinal de um ser humano ou animal para ter um efeito terapêutico desejado sobre o ser humano ou animal, em que o componente terapêutico tem uma solubilidade em água limitada e umectabilidade de superfície em água limitada e está presente como uma pluralidade de partículas sólidas;

10                   um componente tensoativo em uma quantidade eficaz para aumentar a absorção do componente terapêutico no trato gastrointestinal de um ser humano ou animal em relação a uma composição substancialmente idêntica sem o componente tensoativo; e

                  um veículo farmaceuticamente aceitável.

15                   2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o componente terapêutico tem uma solubilidade em água, a 25°C, de menos que 0,5 mg/mL.

                  3. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o componente terapêutico tem umectabilidade de superfície em água suficientemente limitada de modo que as partículas sólidas do componente terapêutico são dissolvidas em água em uma taxa reduzida relativa às partículas sólidas maiores do componente terapêutico.

25                   4. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o componente terapêutico tem um ângulo de contato de avanço de cerca de 90° ou maior.

                  5. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o componente tem um ângulo de contato de recuo (reclinação) de cerca de 45° ou maior.

30                   6. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que a pluralidade de partículas tem diâmetros de cerca de 150 micra ou menos.

                  7. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que a pluralidade de partículas tem diâmetros de cerca de 100 micra ou menos.

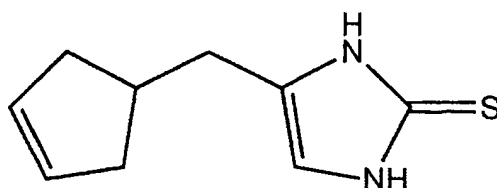
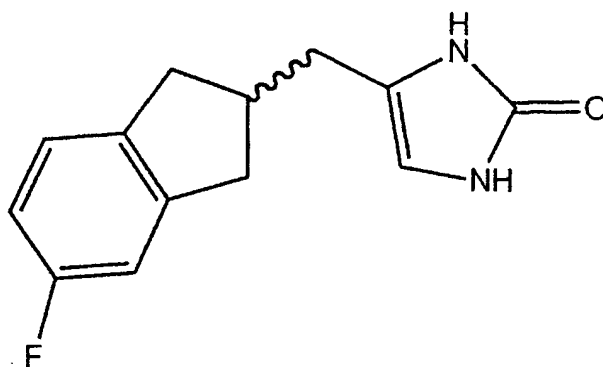
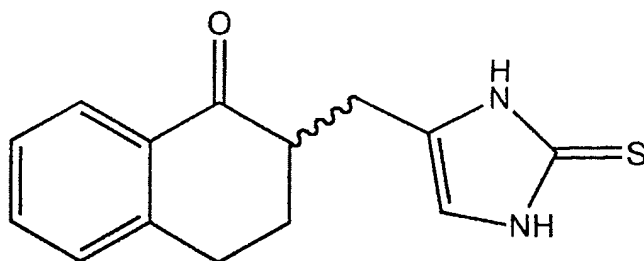
8. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que a pluralidade de partículas tem diâmetros em uma faixa de cerca de 1 micron a cerca de 50 micra.

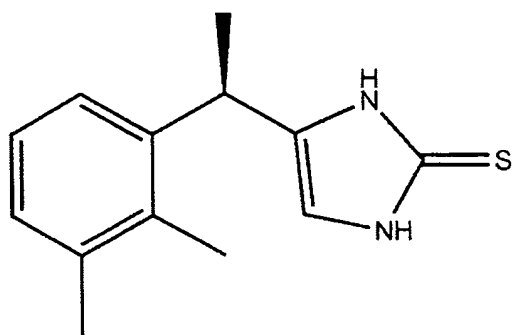
5 9. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que a pluralidade de partículas tem diâmetros em um faixa de cerca de 1 micra a cerca de 30 micra.

10 10. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que pelo menos uma quantidade maior em peso da pluralidade de partícula tem diâmetros em uma faixa de cerca de 3 micra a cerca de 20 micra.

11. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o componente terapêutico é selecionado do grupo que consiste em componentes agonistas de receptor alfa-2-adrenérgico e misturas destes.

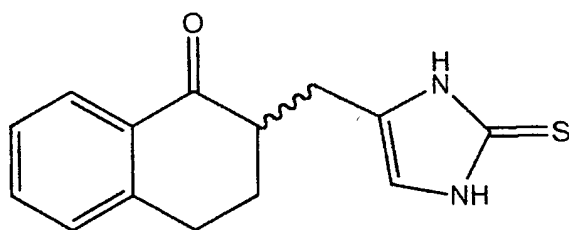
12. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o componente terapêutico é selecionado do grupo que consiste em





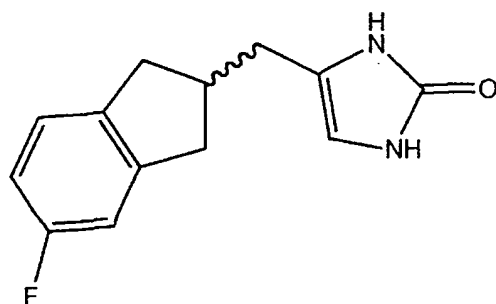
sais, ésteres, amidas, estereoisômeros, e misturas racêmicas farmacêuticamente aceitáveis deste, e mistura destes.

13. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o componente terapêutico é



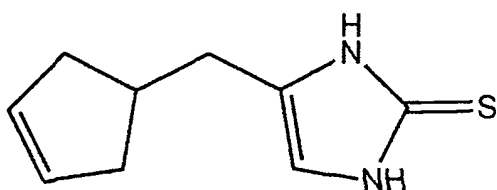
5 sais, ésteres, amidas, estereoisômeros, e misturas racêmicas farmacêuticamente aceitáveis deste, e misturas destes.

14. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o componente terapêutico é



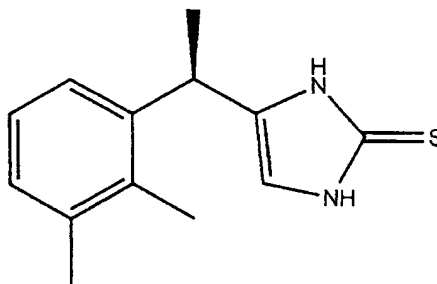
10 sais, ésteres, amidas, estereoisômeros, e misturas racêmicas farmacêuticamente aceitáveis deste, e misturas destes.

15. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o componente terapêutico é



sais, ésteres, amidas, estereoisômeros, e misturas racêmicas farmacêuticamente aceitáveis deste, e misturas destes.

16. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o componente terapêutico é



5 sais, ésteres, amidas, estereoisômeros, e misturas racêmicas farmacêuticamente aceitáveis deste, e misturas destes.

17. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o componente tensoativo é eficaz para aumentar a umectabilidade da superfície do componente terapêutico em água.

10 18. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o componente tensoativo é selecionado do grupo que consiste em hidrocárbil sulfatos de metal alcalino, etoxilatos de ácido graxo, estearatos de polioxietileno, copolímeros de polioxietileno/polioxipropileno e misturas destes.

15 19. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o componente tensoativo é selecionado do grupo que consiste em hidrocarbíl sulfatos de metal alcalino tendo cerca de 8 a cerca de 16 átomos de carbono por molécula e misturas destes.

20 20. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o componente tensoativo é selecionado do grupo que consiste em hidrocarbíl sulfatos de sódio tendo cerca de 8 a cerca de 16 átomos de carbono por molécula e misturas destes.

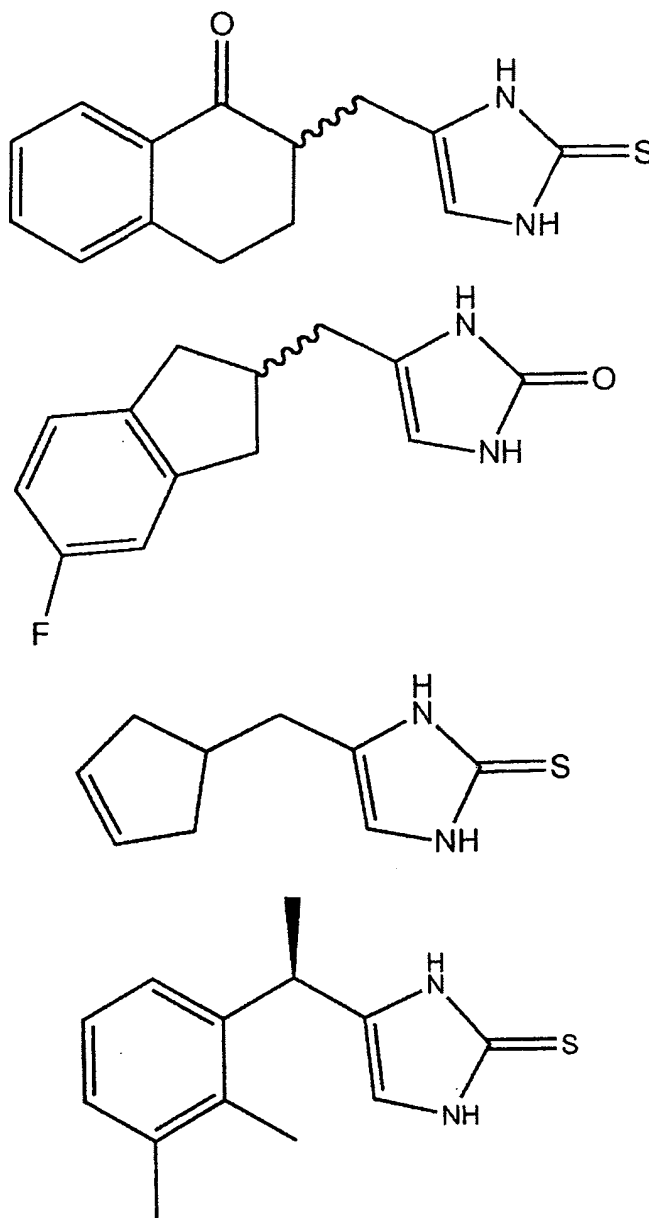
25 21. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o componente tensoativo é selecionado do grupo que consiste em alquil sulfatos de metal alcalino tendo cerca de 8 a cerca de 16 átomos de carbono por moléculas e misturas destes.

22. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o componente tensoativo compreende dodecil sulfato de sódio.

## 23. Composição, que compreende

um componente terapêutico em uma quantidade eficaz quando absorvido no trato gastrointestinal de um ser humano ou animal para ter um efeito terapêutico desejado sobre o humano ou animal, em que o componente terapêutico está presente como uma pluralidade de partículas sólidas, o

5     te terapêutico é selecionado do grupo que consiste em



sais, ésteres, amidas, estereoisômeros, e misturas racêmicas farmacêuticamente aceitáveis deste, e misturas destes;

um componente tensoativo em uma quantidade eficaz para aumentar a absorção do componente terapêutico em um trato gastrointestinal

10

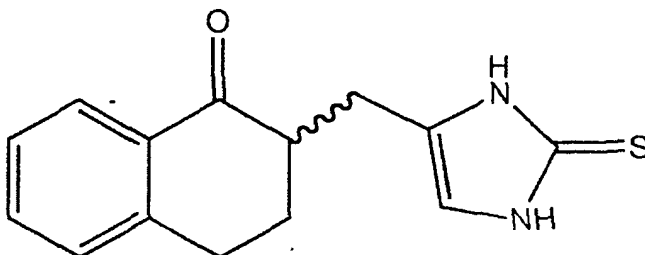
de um ser humano ou animal em relação a uma composição essencialmente idêntica sem o componente tensoativo; e

um veículo farmacologicamente aceitável.

24. Composição, de acordo com a reivindicação 23, em que o  
5 componente tensoativo é eficaz para aumentar a umectabilidade da superfície do componente terapêutico em água.

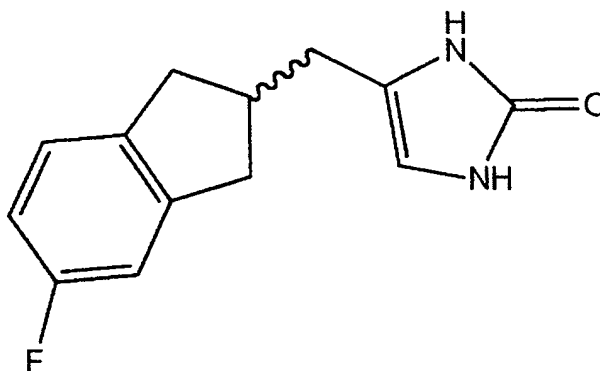
25. Composição, de acordo com a reivindicação 23, em que o  
componente tensoativo é selecionado do grupo que consiste em hidrocarbilsulfatos de metal alcalino, etoxilatos de ácido graxo, estearatos de polioxietileno, copolímeros de polioxietileno/polioxipropileno e misturas destes.  
10

26. Composição, de acordo com a reivindicação 23, em que o componente terapêutico é



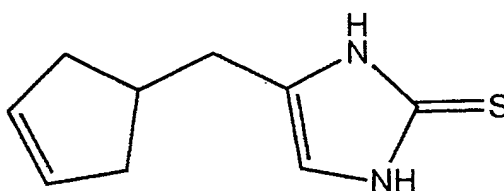
sais, ésteres, amidas, estereoisômeros, e misturas racêmicas farmacologicamente aceitáveis deste, e misturas destes.

27. Composição, de acordo com a reivindicação 23, em que o  
15 componente terapêutico é



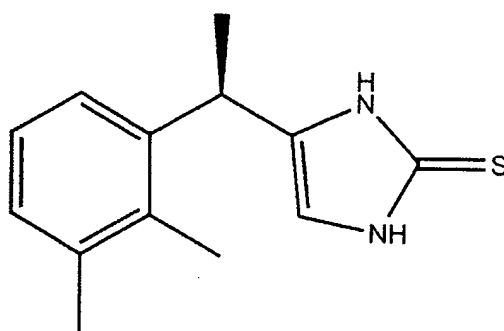
sais, ésteres, amidas, estereoisômeros, e misturas racêmicas farmacologicamente aceitáveis deste, e misturas destes.

28. Composição, de acordo com a reivindicação 23, em que o  
20 componente terapêutico é



sais, ésteres, amidas, estereoisômeros, e misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis deste, e misturas destes.

29. Composição, de acordo com a reivindicação 23, em que o componente terapêutico é



5 sais, ésteres, amidas, estereoisômeros, e misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis deste, e misturas destes.

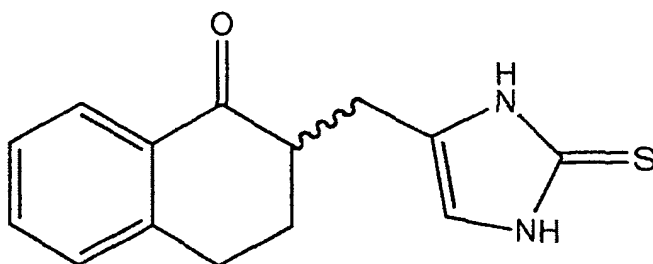
30. Composição, de acordo com a reivindicação 23, em que o componente tensoativo é selecionado do grupo que consiste em hidrocarbíl sulfatos de metal alcalino tendo cerca de 8 a cerca de 16 átomos de carbono por molécula e misturas destes.

31. Composição, de acordo com a reivindicação 23, em que o componente tensoativo é selecionado do grupo que consiste em hidrocarbíl sulfatos de sódio tendo cerca de 8 a cerca de 16 átomos de carbono por molécula e misturas destes.

15 32. Composição, de acordo com a reivindicação 23, em que o componente tensoativo é selecionado do grupo que consiste em alquil sulfatos de metal alcalino tendo cerca de 8 a cerca de 16 átomos de carbono por molécula e misturas destes.

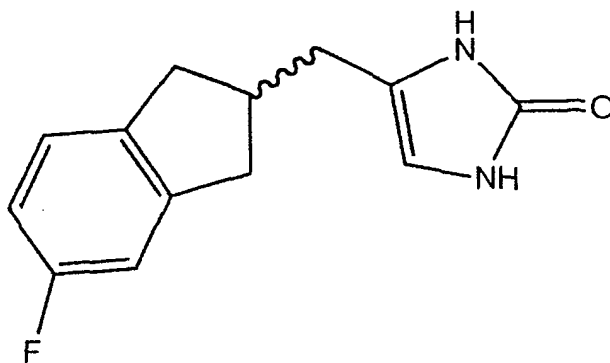
20 33. Composição, de acordo com a reivindicação 23, em que o componente tensoativo compreende dodecil sulfato de sódio.

34. Composição, de acordo com a reivindicação 33, em que o componente terapêutico é



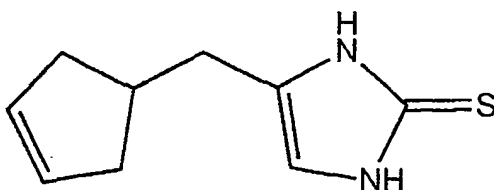
sais, ésteres, amidas, estereoisômeros, e misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis deste, e misturas destes.

35. Composição, de acordo com a reivindicação 33, em que o componente terapêutico é



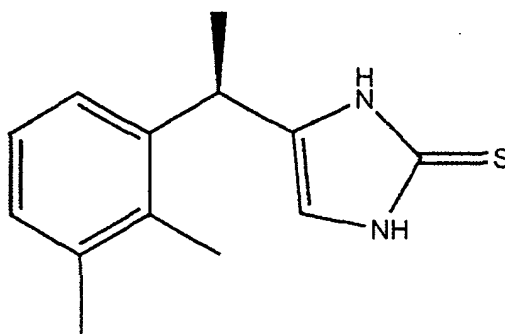
5 sais, ésteres, amidas, estereoisômeros, e misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis deste, e misturas destes.

36. Composição, de acordo com a reivindicação 33, em que o componente terapêutico é



10 sais, ésteres, amidas, estereoisômeros, e misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis deste, e misturas destes.

37. Composição, de acordo com a reivindicação 33, em que o componente terapêutico é



sais, ésteres, amidas, estereoisômeros, e misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis deste, e misturas destes.

38. Método para tratar um ser humano ou animal, que compreende:

5                    administrar, oralmente, a um ser humano ou a um animal, uma composição conforme definida na reivindicação 1, proporcionando assim um efeito terapêutico desejado ao ser humano ou animal.

39. Método, de acordo com a reivindicação 38, em que o componente terapêutico tem uma solubilidade em água, a 25°C, menor que cerca de 0,5 mg/mL.

40. Método, de acordo com a reivindicação 38, em que o componente terapêutico tem umectabilidade de superfície em água suficientemente limitada de modo que partículas sólidas do componente terapêutico são dissolvidas em água em uma taxa reduzida em relação às partículas sólidas maiores do componente terapêutico.

41. Método, de acordo com a reivindicação 38, em que componente terapêutico tem um ângulo de contato de avanço de cerca de 90° ou maior.

42. Método, de acordo com a reivindicação 38, em que a pluralidade de partículas tem diâmetros de cerca de 100 micra ou menos.

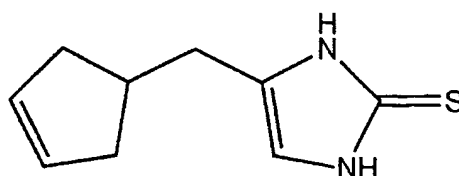
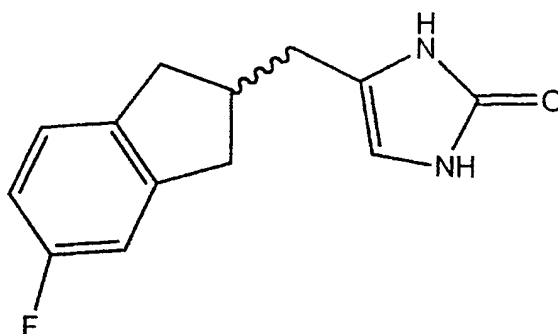
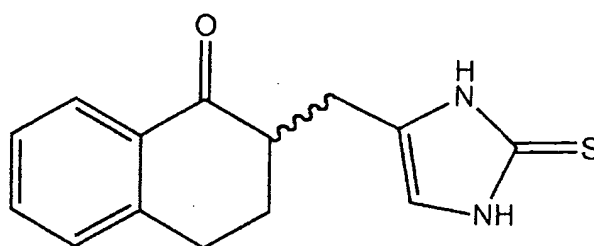
43. Método, de acordo com a reivindicação 38, em que a pluralidade de partículas tem diâmetros em uma faixa de cerca de 1 micron a cerca de 30 micra.

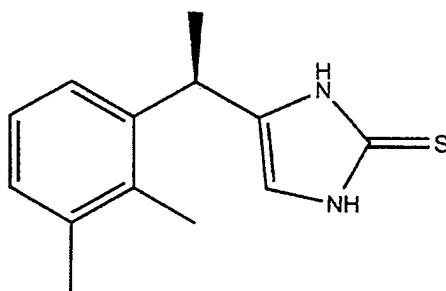
44. Método, de acordo com a reivindicação 38, em que a pluralidade de partículas tem diâmetros em uma faixa de cerca de 1 micron a cerca de 50 micra.

45. Método, de acordo com a reivindicação 38, em que pelo menos uma quantidade maior em peso da pluralidade de partículas tem diâmetros em uma faixa de cerca de 3 micra a cerca de 20 micra.

46. Método, de acordo com a reivindicação 38, em que o componente terapêutico é selecionado do grupo que consiste em componentes agonistas de receptor alfa-2-adrenérgico e misturas destes.

47. Método, de acordo com a reivindicação 38, em que o componente terapêutico é selecionado do grupo que consiste em





sais, ésteres, amidas, estereoisômeros, e misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis deste, e misturas destes.

48. Método, de acordo com a reivindicação 38, em que o componente tensoativo é eficaz para aumentar a umectabilidade da superfície do componente terapêutico em água.

49. Método, de acordo com a reivindicação 38, em que o componente tensoativo é selecionado do grupo que consiste em hidrocarbíl sulfatos de metal alcalino, etoxilatos de ácido graxo, estearatos de polioxietileno, copolímeros de polioxietileno/polioxipropileno e misturas destes.

50. Método, de acordo com a reivindicação 38, em que o componente tensoativo é selecionado do grupo que consiste em hidrocarbíl sulfatos de metal alcalino tendo cerca de 8 a cerca de 16 átomos de carbono por molécula e misturas destes.

51. Método, de acordo com a reivindicação 38, em que o componente tensoativo é selecionado do grupo que consiste em hidrocarbíl sulfatos de sódio tendo cerca de 8 a cerca de 16 átomos de carbono por molécula e misturas destes.

52. Método, de acordo com a reivindicação 38, em que o componente tensoativo é selecionado do grupo que consiste em alquil sulfatos de metal alcalino tendo cerca de 8 a cerca de 16 átomos de carbono por molécula e misturas destes.

53. Método, de acordo com a reivindicação 38, em que o componente tensoativo compreende dodecíl sulfato de sódio.

54. Método para tratar um ser humano ou um animal, que compreende:

administrar, oralmente, a um ser humano ou a um animal, uma composição conforme definida na reivindicação 22, proporcionando, assim,

um efeito desejado ao ser humano ou animal.

55. Método, de acordo com a reivindicação 54, em que o componente tensoativo é eficaz para aumentar a umectabilidade da superfície do componente terapêutico em água.

5 56. Método, de acordo com a reivindicação 54, em que o componente tensoativo é selecionado do grupo que consiste em hidrocarbíl sulfatos de metal alcalino, etoxilatos de ácido graxo, estearatos de polioxietileno, copolímeros de polioxietileno/polioxipropileno e misturas destes.

10 57. Método, de acordo com a reivindicação 54, em que o componente tensoativo é selecionado do grupo que consiste em hidrocarbíl sulfatos de metal alcalino tendo cerca de 8 a cerca de 16 átomos de carbono por molécula e misturas destes.

15 58. Método, de acordo com a reivindicação 54, em que o componente tensoativo é selecionado do grupo que consiste em hidrocarbíl sulfatos de sódio tendo cerca de 8 a cerca de 16 átomos de carbono por molécula e misturas destes.

20 59. Método, de acordo com a reivindicação 54, em que o componente tensoativo é selecionado do grupo que consiste em alquil sulfatos de metal alcalino tendo cerca de 8 a cerca de 16 átomos de carbono por molécula e misturas destes.

60. Método, de acordo com a reivindicação 54, em que o componente tensoativo compreende dodecil sulfato de sódio.

25 61. Método para produzir uma composição para administração ao trato gastrointestinal de um ser humano ou animal, em que o método compreende:

30 selecionar um componente terapêutico tendo umectabilidade de superfície em água suficientemente limitada, de modo que as partículas sólidas do componente terapêutico são dissolvidas em água em uma taxa reduzida com relação às partículas sólidas maiores do componente terapêutico; e formar uma composição que compreende o componente terapêutico em uma quantidade eficaz quando absorvida no trato gastrointestinal de um ser humano ou animal para ter um efeito terapêutico desejado sobre o

ser humano ou animal, um componente tensoativo em uma quantidade eficaz desejada para aumentar a absorção do componente terapêutico em um trato gastrointestinal de um ser humano ou um animal com relação a uma composição substancialmente idêntica sem o componente tensoativo, e um  
5 veículo farmacêuticamente aceitável.

62. Método, de acordo com a reivindicação 61, em que a etapa de selecionar compreende:

determinar se um dado componente terapêutico tem umectabilidade da superfície em água, suficientemente limitada por medição e comparação das taxas nas quais duas amostras compreendendo partículas do  
10 dado componente terapêutico se dissolvem em água, em que cada amostra tem partículas do dado componente terapêutico de um tamanho diferente com relação à outra amostra.

63. Método, de acordo com a reivindicação 61, em que o componente terapêutico tem uma solubilidade em água, a 25°C, menor que cerca de 0,5 mg/mL.  
15

64. Método, de acordo com a reivindicação 62, em que o componente terapêutico tem uma solubilidade em água, a 25°C, menor que cerca de 0,5 mg/mL.

20 65. Composição para administração a um trato gastrointestinal de ser humano ou de animal, produzida pelo método conforme definido na reivindicação 61.

66. Composição, de acordo com a reivindicação 65, em que a etapa de selecionar compreende:

25 determinar se um dado componente terapêutico tem umectabilidade da superfície em água suficientemente limitada por medição e comparação das taxas nas quais as duas amostras compreendendo partículas sólidas do dito componente terapêutico se dissolvem em água, em que cada amostra em partículas do dado componente terapêutico de um tamanho diferente  
30 em relação à outra amostra.

67. Composição, de acordo com a reivindicação 65, em que o componente terapêutico tem uma solubilidade em água, a 25°C, menor que

cerca de 0,5 mg/mL.

68. Composição, de acordo com a reivindicação 66, em que o componente terapêutico tem uma solubilidade em água, a 25°C, menor que cerca de 0,5 mg/mL.

FIG. 1

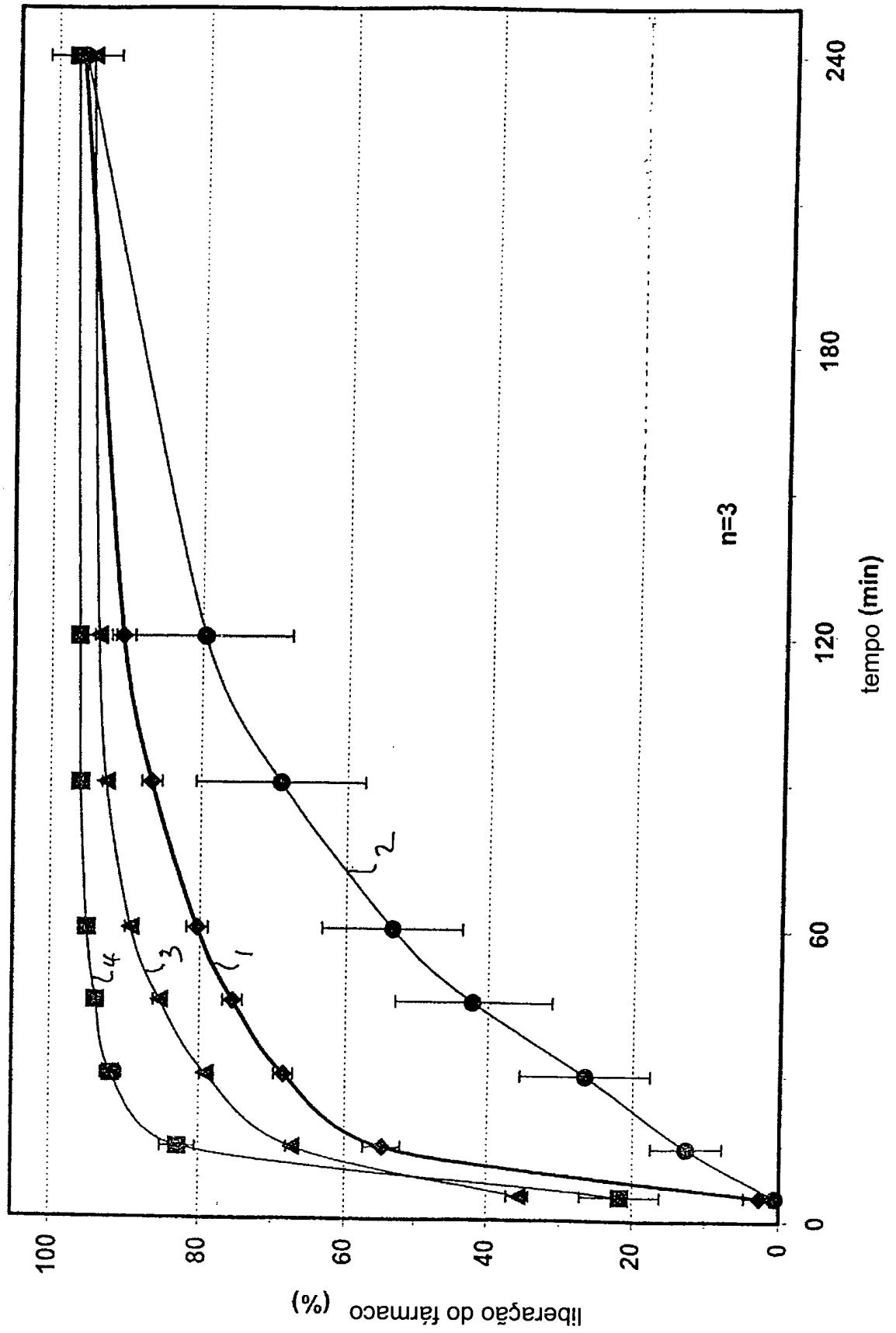
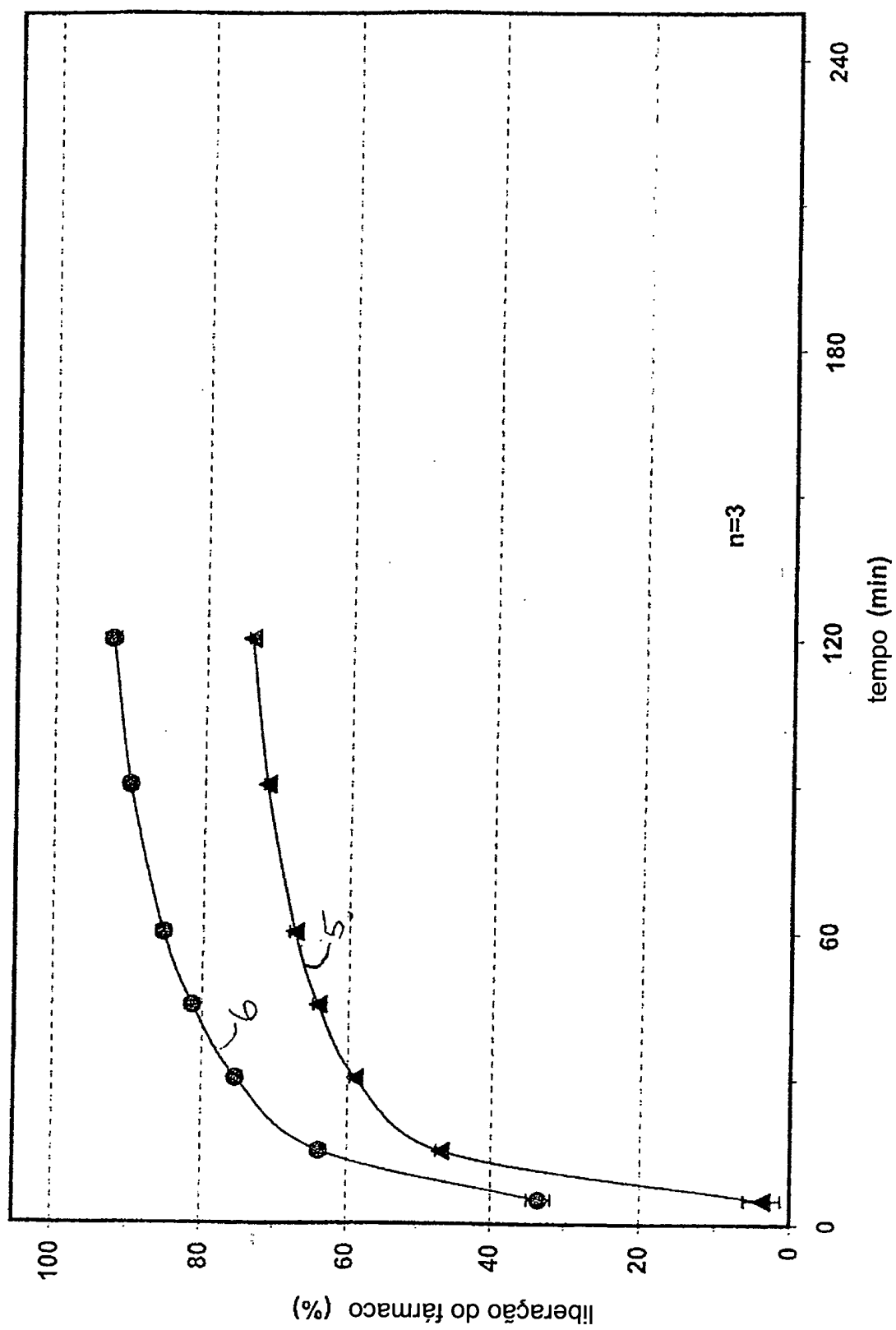


FIG. 2



## RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSIÇÕES INCLUINDO FÁRMACOS RELATIVAMENTE INSOLÚVEIS EM ÁGUA/NÃO UMECTÁVEIS E MÉTODOS PARA USAR AS MESMAS".**

- 5                São proporcionadas composições que incluem componentes terapêuticos e componentes tensoativos que intensificam a utilidade dos componentes terapêuticos e métodos para usar tais composições.