

(11) Número de Publicação: **PT 1214937 E**

(51) Classificação Internacional:  
**A61K 31/445** (2006.01) **A61P 17/00** (2006.01)

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

(22) Data de pedido: <b>1993.08.03</b>	(73) Titular(es): <b>SEPRACOR INC.</b> <b>84 WATERFORD DRIVE MALBOROUGH, MA</b> <b>01752</b> <b>US</b>
(30) Prioridade(s): <b>1992.08.03 US 924156</b> <b>1992.08.03 US 924182</b>	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2002.06.19</b>	(72) Inventor(es): <b>RAYMOND L. WOOSLEY</b> <b>US</b> <b>YIWANG CHEN</b> <b>US</b> <b>JAMES W. YOUNG</b> <b>US</b> <b>NANCY M. GRAY</b> <b>US</b>
(45) Data e BPI da concessão: <b>2007.05.30</b> <b>044/2007</b>	(74) Mandatário: <b>MARIA DO ROSÁRIO MAY PEREIRA DA CRUZ ALVES</b> <b>GARCIA</b> <b>RUA DO PATROCÍNIO 94 1399-019 LISBOA</b> <b>PT</b>

(54) Epígrafe: **CARBOXILATO DE TERFENADINA E O TRATAMENTO DE IRRITAÇÃO DÉRMICA.**

(57) Resumo:  
**CARBOXILATO DE TERFENADINA E O TRATAMENTO DE IRRITAÇÃO DÉRMICA.**

## DESCRIÇÃO

### CARBOXILATO DE TERFENADINA E O TRATAMENTO DE IRRITAÇÃO DÉRMICA

Esta invenção diz respeito a o composições farmacêuticas contendo ácido 4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxi-difenilmetil-1-piperidinil)butil]- $\alpha,\alpha$ -dimetilbenzenecético e seus derivados opticamente puros. Estas composições possuem uma potente actividade anti-histamínica e são úteis no tratamento de rinite alérgica, asma, e de outros distúrbios alérgicos evitando efeitos adversos associados à administração de outros derivados de piperidinoalcanol  $\alpha$ -aril-4 substituídos, como a terfenadina, incluindo mas não estando limitados a arritmias cardíacas, sonolência, náuseas, fadiga, fraqueza e cefaleias. Estas composições, em combinação com agentes anti-inflamatórios não-esteróides ou com outros analgésicos não-narcóticos, também são úteis no tratamento de tosse, constipações, sintomas tipo constipações e/ou gripe e do desconforto, cefaleias, dores, febre, e mal-estar geral a eles associados. As combinações acima mencionadas podem opcionalmente incluir um ou mais componentes ativos adicionais incluindo um descongestionante, supressor da tosse/ antitússico, ou expectorante.

Para além disso, estas novas composições farmacêuticas contendo ácido 4-[1-hidroxi-4-(4- hidroxi-difenilmetil-1-piperidinil)butil]- $\alpha,\alpha$ -dimetilbenzenecético e os seus derivados opticamente puros são úteis no tratamento e efeitos relacionados com o movimento, vertigens, retinopatia diabética, complicações dos pequenos vasos devido à diabetes e outras condições que podem estar relacionadas com a actividade destes derivados como antagonistas do receptor H-1 da histamina evitando efeitos adversos associados à administração

de outros derivados de piperidinoalcanol  $\alpha$ -aril-4 substituídos, como a terfenadina.

São também divulgados métodos para o tratamento das condições acima descritas num ser humano evitando efeitos adversas associados à administração de outros derivados de piperidinoalcanol  $\alpha$ -aril-4 substituídos, como a terfenadina, administrando as composições farmacêuticas acima mencionadas contendo ácido 4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxidifenilmetil-1-piperidinil)butil]- $\alpha,\alpha$ -dimetilbenzenescético ou os seus isómeros opticamente puros ao referido ser humano,

Os compostos activos destas composições e métodos são derivados metabólicos da terfenadina. Quimicamente, estes derivados são ácido 4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxidifenilmetil-1-piperidinil)butil]- $\alpha,\alpha$ -dimetilbenzenescético e os isómeros ópticos deste composto. Estes compostos estão descritos em Garteiz et al., Arzneimittel-Forschung/ Drug Research, 32: 1185-1190 (1982). Quimicamente, os isómeros ópticos do composto são o  $R$ -(+)-4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxidifenilmetil-1-piperidinil)butil]- $\alpha,\alpha$ -dimetilbenzenescético e o ácido  $S$ -(-)-4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxidifenilmetil-1-piperidinil)butil]- $\alpha,\alpha$ -dimetilbenzenescético.

#### Relação Estérica e Acção da Droga

Muitos compostos orgânicos existem em formas opticamente activas, isto é, têm a capacidade de rodar o plano de polarização da luz. Na descrição do composto opticamente activo, usam-se os prefixos D e L ou R e S para conotar a configuração absoluta da molécula à volta do seu ou seus centros quirais. Os prefixos d e l ou (+) e (-) são usados para designar o sentido de rotação do plano de polarização da luz pelo composto, em que (-) ou l significa que o composto roda para a esquerda. Um composto com o prefixo (+) ou d roda para a direita. Para uma dada estrutura química, estes

compostos, chamados de estereoisómeros, são Idênticos excepto no facto de serem a imagem ao espelho um do outro, Um estereoisómero específico também pode ser referido como enantiómero e uma mistura destes isómeros é frequentemente denominada como mistura enantiomérica ou racémica.

A pureza estereoquímica pode ser importante no campo da farmacêutica, em que 12 das 20 drogas mais prescritas apresentam quiralidade. Um caso bem conhecido é o da forma L do agente bloqueador  $\beta$ -adrenérgico, propranolol que é 100 vezes mais potente que o enantiómero D.

Para além disso, a pureza óptica pode ser importante pois certos isómeros podem efectivamente ser prejudiciais em vez de simplesmente inertes, Por exemplo, foi sugerido que o enantiómero D da talidomida é um sedativo seguro e eficaz quando prescrito para o controlo dos enjoos matinais durante a gravidez, enquanto que se crê que o correspondente enantiómero L é um potente teratogénico.

Os enantiómeros do ácido 4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxi-difenilmetil-1-piperidinil)butil]- $\alpha,\alpha$ -dimetilbenzeneacético estão divulgados em Zamani et al., Chirality 3: 467-470 (1991). Esta referência afirma que o enantiómero-(R) de uma terfenadina racémica administrada oralmente foi oxidado de forma preferencial em ratos para formar um metabolito de ácido carboxílico enriquecido com o enantiómero-(R) Os enantiómeros do ácido 4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxi-difenilmetil-1-piperidinil)butil]- $\alpha,\alpha$ -dimetilbenzeneacético também estão divulgados em Chan et al., J. Chromatog. 571: 291-297 (1991). Esta referência afirma que a terfenadina não sofre qualquer interconversão isomérica estereoselectiva no homem.

A terfenadina é um antagonista da proteína receptora da histamina H-1. As proteínas receptoras da histamina ocorrem em duas formas bem identificadas nos tecidos, como receptores H-1 e H-2. Os receptores H-1 são os que medeiam as respostas antagonizadas pelos anti-histamínicos convencionais. Os receptores H-1 estão presentes no íleo das cobaias, na pele dos macacos Rhesus e no músculo liso bronquial das cobaias. A terfenadina antagoniza o efeito da histamina no íleo isolado das cobaias, suprime a cicatrização induzida pela histamina na pele dos macacos Rhesus; e protege contra a letalidade induzida pela histamina nas cobaias.

Através da resposta mediada pelos receptores H-2, a histamina estimula a secreção de ácido gástrico nas cobaias e o efeito cronotrópico em átrios isolados de cobaias. A terfenadina não tem efeito na secreção de ácido gástrico induzida pela histamina, nem altera o efeito cronotrópico da histamina no átrio. Assim sendo, a terfenadina não parece ter efeito aparente nos receptores H-2 da histamina. Ver Cheng et al.; Drug Development Research, 2:181-196 (1982).

A terfenadina é boa absorvida mas é extensamente metabolizada. Ver Okerholm et al., Biopharmaceutics and Drug Distribution, 2:185-190 (1981). Identificaram-se dois metabolitos principais e foi sugerido que um dos metabolitos, o ácido 4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxi-difenilmetil-1-piperidinil)butil]- $\alpha,\alpha$ -dimetilbenzenescético pode ter actividade anti-histamínica, in vitro, mas não foram publicados dados. Ver Garteiz et al., Arzneimittel-Forschung/ Drug Research, 32:1185-1190 (1982).

Na base da sua actividade anti-histamínica, os investigadores avaliaram o efeito da terfenadina no tratamento da rinite alérgica. Os ensaios clínicos de eficácia indicam que a terfenadina é

ligeiramente menos eficaz que a clorfeniramina, outro antagonista H-1. Ver Connel et al., Pharmacotherapy, 5:201-208 (1985).

Também foi sugerido que a terfenadina seria útil no tratamento da asma. Nas cobaias, o aumento da resistência das vias aéreas causada pelo LTD<sub>4</sub> (leucotrieno D<sub>4</sub>) foi suprimida pela terfenadina. Ver Akagi et al., Ovo Yakuri, 35:381-371 (1988).

A terfenadina também pode ser útil no tratamento de enjoos relacionados com o movimento e vertigens. Verificou-se que alguns anti-histamínicos são eficazes na profilaxia e tratamento dos enjoos relacionados com o movimento. Ver Wood., Drugs, 17: 471-479 (1979). Alguns anti-histamínicos mostraram ser úteis no tratamento de perturbações vestibulares como a doença de Meniere e de outros tipos de vertigens. Ver Cohen et al., Archives of Neurology, 27:129-135 (1972).

Para além disso, a terfenadina pode ser útil no tratamento da retinopatia diabética e de outros distúrbios dos pequenos vasos associados à diabetes mellitus. Em testes em ratos com diabetes induzida por estreptozocina, o tratamento com anti-histamínicos evitou a activação dos receptores retiniais da histamina que foram implicados no desenvolvimento da retinopatia diabética. A utilização de anti-histamínicos para tratar retinopatia e outros distúrbios dos pequenos vasos associados à diabetes mellitus foi divulgada na Patente estadunidense nº 5,019,591.

Também foi sugerido que a terfenadina, em combinação com agentes anti-inflamatórios não-esteroidais ou com outros analgésicos não narcóticos, também seria útil no tratamento de tosse, constipações, sintomas tipo constipações e/ou gripe e do desconforto, cefaleias, dores, febre, e mal-estar geral a eles associados. A utilização de composições farmacêuticas contendo

terfenadina e analgésicos não narcóticos ou agentes anti-inflamatórios não-esteroidais como a aspirina, acetomifeno, e ibuprofeno está descrita nas Patentes Estadunidenses nº 4,783,465 e 4,829,064. Estas composições para o tratamento dos sintomas acima descritos podem opcionalmente incluir um ou mais componentes activos adicionais incluindo um descongestionante (como a pseudoefedrina), supressor da tosse/ antitússico (como o dextrometorfano), ou um expectorante (como a guaifenesina).

Muitos anti-histamínicos provocam efeitos adversos similares. Estes efeitos adversos incluem, mas não estão limitados a, sedação, stress gastrointestinal, boca seca e obstipação ou diarreia. Verificou-se que a terfenadina provoca relativamente menos sedação, stress gastrointestinal, boca seca e obstipação ou diarreia, em comparação com outros anti-histamínicos.

No entanto, verificou-se que a administração de terfenadina a seres humanos provoca outros efeitos adversos. Estes efeitos adversos incluem, mas não estão limitados a, arritmias cardíacas, incluindo taquiarritmias ventriculares, 'torsades de pointes', e fibrilação ventricular. Recentemente, os clínicos notaram um aumento da ocorrência destas arritmias cardíacas com a co-administração de terfenadina com outras drogas como o quetoconazole e a eritromicina ou com a sobredosagem de terfenadina. Ver Brian P. Monahan et al., em JAMA, 5th Dec 1990, vol. 264, nº21, p-p 2788-90 e Sandra Knowles em Canadian Journal of Hospital Pharmacy - vol. 45, nº1, 1st Feb 1992, p.33.

Assim, será particularmente desejável encontrar um composto com as vantagens da terfenadina que não tenha as desvantagens acima mencionadas.

Descobriu-se agora que o ácido 4-{1-hidroxi-4-[(4-hidroxi-difenilmetil-1-piperidinil)butil]- $\alpha,\alpha$ -dimetilbenzenecarboxílico e os seus isómeros opticamente puros (daqui em diante referidos como "derivado metabólico da terfenadina" e "isómeros opticamente puros dos derivados metabólicos da terfenadina") são anti-histamínicos eficazes. Também se descobriu que as composições farmacêuticas contendo o derivado metabólico da terfenadina ou os seus isómeros opticamente puros são úteis no tratamento de distúrbios alérgicos e de outras condições que pode estar relacionado com a actividade da composição como anti-histamínico, incluindo, mas não estando limitado a, rinite alérgica, urticária solar, e dermografismo sintomático,

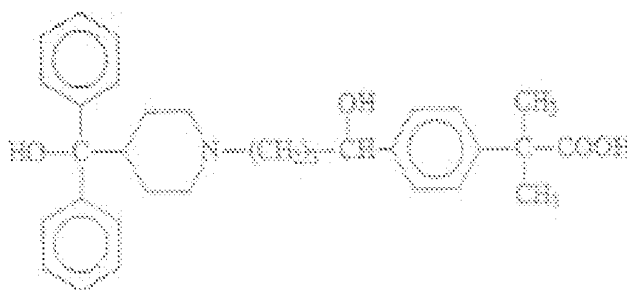
Para além disso, também se descobriu que o derivado metabólico da terfenadina ou os seus isómeros opticamente puros são úteis no tratamento da asma, Estes compostos também são úteis no tratamento dos enjoos associados ao movimento e vertigens e no tratamento de distúrbios como retinopatia e outros distúrbios dos pequenos vasos associados à diabetes mellitus. A presente invenção também divulga métodos para tratar as condições acima descritas em seres humanos, ao mesmo tempo que evita os efeitos adversos que estão associados à terfenadina que incluem, mas não estão limitados a, arritmias cardíacas, sedação, stress gastrointestinal, boca seca e obstipação ou diarreia, administrando o derivado metabólico da terfenadina ou os seus isómeros opticamente puros ao referido ser humano.

Também se descobriu que o derivado metabólico da terfenadina e os seus isómeros opticamente puros em combinação com agentes anti-inflamatórios não-esteroidais ou com outros analgésicos não narcóticos, são úteis no tratamento de tosse, constipações, sintomas tipo constipações e/ou gripe e do desconforto, cefaleias, dores, febre, e mal-estar geral a eles associados. A utilização de composições farmacêuticas da invenção contendo (1) o derivado

metabólico da terfenadina ou os seus isómeros opticamente puros e (2) analgésicos não narcóticos ou agentes anti-inflamatórios não-esteroidais como a aspirina, acetaminifeno, e ibuprofeno podem opcionalmente incluir um ou mais componentes activos adicionais incluindo um descongestionante (como a pseudoefedrina); supressor da tosse/ antitússico (como o dextrometorfano) ou um expectorante (como a guaifenesina).

A presente invenção divulga um método para tratar um ser humano afectado por ou susceptível de ser afectado por um distúrbio alérgico ao mesmo tempo que evita a probabilidade dos efeitos adversos associados à administração da terfenadina, que compreende a administração a um ser humano afectado por ou susceptível de ser afectado por um distúrbio alérgico de uma quantidade de um ou mais compostos seleccionados do grupo composto pelo derivado metabólico da terfenadina, pelos isómeros opticamente puros do derivado metabólico da terfenadina, e pelos seus sais farmacologicamente aceitáveis, sendo que a sua quantidade é suficiente para tratar o referido distúrbio alérgico mas insuficiente para causar os efeitos adversos associados à terfenadina.

Assim sendo, e num primeiro aspecto, a presente invenção providencia uma composição farmacêutica na forma de uma preparação sólida oral com 20 mg a 200 mg de um sal farmacologicamente aceitável do composto de fórmula I:



Fórmula I

e um ácido inorgânico seleccionado do grupo que consiste em ácido hidroclórico, ácido hidrobrómico, ácido hidrotéico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico e um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável. De preferência, a composição farmacêutica é apropriada para utilização no tratamento de irritação dérmica ao mesmo tempo que evita a indução de arritmia cardíaca.

Os compostos de fórmula I incluem o derivado metabólico da terfenadina e os seus isómeros opticamente puros do derivado metabólico da terfenadina como já foi dito.

Antes da presente invenção, os técnicos desta área esperariam que os compostos de fórmula I induzissem uma forma de arritmia cardíaca conhecida como 'Torsades de Pointes' (como divulgado em Brian P. Monahan et al., em JAMA 5th Dec 1990, Vol. 264, n° Si, p-p 2788-90 e em Sandra Knowles no Canadian Journal of Hospital Pharmacy, Vol. 45, n° 1, 1 Feb 1992, p.33), pois esta arritmia potencialmente letal foi considerada um "efeito de classe" entre os anti-histamínicos não sedantes, no sentido de que se considerou que a arritmogenicidade está acoplada à potência do anti-histamínico destes compostos, Assim sendo, o facto de as composições, de acordo com a presente invenção, não induzirem quaisquer arritmias cardíacas é um efeito novo, altamente útil e surpreendente, que possibilita que as composições da invenção sejam administradas a indivíduos susceptíveis de arritmias cardíacas, em doses potencialmente maiores do que os anti-histamínicos não sedantes, como a terfenadina, de utilização comum hoje em dia,

O tratamento anti-histamínico pode ser um método para tratar um ser humano afectado ou susceptível a: um distúrbio alérgico; enjoos relacionados com o movimento, vertigens, retinopatia, ou outra doença dos pequenos vasos relacionada com a diabetes mellitus;

tosse, constipações, sintomas tipo constipações e/ou gripe e do desconforto, cefaleias, dores, febre, e mal-estar geral a eles associados, Em formas de realização, a invenção pode dizer respeito a qualquer método de tratamento já mencionado, qualquer combinação deles ou a todos eles.

De preferência, a invenção diz respeito ao tratamento de um distúrbio alérgico que, preferivelmente, é asma ou rinite alérgica.

Nas formas de realização preferidas, o tratamento anti-histamínico compreende a administração de um composto de fórmula I, numa quantidade de 1-500 mg/dia e, de preferência, numa quantidade de 20-200 mg/dia. Quando a composição da invenção é para ser usada num método para tratar asma, ou retinopatia ou outra doença dos pequenos vasos associada à diabetes mellitus, deve ser administrada uma quantidade suficiente da composição da invenção de modo que o composto de fórmula I seja fornecido ao paciente numa quantidade de 0,01-500 mg/dia e, de preferência, numa quantidade de 0,1-200mg/dia,

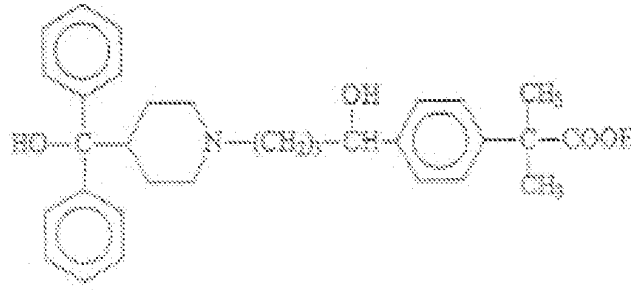
Em particular, quando o tratamento anti-histamínico é para a tosse, constipações, sintomas tipo constipações e/ou gripe e do desconforto, dores, febre, e mal-estar geral a eles associados, em seres humano, a composição também pode conter uma quantidade terapêuticamente eficaz de um agente anti-inflamatório não esteroideal ou de um analgésico não narcótico, como o ácido acetilsalicílico, acetaminofeno, ibuprofeno, quetoprofeno, ou naproxeno, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável. Alternativamente, ou adicionalmente, uma composição de acordo com a presente invenção também pode conter uma quantidade terapêuticamente eficaz de um descongestionante, como a pseudoefedrina, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Numa forma de realização preferida, a composição da invenção contém de 20 mg a 200 mg de um composto de fórmula I e de 25 mg a 600 mg de um agente anti-inflamatório ou de um analgésico. Quando a composição da invenção contém uma quantidade terapêuticamente eficaz de um descongestionante, de preferência contém de 20 mg a 200 mg de um composto de fórmula I e de 5 mg a 150 mg do descongestionante.

Em formas de realização preferidas da invenção, o composto de fórmula L está na forma de um isômero óptico único e a composição da invenção está substancialmente livre do outro isômero. Em tal forma de realização, o composto de fórmula L, de preferência, é seleccionado do grupo que consiste em: ácido R-(\*)-4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxi-difenilmetil-1-piperidinil)butil]- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbenzeneacético e seus sais farmacêuticamente aceitáveis e a composição está substancialmente livre do estereoisômero S do composto seleccionado; ou é seleccionado do grupo que consiste em ácido S-(-)-4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxi-difenilmetil-1-piperidinil)butil]- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbenzeneacético e seus sais farmacêuticamente aceitáveis e a composição está substancialmente livre do estereoisômero R do composto seleccionado,

De preferência, o composto de fórmula I contém 90% ou mais do estereoisômero R- ou S- seleccionado.

Num segundo aspecto, a presente invenção providencia a utilização de uma composição farmacêutica contendo um composto de fórmula I:



Fórmula I

ou um sal farmacologicamente aceitável, na preparação de um medicamento a ser usado para proporcionar alívio sintomático de irritação dérmica associada a um distúrbio alérgico, tosse, constipação ou gripe, em que se evita a indução de arritmia cardíaca, sendo que o referido tratamento compreende a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula I a um paciente humano cuja função hepática não esteja afectada,

A terfenadina tem actividade anti-histamínica e proporciona terapia e uma redução dos sintomas numa variedade de condições e distúrbios relacionados com distúrbios alérgicos, diabetes mellitus e outras condições; no entanto, esta droga, ao mesmo tempo que oferece a expectativa de eficácia, provoca efeitos adversos. Utilizando o derivado metabólico da terfenadina ou os seus isómeros substancialmente opticamente puros obtêm-se resultados na clarificação das definições de eficácia relacionadas com a dose, a diminuição dos efeitos adversos, e assim sendo, um melhor índice terapêutico. É então, mais desejável utilizar o derivado metabólico da terfenadina ou um seu isómero opticamente puro do que a própria terfenadina.

O termo "efeitos adversos" inclui, mas não está limitado a, arritmias cardíacas, sedação, stress gastrointestinal, boca seca, obstipação e diarreia. O termo "arritmias cardíacas" inclui, mas não está limitado a, taquiarritmias ventriculares, torsades de pointes, e fibrilação ventricular.

O termo "substancialmente livre do estereoisómero S" tal como é aqui usado significa que o derivado metabólico da terfenadina na composição contém pelo menos 90% por peso do isómero R do derivado metabólico da terfenadina, e 10% ou menos por peso do derivado S. Numa forma de realização preferida, o termo "substancialmente livre do estereoisómero S" significa que o derivado metabólico da terfenadina na composição contém pelo menos 99% por peso do isómero R do derivado metabólico da terfenadina, e 1% ou menos por peso do isómero S. Noutra forma de realização preferida, o termo "substancialmente livre do estereoisómero S" tal como é aqui usado significa que o derivado metabólico da terfenadina na composição contém mais de 99% por peso do isómero R do derivado metabólico da terfenadina, e menos de 1% por peso do derivado S. Os termos "isómero R substancialmente opticamente puro do derivado metabólico da terfenadina" e "isómero R opticamente puro do derivado metabólico da terfenadina" também estão englobados nas definições acima descritas.

O termo "substancialmente livre do estereoisómero R" tal como é aqui usado significa que a composição contém pelo menos 90% por peso do isómero S do derivado metabólico da terfenadina, e 10% ou menos por peso do derivado R. Numa forma de realização preferida, o termo "substancialmente livre do estereoisómero R" significa que a composição contém pelo menos 99% por peso do isómero S do derivado metabólico da terfenadina, e 1% ou menos por peso do isómero R. Noutra forma de realização preferida, o termo "substancialmente livre do estereoisómero R" tal como é aqui usado significa que a

composição contém mais de 99% por peso do isómero S do derivado metabólico da terfenadina, e menos de 1% por peso do derivado R. Estas percentagens têm como base a quantidade total do derivado metabólico da terfenadina na composição. Os termos "isómero S substancialmente opticamente puro do derivado metabólico da terfenadina" e "isómero S opticamente puro do derivado metabólico da terfenadina" também estão englobados nas definições acima descritas.

A frase "quantidade terapêuticamente eficaz" significa que a quantidade de um ou mais dos compostos da invenção providencia um benefício terapêutico num tratamento anti-histamínico, incluindo o tratamento ou o controlo de distúrbios alérgicos, asma, retinopatia, ou outra doença dos pequenos vasos relacionada com a diabetes mellitus, enjoos relacionados com o movimento, vertigens, tosse, constipações, sintomas tipo constipações e/ou gripe e do desconforto, dores, febre, e mal-estar geral a eles associados. Exemplos de distúrbios alérgicos incluem, mas não estão limitados a, rinite alérgica, urticária solar, e dermatografismo sintomático. Os sintomas associados a estes distúrbios alérgicos e tosse, constipações, sintomas tipo constipações e/ou gripe incluem, mas não estão limitados a, espirros, corrimento nasal, lacrimejar, e irritação dérmica. O termo "asma" é definido como um distúrbio caracterizado pelo aumento da resposta da traqueia e dos brônquios a vários estímulos que tem como resultado sintomas que incluem respiração asmática, tosse e dispneia. O termo "vertigens" tal como é aqui usado significa tonturas associadas a, mas não estando limitadas a, movimento, altura e alterações na posição do corpo, O termo "retinopatia diabética" é o distúrbio causado pelo aumento da permeabilidade da capilaridade do olho que conduz a hemorragias e edema no olho e pode levar a cegueira. O termo "distúrbios dos pequenos vasos associados à diabetes mellitus" inclui, mas não está limitado a, retinopatia diabética e doença vascular periférica.

A separação dos isómeros opticamente puros do derivado metabólico da terfenadina pode ser feita pela resolução da mistura racémica de enantiómeros do derivado metabólico da terfenadina usando meios convencionais como um ácido de resolução opticamente activo. Para além disso, os isómeros opticamente puros do derivado metabólico da terfenadina podem ser preparados a partir da mistura racémica por resolução catalítica enzimática. Ver, por exemplo, as Patentes Estadunidenses nº 5,057,427 e 5,077,217, cujas divulgações estão aqui incorporadas por referência,

A magnitude da dose profiláctica ou terapêutica do derivado metabólico da terfenadina, ou de um seu isómero opticamente puro, no tratamento agudo ou crónico da doença irá variar de acordo com a gravidade da condição a ser tratada e da via de administração. A dose, e talvez a frequência da dose, também irá variar de acordo com a idade, peso corporal e resposta do paciente individual. Em geral, o intervalo da dose total diária, para as condições aqui descritas, é de cerca de 0,01 mg a cerca de 500 mg administrados numa dose única ou dividida por via oral, tópica, transdérmica ou localmente com um aerossol. Por exemplo, uma dose oral diária preferida deve variar de cerca de 1mg a cerca de 500 mg, enquanto que a dose diária oral mais preferida deve variar de cerca de 20 mg e cerca de 200 mg. Também se recomenda que as crianças, pessoas com mais de 65 anos, e os que tenham a função renal ou hepática enfraquecidas recebam doses mais pequenas e que sejam tituladas com base nas respostas individuais e níveis sanguíneos. Pode ser, em alguns casos, necessário utilizar doses fora deste intervalo tal como será notório para os técnicos desta área. Para além disso, deve-se ter em conta que o médico ou clínico que está a recomendar o tratamento saberá quando e como deve interromper, ajustar ou terminar a **terapia** de acordo com a resposta individual do paciente.

Os vários termos "uma quantidade suficiente para aliviar o referido distúrbio alérgico mas insuficiente para causar os referidos efeitos adversos", "uma quantidade suficiente para aliviar a referida asma mas Insuficiente para causar os referidos efeitos adversos", "uma quantidade suficiente para aliviar o referido enjoo relacionado com o movimento mas insuficiente para causar os referidos efeitos adversos" e "uma quantidade suficiente para aliviar a referida retinopatia diabética ou outros distúrbios dos pequenos vasos associados à diabetes mellitus mas insuficiente para causar os referidos efeitos adversos" estão englobados nas dosagens e no calendário de frequência de doses acima descritos, Para além disso, o termo "uma composição farmacêutica para ser usada no tratamento de tosse, constipações, sintomas tipo constipações e/ou gripe e do desconforto, dores, febre, e mal-estar geral a eles associados, num humano, sendo que a referida composição contém (i) uma quantidade terapêuticamente eficaz do derivado metabólico da terfenadina ou um seu isómero opticamente puro, com (ii) uma quantidade terapêuticamente eficaz de um agente anti-inflamatório não esteroideal ou de um analgésico não narcótico" e "uma composição farmacêutica para ser usada no tratamento de tosse, constipações, sintomas tipo constipações e/ou gripe e do desconforto, dores, febre, e mal-estar geral a eles associados, num humano, sendo que a referida composição contém (i) uma quantidade terapêuticamente eficaz do derivado metabólico da terfenadina ou um seu isómero opticamente puro, com (ii) uma quantidade terapêuticamente eficaz de um descongestionante" bem como o termo "uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um derivado piperidinoalcanol  $\alpha$ -aril-4-substituído" também estão englobados nas dosagens e no calendário de frequência de doses acima descritos.

Pode-se usar qualquer via apropriada de administração para fornecer ao paciente o dose eficaz da composição da invenção. Por exemplo, pode-se usar administração oral, rectal, parenteral, transdérmica, subcutânea, intramuscular e outras que tais, As formas de dosagem incluem comprimidos, pastilhas, dispersões, suspensões, soluções, cápsulas, emplastos, e outros.

As composições farmacêuticas da presente invenção compreendem o derivado metabólico da terfenadina, ou um isómero opticamente puro como ingrediente activo, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e também contém um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável e opcionalmente outros ingredientes terapêuticos.

O termo "sal farmacêuticamente aceitável" inclui no seu âmbito sais preparados a partir de ácidos ou bases não-tóxicos farmacêuticamente aceitáveis incluindo ácidos ou bases inorgânicos ou ácidos ou bases orgânicos, Exemplos destes ácidos inorgânicos são o ácido hidrolórico, hidrobromico, hidroiódico, sulfúrico e fosfórico. Ácidos orgânicos apropriados podem ser seleccionados, por exemplo, de entre o ácido alifático, aromático, ácidos orgânicos das classes carboxílico e sulfónico, exemplos dos quais são o ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucorónico, maleico, furónico, glutâmico, benzóico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamónico), metanesulfónico, stanesulfónico, pantoténico, benzenesulfónico, esteárico, sulfanílico, algénico e galacturónico. Exemplos de bases inorgânicas incluem sais metálicos feitos a partir de alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio e zinco, Bases orgânicas apropriadas podem ser seleccionadas, por exemplo, de entre N,N'-dibenziletilediamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilediamina, meglumaina (N-metilglucamina), lisina e procaína.

As composições da presente invenção incluem composições como as suspensões, soluções e elixires; aerossóis; ou veículos como os amidos, açúcares, celulose microcristalina, diluentes, agentes granulantes, lubrificantes, agentes de ligação, agentes desintegrantes e outros semelhantes, no caso de preparações orais sólidas (como pós, cápsulas e comprimidos), em que se preferem preparações orais sólidas às preparações orais Líquidas, As preparações orais sólidas mais preferidas são os comprimidos,

Devido à facilidade de administração, os comprimidos e as cápsulas representam as formas de dosagem unitárias orais mais vantajosas, sendo que nestes casos se utilizam veículos farmacêuticos sólidos, Se se desejar, os comprimidos podem ser revestidos por técnicas padrão aquosas ou não aquosas.

Para além das formas de dosagem habituais acima referidas, os compostos da presente invenção também podem ser administrados por meios de libertação controlada e/ou aparelhos de entrega como os descritos na Patente Estadunidense nº3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; e 4,008,719,

As composições farmacêuticas da presente invenção apropriadas para administração oral podem ser apresentadas na forma de unidades discretas como cápsulas, pastilhas, ou comprimidos, ou sprays de aerossóis, cada contendo uma quantidade predeterminada do ingrediente activo, como pó ou grânulos, ou como uma solução ou uma suspensão num líquido aquoso, num líquido não aquoso, numa emulsão óleo-em-água, ou numa emulsão água-em-óleo. Estas composições podem ser preparadas por qualquer um dos métodos farmacêuticos, mas todos os métodos incluem o passo de associar o ingrediente activo com o veículo que é constituído por um ou mais ingredientes necessários. Em geral, as composições são preparadas pela mistura uniforme e

Intima do Ingrediente activo com os veículos líquidos ou veículos sólidos finamente divididos ou ambos; e depois, se necessário, moldar o produto para se obter a apresentação desejada.

Por exemplo, um comprimido pode ser preparado por compressão ou moldagem, opcionalmente, com um ou mais ingredientes acessórios. Os comprimidos sujeitos a compressão podem ser preparados comprimindo numa máquina apropriada o ingrediente activo numa forma de fluxo livre como pós ou grânulos, opcionalmente misturados com um agente de ligação, lubrificante, diluente inerte, agente tensioactivo ou dispersante. Os comprimidos moldados podem ser feitos por moldagem, numa máquina apropriada, de uma mistura do composto em pó humedecido com um diluente líquido inerte. Desejavelmente, cada comprimido contém de cerca de 10mg a cerca de 150 mg do ingrediente activo e cada hóstia ou cápsula contém de cerca de 10mg a cerca de 150 mg do ingrediente activo, isto é, do derivado metabólico da terfenadina. Mais preferivelmente, cada comprimido, hóstia ou cápsula contém uma de três dosagens, 36 mg, 60 mg ou 90 mg do ingrediente activo.

A invenção é em seguida definida com referência aos exemplos que se seguem descrevendo detalhadamente a preparação do composto e as composições da presente invenção, bem como a sua utilidade. Será evidente para os técnicos desta área que se podem fazer quaisquer modificações, quer nos materiais quer nos métodos, estando dentro do âmbito da invenção.

## EXEMPLOS

### Exemplo 1

#### A. Preparação do metil R-4- [1-hidroxi-4-(4-hidroxidifenilmetil-1-piperidinil)butil]- $\alpha,\alpha$ -dimetilbenzeneacetato

Combinou-se 4-( $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -fenilbenzil)piperidina (4,3 g) com metil p-(4-cloro-1-oxobutil)- $\alpha,\alpha$ -dimetilbenzeneacetato (4,5 g), bicarbonato de potássio (2,9 g), iodeto de potássio (cerca de 50 mg), e metil isobutil cetona (150 ml) e aqueceu-se sob refluxo durante 48 horas. Adicionou-se mais 4-( $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -fenilbenzil)piperidina (1,1 g) e o aquecimento continuou mais 48 horas. Depois de arrefecer: a mistura até à temperatura ambiente adicionou-se água e ajustou-se o pH da solução a cerca de 12 pela adição de uma solução aquosa de hidróxido de sódio. A mistura foi extraída com acetato de etilo. A solução de acetato de etilo foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado e água salgada saturada e seca com sulfato de sódio. O acetato de etilo foi removido num evaporador rotativo e o resíduo foi tratado com 25% de acetato de etilo em hexano. O precipitado resultante foi filtrado e seco ao ar de modo a se obter metil 4- [1-oxo-4-(4-hidroxidifenilmetil-1-piperidinil)butil]- $\alpha,\alpha$ -dimetilbenzeneacetato. Este precipitado intermediário (2,4g) foi combinado com tetrahydrofurano (10 ml) e (+)- $\beta$ -clotodisopinocamfenilborano (4,5 g) e agitado durante 48 horas. Adicionou-se metanol (10 ml) e bicarbonato de sódio (1,5 g) à solução de reação, e a mistura foi agitada durante 12 horas. A mistura foi i com acetato de etilo (200ml) e lavada com solução saturada de bicarbonato do sódio de modo a obter metil R-4- [1-hidroxi-4-(4-hidroxidifenilmetil-1-piperidinil)butil]- $\alpha,\alpha$ -dimetilbenzeneacetato.

B. Ácido R-(+)-4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxidifenilmetil-1-piperidinil)butil]- $\alpha,\alpha$ -dimetilbenzeneacético [R-(+)-terfenadina carboxilato]

Combinou-se metil R-4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxidifenilmetil-1-piperidinil)butil]- $\alpha,\alpha$ -dimetilbenzeneacetato (1,2 g) com hidróxido de potássio (0,4 g) e etanol 15 ml) e a mistura foi aquecida até refluxo durante 7 horas, O etanol foi removido num evaporador rotativo e o resíduo foi dissolvido em água 12 ml). A solução aquosa foi acidificada com ácido acético glacial de modo a obter-se um sólido que foi recristalizado a partir de metanol/ acetato de etilo 1:1 para se obter ácido R-(\*)-4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxidifenilmetil-1-piperidinil)butil]- $\alpha,\alpha$ -dimetilbenzeneacético [R-(+)-terfenadina carboxilato] (pf= 213-215°C).

C. Preparação do metil S-4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxidifenilmetil-1-piperidinil)butil]- $\alpha,\alpha$ -dimetilbenzeneacetato

Combinou-se 4-( $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -fenilbenzil)piperidina (4,3 g) com metil p-(4-cloro-1-oxobutil)- $\alpha,\alpha$ -dimetilbenzeneacetato (4,5 g), bicarbonato de potássio (2,9 g), iodeto de potássio (cerca de 50 mg), e metil isobutil cetona (50 ml) e aqueceu-se sob refluxo durante 48 horas. Adicionou-se mais 4-( $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -fenilbenzil)piperidina (1,1 g) e o aquecimento continuou mais 48 horas. Depois de arrefecer a mistura até à temperatura ambiente adicionou-se água e ajustou-se a pH da solução a cerca de 12 pela adição de uma solução aquosa de hidróxido de sódio. A mistura foi extraída com acetato de etilo. A solução de acetato de etilo foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado e água salgada saturada e seca com sulfato de sódio. O acetato de etilo foi removido num evaporador rotativo e o resíduo foi tratado com 25% de

acetato de etilo em hexano. O precipitado resultante foi filtrado e seco ao ar de modo a se obter metil 4- [1-oxo-4-(4-hidroxi-difenilmetil-1-piperidinil)butil]- $\alpha,\alpha$ -dimetilbenzenoacetato. Este precipitado intermediário (2,4g) foi combinado com tetrahidrofurano (10 ml) e (-)- $\beta$ -clorodisopinocampenilborano (4,5 g) e agitado durante 48 horas. Adicionou-se metanol (10 ml) e bicarbonato de sódio (1,5 g) à solução de reacção, e a mistura foi agitada durante 12 horas. A mistura foi diluída com acetato de etilo (200ml) e lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio de modo a obter metil S-4- [1-hidroxi-4-(4-hidroxi-difenilmetil-1-piperidinil)butil]- $\alpha,\alpha$ -dimetilbenzenoacetato. Se o intermediário acima mencionado reagir com  $\beta$ -clorodisopinocampenilborano racémico então será produzida uma mistura racémica de metil 4- [1-hidroxi-4-(4-hidroxi-difenilmetil-1-piperidinil)butil]- $\alpha,\alpha$ -dimetilbenzenoacetato.

D. Ácido S-(-)-4- [1-hidroxi-4-(4-hidroxi-difenilmetil-1-piperidinil) butil]-  $\alpha,\alpha$ -dimetilbenzenoacético [S-(-)-terfenadina carboxilato]

Combinou-se metil  $\zeta$ -4- [1-hidroxi-4-(4-hidroxi-difenilmetil-1-piperidinil)butil]- $\alpha,\alpha$ -dimetilbenzenoacetato (1,2 g) com hidróxido de potássio (0,4 g) e etanol (5 ml) e a mistura foi aquecida até refluxo durante 7 horas. O etanol foi removido num evaporador rotativo e o resíduo foi dissolvido em água (12 ml). A solução aquosa foi acidificada com ácido acético glacial de modo a obter-se um sólido que foi recristalizado a partir de metanol/ acetato de etilo 1:1 para se obter ácido S-(-)-4- [1-hidroxi-4-(4-hidroxi-difenilmetil-1-piperidinil) butil]-  $\alpha,\alpha$ -dimetilbenzenoacético [S-terfenadina carboxilato] (p.f.= 215-218°C).

## Exemplo 2

Avaliaram-se as actividades dos compostos da invenção no receptor  $H_1$  da histamina usando o ensaio de ligação [ $^3H$ ] pirilamina tal como descrito em Chang et al., J. Neurochem. 32: 1653-1663 (1979). Resumidamente, incubaram-se membranas do cerebelo de bovinos com [ $^3H$ ] pirilamina e concentrações variadas do composto a testar, As reacções foram realizadas em tampão de fosfato de sódio 50 mM (pH 7,5) a 25°C durante 30 minutos. A reacção foi terminada por filtração rápida em vácuo para filtros de fibra de vidro, Determinou-se a radioactividade presa nos filtros e comparou-se com os valores controlo para verificar a interacção do composto a testar com o receptor  $H_1$ . Os resultados foram os seguintes:

Composto	Percentagem de Inibição (em várias concentrações)		
	$10^{-8}$ M	$10^{-7}$ M	$10^{-6}$ M
R,S terfenadina	11,0	28,7	86,9
R-(-)- terfenadina	11,4	19,4	90,3
R-(+)- terfenadina carboxilato	12,4	45,2	87,3
S-(-)- terfenadina carboxilato	8,2	24,4	92,8
S-(-)- terfenadina carboxilato	8,1	54,1	88,7

### Exemplo 3

Obtiveram-se miócitos ventriculares simples a partir de corações de gato através de técnicas convencionais. As células simples com forma de bastonete foram mantidas num tampão HEPES e "fixas com grampos" ('patch clamped') usando pipetas de sucção. Usou-se um amplificador Patch-Clamp L/M-PEC 7 para registar o desenho actual e os eléctrodos de registo foram cheios com uma solução de aspartato de potássio. A voltagem dos impulsos dos grampos e a aquisição de dados foram controlados por um computador Sperry PC/IT a correr um software P Clamp. Estudou-se um mínimo de 4 células em cada concentração a testas das seguintes drogas: terfenadina racémica, terfenadina carboxilato racémico, e quinidina (como composto referência). Os resultados foram os seguintes:

	Conc (µM)	Bloqueio da corrente de potássio rectificadora retardada (%)
Terfenadina	0,01	22 ± 9,3
	0,10	39,5 ± 9,8
	1,00	92,6 (92,5; 92,8)
Terfenadina	0,01	0 ± 0
carboxilato	0,10	0 ± 0
	1,00	0 ± 0

Estes resultados mostram que o terfernadian carboxilato, surpreendentemente, não é susceptível de provocar arritmias cardíacas, em níveis de doses em que há um real risco da própria terfenadina provocar estes efeitos adversos.

#### Exemplo 4

##### Formulação Oral - Cápsulas

Fórmula	Quantidade por cápsula em mg		
	A	B	C
Ingrediente activo (S) Terfenadina carboxilato	30,0	60,0	90,0
Amido 1500	69,0	39,0	9,0
Estearato de magnésio BP	1,0		1,0
Peso de compressão	100,0	100,0	100,0

O ingrediente activo, que pode ser (S) terfenadina carboxilato ou um terfenadina carboxilato racémico, é crivado e misturado com os excipientes. A mistura vai encher cápsulas de gelatina dura de duas peças de tamanho apropriado usando maquinaria apropriada. Podem-se preparar outras doses alterando o peso de enchimento e se necessário, alterando o tamanho da cápsula para servir.

#### Exemplo 5

##### Formulação Oral - Comprimidos

Fórmula	Quantidade por comprimido em mg		
	A	B	C
Ingrediente activo (R) Terfenadina carboxilato	30,0	60,0	90,0
Lactose BP	123,5	93,5	63,5
Amido BP	30,0	30,0	30,0
Amido de milho BP pré-gelatinizado	15,0	15,0	15,0


Estearato	de	1,5	1,5	1,0
magnésio				
Peso de compressão		200,0	200,0	200,0

---

O Ingrediente activo, que pode ser (S) terfenadina carboxilato ou um terfenadina carboxilato racémico, é crivado através de um crivo apropriado e misturado com a lactose até se formar uma mistura uniforme. Adicionam-se volumes de água apropriados e os pós são granulados. Depois de secar, os grânulos são então peneirados e misturados com o estearato de magnésio. Os grânulos resultantes são depois comprimidos em comprimidos com a forma desejada. Podem-se preparar comprimidos com outras formas alterando o ratio do ingrediente activo em relação ao(s) excipiente(s) ou do peso de compressão.

Lisboa, 13 de Julho de 2007.

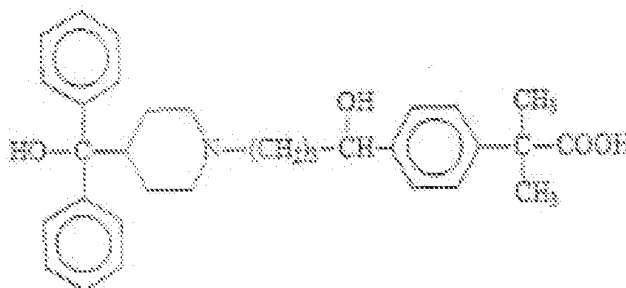
Pela Requerente  
O Agente Oficial



**ROSÁRIO CRUZ GARCIA**  
Agente Oficial de Propriedade Industrial  
Av.ª Conde de Fernand de Sousa, 11-13.ª  
1070-073 LISBOA

## REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de um composto que contem um composto de fórmula I:



Fórmula I

ou um sal farmacologicamente aceitável, na preparação de um medicamento a ser usado para proporcionar alívio sintomático de irritação dérmica associada a um distúrbio alérgico, tosse, constipação ou gripe, em que se evita a indução de arritmia cardíaca, **caracterizada** por o referido tratamento compreender a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula I a um paciente humano cuja função hepática não esteja afectada.

2. A utilização da reivindicação 1, **caracterizada por** o tratamento compreender a administração de um composto de fórmula I numa quantidade de 1 a 500 mg/dia.

3. A utilização da reivindicação 1 ou 2, **caracterizada** por o tratamento compreender a administração de um composto de fórmula I numa quantidade de 20 a 200 mg/dia.

4. A utilização da reivindicação 1, 2 ou 3, **caracterizada** por o tratamento compreender a administração oral de um ~~composto~~ de fórmula I, numa dose unida ~~ou~~ em doses divididas.

5. A utilização de ~~qualquer~~ uma das reivindicações precedentes, **caracterizada por** o composto de fórmula I estar na forma de um único isómero óptico e a composição está substancialmente livre do outro isómero.

6. A utilização da reivindicação 5, **caracterizada por** o composto de fórmula I conter 90% ou mais por peso do estereoisómero R (+).

7. A utilização da reivindicação 5, **caracterizada por** o composto de fórmula I conter 90% ou mais por peso do estereoisómero S (-).

8. A utilização de qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizada por** o composto de fórmula I ser terfenadina carboxilato.

9. A utilização de qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizada por** o composto de fórmula I ser um sal farmacologicamente aceitável de terfenadina carboxilato e de um ácido inorgânico seleccionado do grupo que consiste em ácido hidrocloreto, ácido hidrobromico, ácido hidroiodico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico.

10. A utilização de qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizada por** a composição também compreender um veículo ou excipiente farmacologicamente aceitável.

11. A utilização de qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizada por** a irritação dérmica estar associada com um distúrbio alérgico.

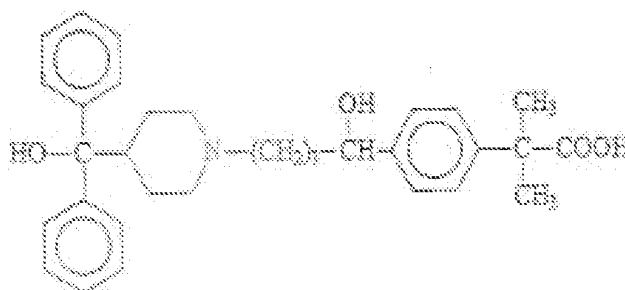
12. A utilização de qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizada por** a irritação dérmica estar associada a urticária solar ou dermatografismo sintomático.

13. A utilização de qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizada por** o referido alívio sintomático estar associado a actividade da composição como anti-histamínico.

14. A utilização de qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizada por** a composição também compreender uma quantidade terapêuticamente eficaz de um agente anti-inflamatório não esteroide ou de um analgésico não narcótico.

15. A utilização da reivindicação 5, **caracterizada por** a composição conter de 20 a 200 mg de um composto de fórmula I e de 25 a 600 mg do agente anti-inflamatório ou analgésico.

16. Uma composição farmacêutica na forma de uma preparação sólida oral contendo 20 a 200 mg de um sal farmacêuticamente aceitável de um composto de fórmula I:



Fórmula I

e de um ácido inorgânico seleccionado do grupo que consiste em ácido ~~hidroclórico~~, ácido hidrobromico, ácido ~~hidroclórico~~, ácido sulfúrico e ácido fosfórico e um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável, para utilização no tratamento de irritação dérmica, **caracterizada por** se evitar a Fndução de arritmia cardíaca.

17. Uma composição farmacêutica tal como se reivindica na reivindicação 16, na forma de um comprimido, pastilha ou cápsula **caracterizada por** fornecer uma dose unitária de 30 mg, E0 mg ou 90 mg do sal farmacêuticamente aceitável do composto de formula I.

18. Uma composição farmacêutica tal como se reivindica na reivindicação 16 ou 17, **caracterizada por** o composto de fórmula I estar na forma de um único isómero óptico e a composição está substancialmente livre do outro isómero.

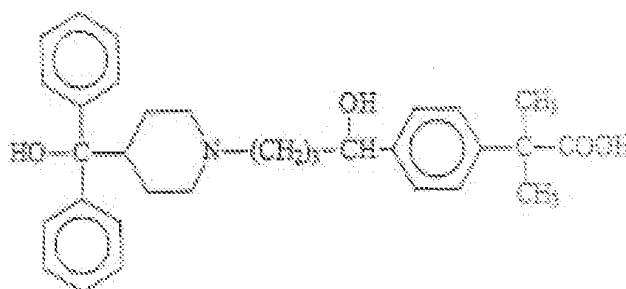
19. Uma composição farmacêutica tal como se reivindica na reivindicação 16, **caracterizada por** o composto de fórmula I conter 90% ou mais por peso do estereoisómero R (\*).

20. Uma composição farmacêutica tal como se reivindica na reivindicação 16, **caracterizada por** o composto de fórmula I conter 90% ou mais por peso do estereoisómero S (-).

21. Uma composição farmacêutica tal como se reivindica em qualquer das reivindicações precedentes, **caracterizada por** ~~contém~~ conter uma quantidade terapêuticamente eficaz de um agente anti-inflamatório ou de um analgésico.

22. Uma composição farmacêutica tal como se reivindica na reivindicação 21, **caracterizada** por conter de 25 ~~mg~~ a 600 mg do agente anti-inflamatório ou do analgésico.

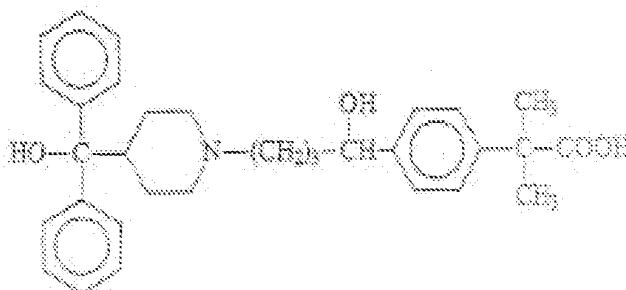
23. Uma composição Farmacêutica na forma de uma preparação sólida oral **caracterizada por** conter 20 a 200 mg de um sal farmacêuticamente aceitável de um composto de fórmula I:



Fórmula I

e de um ácido inorgânico seleccionado do grupo que consiste em ácido hidrolórico, ácido hidrobromico, ácido hidroiódico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico e um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

24. Utilização de um sal farmacêuticamente aceitável de um composto de fórmula I:

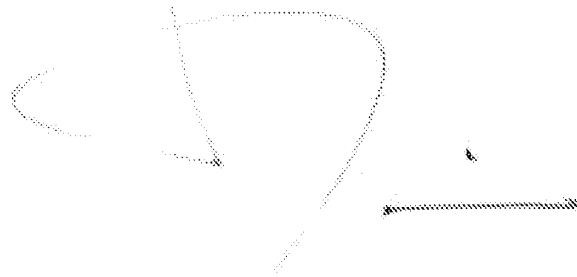


Fórmula I

e de um ácido inorgânico seleccionado do grupo que consiste em ácido hidroclórico, ácido hidrobrómico, ácido hidroiidico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico na preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de irritação dérmica, em que se evita a indução de arritmia cardíaca. **caracterizada por** a composição farmacêutica estar na forma de uma preparação sólida oral contendo 20 a 200 mg do sal farmaceuticamente aceitável do composto de fórmula I e um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

Lisboa, 13 de Julho de 2007.

Pela Requerente  
O Agente Oficial



**ROSÁRIO CRUZ GARCIA**  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
Ave.ª Conselheiro Fernando de Sousa, 11-15 º  
7070-072 LISBOA