



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

(21) **PI0710485-5 A2**

(22) Data de Depósito: 20/04/2007  
(43) Data da Publicação: 16/08/2011  
(RPI 2119)



(51) *Int.Cl.:*  
A61K 31/137 2006.01  
A61P 11/02 2006.01

(54) Título: **COMPOSIÇÕES E MÉTODOS ÚTEIS PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS RESPIRATÓRIAS**

(30) Prioridade Unionista: 21/04/2006 US 11/408299

(73) Titular(es): The Protector & Gamble Company

(72) Inventor(es): Douglas William Gledhill, Elaine Rose Costeines, Jayant Ekanth Khanolkar, Kelly Lee Martin, Niranjan Ramji, Susan Elaine Criss

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

(86) Pedido Internacional: PCT IB2007051469 de 20/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/122580 de 01/11/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES E MÉTODOS ÚTEIS PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS RESPIRATORIAS. São apresentadas composições que incluem fenilefrina, em sua forma isenta de sal e com adição de sal e misturas das mesmas, sozinha ou em combinação com outros ativos farmacêuticos. As composições têm um pH de cerca de 2 a cerca de 5 e são substancialmente isentas de aldeídos. São apresentados, também, métodos de tratamento de doenças respiratórias através da administração de uma composição que compreende fenilefrina, em sua forma isenta de sal ou com adição de sal e misturas das mesmas, sozinha ou em combinação com outros ativos farmacêuticos, sendo que a composição tem um pH de cerca de 2 a cerca de 5 e é substancialmente isenta de aldeídos.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÕES E MÉTODOS ÚTEIS PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS RESPIRATÓRIAS**".

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se a composições líquidas úteis para o tratamento de doenças respiratórias como resfriado, gripe, alergias, sinusite e rinite. Mais especialmente, a invenção refere-se a composições líquidas que compreendem fenilefrina, e que têm um pH definido e são substancialmente isentas de aldeídos.

10 ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

As doenças respiratórias abrangem uma ampla faixa de enfermidades, incluindo infecções virais como resfriado e gripe, bem como alergias, sinusite, rinite e similares. As doenças respiratórias podem apresentar sintomas variados, como corrimento nasal, congestão torácica ou nasal, tosse, espirros, pressão, dor de cabeça, dores, febre ou dor de garganta. Os 15 ativos farmacêuticos tipicamente usados para tratar estes sintomas geralmente são enquadrados em uma das seguintes classificações farmacêuticas: anti-histamínicos, descongestionantes, antitussivos, expectorantes, demulcentes, anestésicos, analgésicos, antipirético e agente anti-inflamatório. Os produtos para tratamento de sintomas respiratórios associados às doenças respiratórias são fabricados em inúmeras formas de produto, as mais comuns são xaropes líquidos e elixires para deglutição, pastilhas para a garganta e boca e pastilhas, , pílulas, cápsulas e cápsulas preenchidas com líquido e pastilhas, comprimidos efervescentes e pós secos dissol- 20 víveis, bem como inalantes e cremes e loções tópicas que liberam agentes voláteis que são inalados através do nariz para o interior do trato respiratório. As composições bucais são, tipicamente, engolida imediatamente ou dissolvidas lentamente na boca.

Produtos para alívio de diversos sintomas podem incluir vários 30 ativos farmacêuticos como pseudoefedrina, fenilefrina e fenilpropanolamina (descongestionantes), guaifenesina (expectorante), clorfeniramina, difeni-

dramina e doxilamina (anti-histamínicos), dextrometorfano (supressor de tosse), acetaminofeno, ibuprofeno e aspirina (analgésico).

Devido ao fato destes ativos terem propriedades e estabilidades diferentes, torna-se um desafio formular composições que contenham ativos que sejam todos estáveis e eficaz. Em particular, a estabilidade de certos ativos farmacêuticos têm sido um problema contínuo, especialmente quando formulado em combinação com outros ativos. Frequentemente, por exemplo, as soluções líquidas mudam de cor ou um ou mais ativos se precipitam da solução ou são degradados. Como exemplo, posto que a fenilefrina é desejada com um ativo farmacêutico, um do problemas mais comum associado à formulação e ao uso de fenilefrina é a degradação. A fenilefrina pode se degradar na presença de oxigênio, aldeídos, certos ácidos incluindo ácido cítrico e metais. A degradação de fenilefrina, mesmo em forma de dose sólida, tem, também, sido relatada.

Dessa forma, há uma necessidade contínua por composições úteis, efetivas e estáveis para o tratamento de doenças respiratórias e sintomas associados.

### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção é direcionada às composições que compreendem fenilefrina. As composições têm um pH de cerca de 2 a cerca de 5. As composições são substancialmente isentas de aldeídos. As composições podem estar sob a forma de, por exemplo, líquidos, elixires, cápsulas preenchidas com líquido, pastilhas preenchidas com líquido, composições dissolvíveis e inalantes, porém são, de preferência, sob forma de líquido administrado por via oral. A invenção refere-se, também, a métodos para tratamento de doenças respiratórias e sintomas das mesmas que compreendem a administração oral de uma composição conforme descrito na presente invenção.

Estes e outros aspectos da presente invenção são descritos em detalhes adicionais da presente invenção.

### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Todos os pesos, medidas e concentrações na presente invenção são medidos a 25°C na composição em sua totalidade, exceto onde indicado em contrário.

5           Exceto onde são apresentados exemplos específicos de valores reais medidos, os valores numéricos aqui mencionados devem ser considerados como sendo qualificados pela expressão "cerca de".

Vários documentos incluindo, por exemplo, publicações e patentes, são citados por toda esta descrição. Todos os tais documentos estão  
10   aqui incorporados, por referência.

Todas as porcentagens e razões são calculadas, em peso, exceto onde indicado em contrário. Todas as porcentagens e razões são calculadas com base no total da composição, exceto onde indicado em contrário.

Podem ser mencionados no presente documento nomes comerciais para componentes incluindo vários ingredientes utilizados na presente invenção. Os inventores da presente invenção não têm o propósito de limitar materiais sob certos nomes comerciais. Os materiais equivalentes (por exemplo, os obtidos a partir de uma fonte diferente sob um nome ou número de referência diferente) aos materiais referidos por nome comercial podem servir  
15   como substitutos e serem utilizados nas descrições da presente invenção.  
20

Na descrição da invenção, são apresentadas várias modalidades ou características individuais. Ficará aparente para o elemento versado na técnica, que todas as combinações de tais modalidades e características são possíveis e podem resultar em realizações preferenciais da presente invenção.

25           Muito embora várias modalidades e características individuais da presente invenção tenham sido ilustradas e descritas, várias outras alterações e modificações podem ser feitas sem que se desvie do caráter e âmbito da invenção. Ficará aparente para o elemento versado na técnica, que todas as combinações de tais modalidades e características instruídas na  
30   descrição anteriormente mencionada são possíveis e podem resultar em realizações preferenciais da presente invenção.

### Composições da presente invenção

As presentes composições são aqui definidas em diversas modalidades, todas relacionadas às descobertas feitas pelos presentes inventores. Em particular, os inventores descobriram que as composições da presente invenção se tornam aceitavelmente estáveis através da formulação em pH definido, e através da formulação das composições de modo que as composições sejam substancialmente isentas de aldeídos.

### Fenilefrina

Em uma modalidade, as composições líquidas da presente invenção compreendem fenilefrina; em sua forma isenta de sal e com adição de sal, e misturas dos mesmos, sendo que a composição tem um pH de cerca de 2 a cerca de 5 e é substancialmente isenta de aldeídos. Sais de fenilefrina ilustrativos incluem cloridrato de fenilefrina e de fenilefrina.

Em uma modalidade, as composições da presente invenção podem compreender uma quantidade de fenilefrina na faixa de cerca de 0,0001 mg a cerca de 20 mg de fenilefrina, alternativamente de cerca de 0,01 a cerca de 15 mg, e, alternativamente, de cerca de 5 mg a cerca de 10 mg de fenilefrina, todas por dose da composição. Por meio de exemplo não-limitador, uma modalidade da presente invenção pode compreender cerca de 10 mg de fenilefrina, por dose. Uma outra modalidade da presente invenção pode compreender cerca de 5 mg de fenilefrina, por dose.

Além disso, em uma modalidade da presente invenção, as composições da presente invenção podem compreender uma quantidade de fenilefrina na faixa de cerca de 0,0001% a cerca de 1%, alternativamente de cerca de 0,001% a cerca de 0,5%, e, alternativamente, de cerca de 0,01% a cerca de 0,25%, todas em peso da composição.

### Ativos farmacêuticos adicionais

As composições da presente invenção podem, também, compreender ativos farmacêuticos adicionais. Os ativos farmacêuticos são prontamente conhecidos ao elemento versado na técnica e, como tal, os ativos não estão vinculados pelas descrições aqui fornecidas. Como exemplos ilustrativos, os ativos farmacêuticos podem incluir, mas não se limitam a, antitussivos, anti-

histamínicos, anti-histamínicos não-sedativos, descongestionantes, expectorantes, analgésicos, agentes anti-inflamatórios antipiréticos, anestésicos locais, agentes anti-inflamatórios, demulcentes e misturas dos mesmos.

A propósito de ilustração adicional, os ativos farmacêuticos específicos adicionais incluem, mas não se limitam a, dextrometorfano, acetaminofeno, efedrina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina, ibuprefeno, aspirina, cetoprofeno, guaifenesina, ambroxil, bromexina, difenidramina, clorofeniramina, doxilamina, triprolidina, clemastina, pirilamina, prometazina, cetirizina, loratidina, oxicodona, hidrocodona, naproxeno, bromofeniramina, carbinoxamina, cafeína, benzonatato, feniramina, fentanila, azatedina, desloratadina, carbamazepina, buprenorfina, hidromorfona, indometacina, oximorfona, fenol, codeína, mesalamina, diclofenaco, sulindaco, beclometaxona, meloxicama, fenoproteína, mometasona, mentol, benzocaína, dipiridamola, metcopolamina, as formas isentas de sal e com adição de sal dos mesmos e misturas dos mesmos.

Em uma modalidade, os ativos farmacêuticos específicos adicionais incluem, mas não se limitam a, dextrometorfano, acetaminofeno, doxilamina e guaifenesina.

Em uma modalidade, as composições da presente invenção podem compreender uma quantidade de ativo farmacêutico adicional na faixa de cerca de zero (0) mg a cerca de 1,000 mg de ao menos cada ativo farmacêutico adicional, alternativamente de cerca de 2,5 mg a cerca de 750 mg, e, alternativamente, de cerca de 5 mg a cerca de 650 mg de ao menos um cada ativo farmacêutico adicional, todos por dose da composição.

Em uma modalidade, as composições da presente invenção podem compreender uma quantidade de ativo farmacêutico adicional na faixa de cerca de 0% a cerca de 15%, alternativamente 0,0001% a cerca de 10%, alternativamente de cerca de 0,001% a cerca de 7%, e, alternativamente, de cerca de 0,01% a cerca de 5%, todas em peso da composição.

### 30 pH

Os presentes inventores descobriram pela presente invenção que a fenilefrina, presente nas composições líquidas da presente invenção

pode atingir uma estabilidade otimizada em composições que tem um pH de cerca de 2 a cerca de 5, alternativamente de cerca de 2 a cerca de 4,75, mais alternativamente de cerca de 2 a cerca de 4,5 e mais alternativamente ainda cerca de 3 a cerca de 4,5.

5 Estes resultados poderiam ser explicados, sem se ater à teoria, com base na influência do pH sobre a ativação do núcleo de benzeno por grupos fenólicos. Em um meio ácido, o grupo fenólico é não-dissociado, enquanto que em um meio alcalino ele seria um íon fenóxido.

Independentemente do(s) mecanismo(s) atual(is), os presentes inventores descobriram que um pH baixo, conforme aqui definido, contribui em grande parte para a estabilização de fenilefrina. Entretanto, os inventores notaram também que certos ativos farmacêuticos podem reagir negativamente com certos ácidos orgânicos como ácido cítrico. Portanto, uma vez que certos tampões são usados (por exemplo, tampão de citrato),  
10 o tampão deve ser usado em baixos teores, somente o suficiente para atingir e manter o pH desejado.

Como exemplos não-limitadores, as presentes composições podem compreender um ou mais acidulantes para alcançar e manter o pH presentemente definido. A acidez pode ser ajustada e mantida dentro da faixa exigida por meio de métodos conhecidos e convencionais. Acidulante,  
20 para uso na presente invenção, significa uma substância adicionada a uma composição para baixar o pH da composição.

Ácidos comestíveis orgânicos, bem como inorgânicos, podem ser usados para ajustar o pH das composições líquidas da presente invenção. Os ácidos podem estar presentes em sua forma não-dissociada ou, alternativamente, como seus respectivos sais, por exemplo, hidrogenofosfato de potássio ou de sódio, ou sais de dihidrogenofosfato de potássio ou de sódio. Os ácidos ilustrativos são ácidos orgânicos comestíveis que incluem ácido cítrico, ácido málico, ácido fumárico, ácido adípico, ácido fosfórico ácido  
25 glicônico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido acético ou misturas dos mesmos.

### Substancialmente isentas de aldeídos

As composições da presente invenção são substancialmente isentas de aldeídos. Para uso na presente invenção, substancialmente isentas de aldeídos significa que a composição compreende menos que cerca de 0,1%, alternativamente menos que cerca de 0,05%, alternativamente menos que cerca de 0,01% do total de aldeídos (isto é, compostos que contêm pelo menos uma porção aldeídica), todos em peso da composição. De acordo com o que os inventores descobriram, a formulação das composições da presente invenção de modo que elas sejam substancialmente isentas de aldeídos após a fabricação compensa o potencial de formação de alguma quantidade de aldeído na composição durante as condições de armazenamento.

Os aldeídos são compostos bem-conhecidos aos elementos versados na técnica.

Sabores para uso em produtos para saúde para otimizar a aceitação do consumidor são bem-conhecidos, e muitos sabores são aldeídicos em estrutura. Por exemplo, a caracterização de compostos para sabores de cereja incluem benzaldeído e p-aldeído de tolila. Entretanto, os inventores descobriram que estes mesmos sabores também causam frequentemente a degradação da fenilefrina usada na presente invenção.

Os inventores da presente invenção descobriram que a remoção substancial de aldeídos, conforme aqui definido, estabiliza consideravelmente a composição resultante. Entretanto, diante do desejo de fornecer composições esteticamente aceitáveis, a presente invenção fornece, ainda, alternativas opcionais a sabores e aromas típicos que contêm teores significativos de aldeído. Tais alternativas são denominadas na presente invenção de agentes estéticos não-aldeídicos.

Para ilustrar, os inventores descobriram que sabores e aromas típicos podem ser substituídos por agentes estéticos não-aldeídicos, como os componentes de sabor selecionados do grupo formado por ésteres, cetonas e álcoois, e também adoçantes e misturas dos mesmos, para formular sabores que têm odor e sabor de cereja ou outros sabores desejados.



Como exemplos adicionais, as presentes composições podem compreender um agente estético não-aldeídico como um éster selecionado do grupo consistindo em butirato de etila, acetato de benzila, butirato de benzila, isovalerato de alila, caproato de alila, etil-2-metilbutirato, glicidato de etil metil  
5 fenila e misturas dos mesmos. A utilização de ésteres frutados pode gerar prontamente sabores similares aos sabores de cereja e de bagas.

A estrutura do sabor pode ser importante também para melhorar a qualidade e a durabilidade. A utilização de cetonas como iononas é útil para este propósito. A título de ilustração, a oxanona (4-(p-hidroxifenila)-2-  
10 butanona, cetona de framboesa) junto com quantidades-traço de iononas, pode fornecer esta estrutura.

Como exemplo adicional, os compostos como cis-3-hexenol e trans-2-acetato de hexenila podem adicionar sabor e aroma. Furaneol e maltol pode adicionar uma nuance similar à bala.

15 Além disso, as composições da presente invenção podem, opcionalmente, compreender concentrados de suco com baixo aldeído como agentes flavorizantes.

As composições da presente invenção podem, opcionalmente, conter de cerca de 0,0001% a cerca de 5%, alternativamente de cerca de  
20 0,01% a cerca de 2%, e, alternativamente, de cerca de 0,025% a cerca de 1,5% de agentes estéticos não-aldeídos, todos em peso da composição.

#### Outros componentes opcionais das presentes composições

Quaisquer ou todos os componentes tipicamente associados às doenças respiratórias e aos produtos para tratamento de sintomas po-  
25 dem ser usados conforme exigido ou como componentes opcionais da presente invenção. Por exemplo, componentes exemplificadores são apresentados na patente U.S. N° 5.196.436.

#### Adoçantes

30 As composições líquidas da presente invenção podem, opcionalmente, compreender um açúcar e/ou outro adoçante para adicionar doçura e mascarar o sabor de ativos farmacêuticos, bem como fornecer alguma estrutura e espessura. Sacarose ou açúcar comum, freqüentemente sob for-

ma líquida, podem ser usados. Entretanto, a sacarose pode se hidrolisar em seus açúcares constituintes, ou seja, glicose e frutose. A glicose é um aldeído e, portanto, pode ser menos desejável para uso na presente invenção. Entretanto, os inventores da presente invenção descobriram que o efeito do  
5 açúcar na fenilefrina é menor do que o dos aromas e sabores tradicionais que contêm aldeído. Apesar de tudo, uma estabilidade aprimorada pode ser atingida quando baixos teores de açúcar são usados, em adição à inclusão de um agente estético não-aldeídico, se for usado um agente estético, de modo que a composição permaneça substancialmente isenta de aldeídos  
10 conforme descrito na presente invenção. Graus de açúcares relativamente altamente puros, que sofreram menos hidrolisação em monossacarídeos, também podem auxiliar na diminuição dos níveis de aldeídos. Pode ser usado, também, açúcar líquido de frutose de milho, embora ele seja menos desejável por conter aldeídos.

15 Por exemplo, as composições da presente invenção podem conter açúcar, como sacarose, em uma solução líquida na faixa de cerca de 10% a cerca de 70% de solução de açúcar, em peso da composição, e alternativamente de cerca de 15% a cerca de 60% de solução de açúcar, em peso da composição, sendo que a solução de açúcar pode compreender de cerca de 50% a  
20 cerca de 70% de açúcar, em peso, da solução de açúcar.

Alternativa ou adicionalmente, se for desejado adocicar mais, podem ser usados álcoois de açúcar como glicerina, sorbitol, maltitol e manitol para proporcionar doçura e estrutura.

Se tais soluções de álcool de açúcar forem usadas, estas podem  
25 ser usadas na faixa de cerca de 0% a cerca de 30% da solução, em peso da composição e, alternativamente, de cerca de 10% a cerca de 25% da solução, em peso da composição, sendo que a solução de álcool de açúcar pode compreender de cerca de 60% a cerca de 80% de álcool de açúcar, em peso da solução, de álcool de açúcar. Por exemplo, uma solução de álcool de açúcar a  
30 70%, em peso, pode ser usada em um teor de 20%, em peso da composição, resultando em 14% de álcool de açúcar, em peso da composição.

Os níveis de doçura podem, também, ser suplementados com o uso de um adoçante artificial. Alguns exemplos não-limitadores de adoçantes artificiais são selecionados a partir de sacarina sódica, acessulfame de potássio, sucralose, aspartame, glicirrizinato de monoamônio, neoesperidina diidrocalcona, taumatina, neotame, ciclamatos e misturas dos mesmos. Em geral, tais adoçantes artificiais são sólidos quando usados nas composições adoçantes como as da presente invenção.

Se for usado um adoçante artificial nas composições da presente invenção, as composições podem compreender de cerca de 0,0001% a cerca de 5% de adoçante artificial, alternativamente de cerca de 0,0425% a cerca de 3,5% de adoçante artificial e alternativamente de cerca de 0,05% a cerca de 2,0% de adoçante artificial, todos em peso da composição.

#### Solventes

Os componentes líquidos presentes compreendem, tipicamente, um solvente. Em uma modalidade, o solvente é solúvel em água ou miscível em água. Para uso na presente invenção, solvente significa uma substância usada para dissolver fenilefrina e/ou outros ativos farmacêuticos.

Alguns exemplos não-limitadores de solventes podem ser selecionados a partir de água, propileno glicol, etanol, glicerol, sorbitol e misturas dos mesmos.

Em uma modalidade, o solvente é selecionado a partir de água, propileno glicol, etanol e misturas dos mesmos. Existem, também, misturas de solventes que podem ser úteis para certas formas de produto da presente invenção. Por exemplo, em que o produto está sob a forma de elixir, cápsula preenchida com líquido ou pastilha preenchida com líquido, o solvente pode, opcionalmente, ser uma mistura de propileno glicol, etanol e água.

O teor de cada solvente da mistura depende da solubilidade do(s) ativo(s) e dos benefícios estéticos buscados pelo formulador. Por exemplo, para as composições da presente invenção, a composição pode, opcionalmente, compreender de cerca de 40% a cerca de 95% total de solventes, ou de cerca de 50% a cerca de 90%, ou de cerca de 60% a cerca de 85% total de solventes, todos em peso da composição. As faixas exemplifi-

cadoras do total de solventes dadas acima não incluem qualquer solvente que possa estar presente em uma solução de açúcar, se uma solução de açúcar líquida for usado na composição.

#### Agentes quelantes de metal

5                   As presentes composições podem, opcionalmente, compreender um agente quelante de metal. Descobriu-se que as quantidades-traço de íons de metal pesado podem catalisar reações de auto-oxidação e comprometer a estabilidade da composição final.

10                   As composições podem, portanto, incluir opcionalmente um agente quelante. Os agentes quelantes são bem-conhecidos pelos versados na técnica. Alguns exemplos não-limitadores de agentes quelantes incluem, mas não se limitam a, sais de dissódio e sais de cálcio de ácido etilenodiamino tetraacético (EDTA), EDTA tetrassódico, hexametáfosfato de sódio (SHMP), ácido cítrico, ácido fosfórico, di(hidroxietil)glicina, 8-hidróxi quinolina  
15 e misturas dos mesmos. Também são úteis os agentes quelantes trivalentes como galactomanano complexado com ferro.

                  Sendo que as composições da presente invenção compreendem um agente de quelação, as composições podem, opcionalmente, compreender de cerca de 0,0001% a cerca de 1% do agente quelante, alternativamente de  
20 cerca de 0,001% a cerca de 0,5%, e, alternativamente, de cerca de 0,01% a cerca de 0,3% do agente quelante, todos em peso da composição.

#### Agente redutores

                  As presentes composições podem, opcionalmente, compreender um agente redutor. A inclusão de um agente redutor pode ter um efeito  
25 de estabilização química benéfico sobre os ativos farmacêuticos usados na presente invenção. Portanto, os agentes redutores úteis na composição dependem do ativo selecionado e de sua solubilidade.

                  Para uso na presente invenção, o agente redutor é uma substância que tem um potencial de oxi-redução mais baixo do que o ativo farmacêutico ou outro adjuvante que esteja destinado a proteger contra oxidação.  
30 Dessa forma, os agentes redutores são mais prontamente oxidados

do que o ativo farmacêutico ou outro adjuvantes e são efetivos na presença de agentes oxidantes.

Os agentes redutores têm um "valor de potencial do eletrodo". O valor de potencial do eletrodo é definido pela equação Nernst e medido usando células de referência eletroquímica padrão. Os valores resultantes são, portanto, chamados de "Standard Electrode Potential", ou  $E^0$ , de acordo com a medição em volts (V). Potenciais de Eletrodo Padrão de Comparação para substâncias diferentes podem ser usados para avaliar a eficiência de diferentes agentes redutores.

Os agentes redutores úteis na presente invenção podem, opcionalmente, ter valores  $E^0$  maior que cerca de -0,119V e, alternativamente, de cerca de -0,119V para +0,250V. Os agentes redutores ilustrativos são selecionados a partir de sais de metabissulfito e bissulfito, incluindo seus sais de sódio e potássio, ditiotreitól, tiouréia, tiosulfato de sódio, ácido tioglicólico, ter-butil hidroquinona (TBHQ), acetilcisteína, hidroquinona, sais do mesmo e misturas dos mesmos.

Sendo que um agente redutor é utilizado, as presentes composições podem compreender de cerca de 0,001% a 1%, alternativamente de cerca de 0,01% a cerca de 0,5%, e, alternativamente, de cerca de 0,05% a cerca de 0,1% de um agente redutor, todos em peso da composição.

### Sais

As presentes composições podem, opcionalmente, compreender um sal, como um sal de cloreto, que foi descoberto adicionalmente para fornecer benefícios de estabilidade potenciais. Alguns exemplos não-limitadores incluem cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de amônio e misturas dos mesmos.

Sendo que a composição compreende um sal, a composição pode, opcionalmente, compreender de cerca de 0,0001% a cerca de 2%, alternativamente de cerca de 0,25% a cerca de 1% do sal, todos em peso da composição. Tais sais podem retardar a dissociação de um ativo farmacêutico do sal cloridrato de um ativo farmacêutico. Por exemplo, com um sal de cloreto presente, a dissociação de fenilefrina do cloridrato de fenilefrina é retardada.

### Métodos da presente invenção

Em uma outra modalidade, a presente invenção é direcionada a métodos de tratamento de doenças respiratórias que compreendem a administração oral de uma composição conforme descrito na presente invenção para um mamífero precisando de tal tratamento. Para uso na presente invenção, o termo "doenças respiratórias" abrange uma ampla faixa de enfermidades respiratórias, incluindo infecções virais como gripe e resfriado comum, bem como alergia, sinusite, rinite e similares. Adicionalmente usado na presente invenção, "tratamento" em relação às doenças respiratórias significa que a administração da composição mencionada evita, alivia, melhora, inibe ou suaviza um ou mais sintomas das doenças respiratórias ou da própria doenças respiratórias, ou qualquer benefício similar relacionado às doenças respiratórias em um indivíduo mamífero em necessidade do mesmo, de preferência seres humanos. Como tal, isto inclui, por exemplo: prevenção de uma doenças respiratórias ou sintomas associados que em mamíferos, por exemplo, quando o mamífero está predisposto a adquirir doenças respiratórias, mas ainda não foi diagnosticado com as tais; inibição das doenças respiratórias ou sintomas associados; e/ou aliviar, reverter o quadro ou cura de doenças respiratórias ou seus sintomas associados. Enquanto os métodos da presente invenção são direcionados à prevenção de doenças respiratórias, deve-se entender que o termo "prevenir" não requer que as doenças respiratórias sejam completamente extintas. Particularmente, para uso na presente invenção, o termo "prevenção" ou similares referem-se à habilidade do versado na técnica de identificar susceptibilidade às doenças respiratórias (como, por exemplo, em seres humanos durante os meses de inverno), de modo que a administração das composições mencionadas podem ocorrer antes dos primeiros sintomas associados à doença.

As doenças respiratórias podem apresentar sintomas variados, como corrimento nasal, congestão torácica ou nasal, tosse, espirros, pressão, dor de cabeça, dores, febre ou dor de garganta. O mamífero pode ser um ser humano.

Para uso na presente invenção, o termo "administrado via oral" relacionado ao mamífero significa que o mamífero ingere ou é encaminhado para ingerir, uma ou mais das presentes composições. Sendo que o ser humano é encaminhado para ingerir a composição, tal encaminhamento pode ser o qual o instrui e/ou informa o ser humano que mediante ao uso da composição poderá e/ou irá proporcionar o alívio das doenças respiratórias (por exemplo, alívio sintomático, tanto temporária quanto permanente) por exemplo, alívio de congestão. Por exemplo, tal encaminhamento pode ser encaminhamento oral (por exemplo, através de instrução oral de, exemplo, um médico, farmacêutico ou outro profissional da área de saúde), mídia (rádio ou televisão) (isto é, anúncios), ou encaminhamento escrito (por exemplo, através de encaminhamento de, exemplo, um médico, farmacêutico ou outro profissional da área de saúde), (por exemplo, receitas), vendedor ou empresa (por exemplo, através, por exemplo, revistas de divulgação, panfletos ou outros instrumentos instrutivos), mídia escrita (por exemplo, Internet, correio eletrônico ou outras mídias relacionadas ao computador) e/ou embalagem associada à composição (por exemplo, um rótulo presente em um recipiente que contenha a composição). Para uso na presente invenção, "escrito" significa através de palavras, fotos, símbolos e/ou outros descritores táteis ou visíveis, como Braille. Tais informações não devem utilizar palavras realmente usadas na presente invenção, por exemplo, "respiratórias", "doenças" ou "mamífero", mas de preferência usar palavras, fotos, símbolos e similares que transmitam um significado igual ou similar são contemplados dentro do escopo desta invenção.

A administração pode ser com base na necessidade ou no desejo de uso, por exemplo, uma vez por mês, uma vez por semana ou diariamente, incluindo várias vezes por dia, por exemplo, pelo menos uma, duas, três, quatro vezes ao dia ou mais.

A quantidade de composição administrada pode depender de vários fatores, incluindo a qualidade geral de saúde do mamífero, tipo de mamífero, idade, sexo ou gravidade dos sintomas.

Em uma modalidade da presente invenção, a composição oral líquida é administrada para o mamífero em volumes totais de dosagem, por dose, ou de cerca de 5 mL a cerca de 50 mL da composição oral líquida, alternativamente de cerca de 10 mL a cerca de 30 mL da composição oral líquida.

#### Exemplos

Os exemplos a seguir descrevem e demonstram mais detalhadamente as modalidades que estão no âmbito da presente invenção. Os exemplos são dados com o propósito de ilustrar e não são construídos como limitações à presente invenção.

As composições abaixo podem ser feitas da seguinte forma. Primeiro, propileno glicol, álcool e glicerina são adicionados a um vaso limpo. O(s) ativo(s) farmacêutico(s) adicional(is) opcional(is), incluindo, por exemplo, acetaminofeno, dextrometorfano, doxilamina e sabor e aroma são adicionados e agitados até que se dissolvam. Em um vaso separado, água é adicionada para dissolver fenilefrina, cor, agente tampões, adoçantes e EDTA. A solução aquosa é adicionada à solução de propileno glicol. A solução resultante é misturada com açúcar líquido e água adicional para trazer o volume (isto é, q.s.) para 100% e a composição é misturada até que fique homogênea.

#### Exemplo 1

Abaixo são ilustrados vários exemplos não-limitadores de composições da presente invenção.

| Matérias-primas                 | % em peso | % em peso | % em peso | % em peso | % em peso |
|---------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <b>Propileno glicol</b>         | <b>40</b> | <b>40</b> | <b>20</b> | <b>10</b> | <b>30</b> |
| Succinato de doxilamina         | 0,08      | 0,08      | 0,04      | 0,04      | 0,08      |
| Dextrometorfano HBr             | 0,13      | 0,13      | 0,07      | 0,07      | 0,13      |
| Acetaminofeno                   | 4,43      | 4,43      | 2,17      | 2,17      | 4,43      |
| Álcool                          | 8,52      | 8,52      | 8,52      | 8,52      | 8,52      |
| Anetol<br>(Agente flavorizante) | 0,01      | 0,01      | 0,01      | 0,01      | 0,01      |



continuação

| Matérias-primas            | % em peso | % em peso | % em peso | % em peso | % em peso |
|----------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Glicerina                  | 10        | 10        | 10        | 10        | 10        |
|                            |           |           |           |           |           |
| <b>Água purificada</b>     | 5         | 5         | 3,505     | 9,94      | 5         |
| Tonalidade Verde           | 0,005     | 0,005     | 0,005     | 0,005     | 0,005     |
| Citrato de Sódio Anidrico  | 0,17      | 0,17      | 0,17      | 0,17      | 0,17      |
| Ácido cítrico (Anidro)     | 0,36      | 0,36      | 0,36      | 0,36      | 0,36      |
| Fenilefrina HCl            | 0,07      | 0,07      | 0,03      | 0,03      | 0,07      |
| Sacarina sódica            | 0,07      | 0,07      | 0,07      | 0,07      | 0,07      |
| Açúcar Líquido             | 28,31     | 31,11     | 55        | 58,57     | 21,16     |
| EDTA dissódico             | 1         | 0,05      | 0,05      | 0,05      |           |
| Sorbitol líquido a 70%     |           |           |           |           | 20        |
| Antioxidante beta-caroteno |           |           | 2,00      |           |           |
| Água para 100%             | QS        | QS        | QS        | QS        | QS        |
| pH                         | 3,85      | 4,16      | 4,12      | 3,74      | 4,10      |
|                            |           |           |           |           |           |

Propileno glicol disponível junto à Dow Chemical Corp. Plaquemine, LA, EUA

Succinato de doxilamina disponível junto à Honeywell Iropharm, Wicklow, Irlanda

Dextrometorfano HBr disponível junto à Hoffman-LaRoche, Branchburg, NJ, EUA

5 Acetaminofeno disponível junto à Mallinckrodt, Raleigh, NC, EUA

Álcool (etanol) disponível junto à Grain Processing Corp., Muscatine, IA, EUA

Anetol disponível junto à IFF Dayton, NJ, EUA

Glicerina disponível junto à Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH, EUA

Tonalidade verde disponível junto à Sensient Pharmaceuticals Tech, St. Louis, MO, EUA

10 Citrato de sódio disponível junto à Hoffman-LaRoche, Branchburg, NJ, EUA

Ácido cítrico disponível junto à ADM, Cork, Irlanda

Fenilefrina HCL disponível junto à Iwaki, Ku Tóquio, Japão

Sacarina sódica disponível junto à PMC Specialties Group, Inc., Cincinnati, OH, EUA

Açúcar líquido disponível junto à Imperial Sugar, Port Wentworth, CA, EUA

15 EDTA dissódico disponível junto à Akzo-Nobel, ZG Herkenbosch, Holanda

Líquido sorbitol disponível junto à Roquette, Keokuk, IA, EUA

Beta-caroteno disponível junto à Hoffman-LaRoche, Postfach, CH-4070, Basel, Suíça

Exemplo 2

| MATÉRIA-PRIMA                   | % em peso |
|---------------------------------|-----------|
| Água                            | QS        |
| Carbóxi metil celulose de sódio | 0,10      |
| Açúcar Líquido                  | 17        |
| Fenilefrina HCl                 | 0,07      |
| Propileno glicol                | 40        |
| Sorbitol                        | 20        |
| Glicerina                       | 5         |
| Dextrometorfano HBr             | 0,13      |
| Álcool                          | 4,25      |
| Agente refrigerante             | 0,02      |
| Sabor e aroma                   | 0,33      |
| Água                            | 5,27      |
| Benzoato de Sódio               | 0,1       |
| Ácido cítrico                   | 0,14      |
| Cloreto de sódio                | 0,50      |
| Sacarina sódica                 | 0,09      |
| Agente corante                  | 0,003     |
| pH                              | 4,5       |

Carbóxi metil celulose de sódio disponível junto à Hercules, Hopewell, VA, EUA

Açúcar líquido disponível junto à Imperial Sugar, Port Wentworth, CA, EUA

Fenilefrina HCL disponível junto à Iwaki, Ku Tóquio, Japão

5 Propileno glicol disponível junto à Dow Chemical, Plaquemine, LA, EUA

Sorbitol disponível junto à Roquette, Keokuk, IA, EUA

Glicerina disponível junto à Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH, EUA

Dextrometorfano HBr disponível junto à Divis Hyderabad, Índia

Álcool (etanol) disponível junto à Grain Processing Corp., Muscatine, IA, EUA

10 Agente refrigerante disponível junto à Takasago International Corp., Tóquio, Japão

Sabor e aroma disponível junto à IFF, Dayton, NJ, EUA

Benzoato de sódio disponível junto à DSM, Rotterdam, Holanda

Ácido cítrico disponível junto à ADM, Cork, Irlanda

Cloreto de sódio disponível junto à Morton, Ritman, OH, EUA

15 Sacarina sódica disponível junto à PMC Specialties Group, Inc., Cincinnati, OH, EUA

Agente corante disponível junto à Sensient Pharmaceuticals Tech, St. Louis, MO, EUA

Todos os documentos citados na Descrição Detalhada da Invenção estão, em sua parte relevante, aqui incorporados, a título de refe-

rência; a menção a qualquer documento não deve ser interpretada como admissão de que este represente técnica anterior com respeito à presente invenção. Até o ponto em que qualquer significado ou definição de um termo neste documento escrito entre em conflito com qualquer significado ou definição do termo em um documento incorporado por referência, o significado ou a definição atribuída a um termo específico mencionado neste documento terá precedência.

Embora tenham sido descritas modalidades específicas adequadas ao uso no método da presente invenção, ficará óbvio aos versados na técnica que diversas alterações e modificações da presente invenção podem ser feitas sem se afastar do espírito e do escopo da invenção. Pretende-se, portanto, cobrir nas reivindicações em anexo, todas as tais alterações e modificações estão dentro do escopo desta invenção.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição líquida, caracterizada pelo fato de que compreende: um ativo farmacêutico selecionado do grupo consistindo em fenilefrina, em suas formas isentas de sal e com adição de sal e misturas dos mesmos; sendo que a dita composição tem um pH de 2 a 5 e é substancialmente isenta de aldeídos.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, que tem um pH de 2 a 4,75, de preferência de 3 a 4,5.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, compreendendo um ativo farmacêutico adicional selecionado do grupo que consiste em antitussivos, anti-histamínicos, anti-histamínicos não-sedativos, descongestionantes, expectorantes, analgésicos, agentes anti-inflamatórios e antipiréticos, anestésicos locais, agentes anti-inflamatórios, demulcentes e misturas dos mesmos, de preferência, sendo que o ativo farmacêutico adicional é selecionado do grupo que consiste em dextrometorfano, acetaminofeno, efedrina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina, ibuprefeno, aspirina, cetoprofeno, guaifenesina, ambroxil, bromexina, difenidramina, clorofeniramina, doxilamina, triprolidina, clemastina, pirilamina, prometazina, cetirizina, loratidina, oxicodona, hidrocodona, naproxeno, bromofeniramina, carbinoxamina, cafeína, benzonatato, feniramina, fentanila, azatedina, desloratadina, carbamazepina, buprenorfina, hidromorfona, indometacina, oximorfona, fenol, codeína, mesalamina, diclofenaco, sulindaco, beclometaxona, meloxicama, fenoprotena, mometasona, mentol, benzocaína, dipiridamola, metcopolamina, as formas isentas de sal e com adição de sal das mesmas, e misturas dos mesmos.

4. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, compreendendo, ainda, um agente quelante selecionado do grupo que consiste em: ácido etilenodiamino tetraacético (EDTA), EDTA tetrassódico, hexametapostato de sódio (SHMP), ácido cítrico, ácido fosfórico, di(hidroxietil)glicina, 8-hidróxi quinolina, sais e misturas dos mesmos, de preferência, sendo que o dito agente quelante é

selecionado do grupo que consiste em: sais de cálcio de ácido etilenodiamino tetraacético.

5. Composição, de acordo com a reivindicação 4, compreendendo de 0,0001% a 1% do dito agente quelante, em peso da dita  
5 composição, de preferência de 0,01% a 0,3% do dito agente quelante, em peso da dita composição.

6. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, compreendendo, ainda, um solvente sendo que pelo menos um solvente é selecionado do grupo que consiste em: água, propileno glicol,  
10 etanol, glicerol, sorbitol e misturas dos mesmos, sendo que a dita composição compreende de 40% a 95% do total de solventes, em peso da dita composição, de preferência de 50% a 90% do total de solventes, em peso da dita composição, de preferência de 60% a 85% do total de solventes, em peso da dita composição.

15 7. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, compreendendo, ainda, um agente redutor selecionado do grupo que consiste em metabissulfito e bissulfito, ditiotritol, tiouréia, tiosulfato de sódio, ácido tioglicólico, ter-butil hidroquinona, acetilcisteína, hidroquinona, sais e misturas dos mesmos.

20 8. Composição, de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, compreendendo, ainda, um agente estético não-aldeídico, sendo que a dita composição compreende de 0,025% a 5% do dito agente estético não-aldeídico, em peso da dita composição.

9. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações  
25 anteriores, caracterizada pelo fato de que compreende, ainda, um adoçante.

10. Composição, de acordo com a reivindicação 9, em que o dito adoçante compreende sacarose ou um adoçante artificial, sendo que o dito adoçante compreende de 0,0001% a 5% do dito adoçante artificial, em peso da dita composição, e sendo que o dito adoçante artificial é selecionado do grupo  
30 que consiste em: sacarina sódica, acessulfame de potássio, sucralose, aspartame, glicirrizinato de monoamônio, neoesperidina diidrocalcona, taumatina, neotame, ciclamatos e misturas dos mesmos.

11. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, compreendendo ainda, um sal selecionado do grupo consistindo em cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de amônio e misturas dos mesmos, sendo que a dita composição compreende 0,0001% a 2% do dito sal, em peso da dita composição, de preferência compreende 0,25% a 1% do dito sal, em peso da dita composição.

12. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, compreendendo de 0,0001% a 1% de fenilefrina, em peso da composição.

13. Método para tratamento de doenças respiratórias caracterizado pelo fato de compreender a etapa de administração oral, a um mamífero precisando de tal tratamento, de uma composição líquida que compreende um ativo farmacêutico selecionado do grupo consistindo em fenilefrina, em suas formas isentas de sal e com adição de sal, e misturas das mesmas, sendo que a dita composição tem um pH de 2 para 5 e é substancialmente isenta de aldeídos.

14. Composição, de acordo com a reivindicação 13, compreendendo, adicionalmente, um ativo farmacêutico adicional selecionado do grupo que consiste em antitussivos, anti-histamínicos, anti-histamínicos não-sedativos, descongestionantes, expectorantes, analgésicos, agentes anti-inflamatórios e antipiréticos, anestésicos locais, agentes anti-inflamatórios, demulcentes e misturas dos mesmos; de preferência, o dito ativo farmacêutico adicional é selecionado do grupo que consiste em dextrometorfano, acetaminofeno, efedrina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina, ibuprefeno, aspirina, cetoprofeno, guaifenesina, ambroxil, bromexina, difenidramina, clorofeniramina, doxilamina, triprolidina, clemastina, pirilamina, prometazina, cetirizina, loratidina, oxicodona, hidrocodona, naproxeno, bromofeniramina, carbinoxamina, cafeína, benzonatato, feniramina, fentanila, azatedina, desloratadina, carbamazepina, buprenorfina, hidromorfona, indometacina, oximorfona, fenol, codeína, mesalamina, diclofenaco, sulindaco, beclometaxona, meloxicama, fenoprotena, mometasona, mentol, benzocaína, dipiridamola,

metcopolamina, as formas isentas de sal e com adição de sal das mesmas, e misturas dos mesmos.

15. Método, de acordo com a reivindicação 13 ou 14, caracterizado pelo fato de que compreende, ainda, um agente selecionado  
5 do grupo consistindo em: agentes redutores, agentes quelantes e misturas dos mesmos.

16. Método, de acordo com a reivindicação 13,14 ou 15, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de 5 mL a 50 mL da dita composição por dose, e sendo que a dita composição é  
10 administrada pelo menos uma vez por dia.

## RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSIÇÕES E MÉTODOS ÚTEIS PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS RESPIRATÓRIAS".**

São apresentadas composições que incluem fenilefrina, em  
5 sua forma isenta de sal e com adição de sal e misturas das mesmas, sozinha ou em combinação com outros ativos farmacêuticos. As composições têm um pH de cerca de 2 a cerca de 5 e são substancialmente isentas de aldeídos. São apresentados, também, métodos de tratamento de doenças respiratórias através da administração de uma composição que compreende  
10 fenilefrina, em sua forma isenta de sal ou com adição de sal e misturas das mesmas, sozinha ou em combinação com outros ativos farmacêuticos, sendo que a composição tem um pH de cerca de 2 a cerca de 5 e é substancialmente isenta de aldeídos.