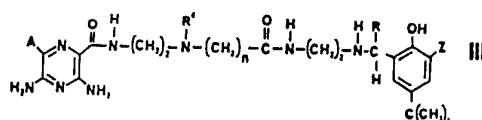


R E S U M O

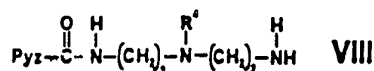
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PIRAZINAS AMINO-METIL-FENÓLICAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE AS CONTEM"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto de fórmula III

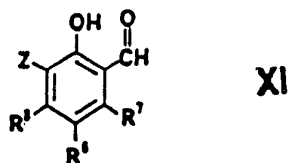


e dos seus sais farmaceuticamente aceitáveis, que compreende

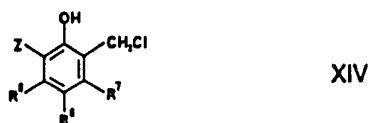
(A) alquilar-se redutivamente uma pirazinamido-amina de fórmula VIII



com um salicilaldeído de fórmula XI

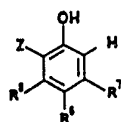


ou (B) alquilar-se uma pirazinamido-amina de fórmula VIII com um halogeneto de benzilo de fórmula XIV



ou (C) fazer-se reagir uma pirazinamido-amina de fórmula VIII

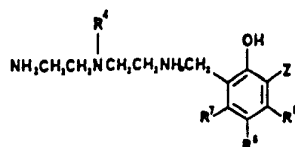
com um fenol de fórmula XV



XV

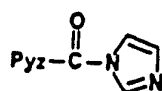
com uma solução de formalina;

ou (D) fazer-se reagir uma triamina benzílica de fórmula XVI



XVI

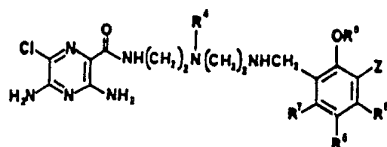
com um pirazinoil-imidazol de fórmula V



V

ou (E) halogenar-se uma pirazina amino-metil-fenólica correspondente a um composto de fórmula III mas com Z representando hidrogênio; e/ou

(F) desalquilar-se um derivado de uma pirazina O-alquil-amino-metilfenólica de fórmula XVIII



XVIII

com um agente desalquilante num solvente; e em seguida, quando é necessário um sal, fazer-se reagir um composto de fórmula III com um ácido que proporciona um anião fisiologicamente aceitável.



Memória descritiva referente à patente de invenção de WARNER-LAMBERT COMPANY, norte-americana, industrial e comercial, com domicílio em 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos da América, (inventor: Alexander Mark Schobel, residente nos E.U.A.), para: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACEUTICA CONTENDO SAIS DE FENINDAMINA"

Memória Descritiva

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de uma composição farmaceutica e mais particularmente a um processo para a preparação de uma composição de uma cera não tóxica lixiviável contendo sais farmaceuticamente aceitáveis da fenindamina.

A fenindamina (2,3,4,9-tetrahydro-2-metil-9-fenil-1H-indeno[2,1-c]piridina) é um pó branco cristalino estável, descrito em 1949 na Patente Norte-Americana 2 470 108. O sal tartarato é solúvel até 3% em água, e fracamente solúvel em propileno glicol. Ao contrário de outras antihistaminas de uso comum, a fenindamina não produz tontura e sonolência e pelo contrário tem uma acção ligeiramente estimulante em alguns pacientes e pode mesmo causar insónia quando tomada antes de dormir. A utilização da fenindamina tem sido,



contudo, restringida devido às suas propriedades antihistamínicas inadequadas. Este facto pode ser devido à sua isomerização para uma forma inactiva, que é isofenindamina. Descobriu-se que a reacção de isomerização ocorria quando se armazenava a fenindamina nos estados húmido e seco e era aumentada em soluções com um pH alcalino ou quando era formulada com substâncias oxidantes. As formulações comerciais contendo fenindamina incluem Nolahist e Nolamina (ambas marcas registadas de Carnrick Laboratories)..

Nolahist é um comprimido revestido com um filme contendo 25 mg de tartarato de fenindamina formulado para o alívio temporário de corrimentos nasais, espirros e olhos lacrimejantes enquanto a Nolamina é um comprimido revestido com filme contendo 24 mg de tartarato de fenindamina, 4 mg de maleato de clorofeniramina, e 50 mg de cloridrato de propanol fenilamina formulado para originar 8 a 12 horas de alívio contínuo.

Existe uma necessidade um produto não sedativo e contudo moderado, anti-histamínico que seja armazenável com estabilidade durante longos períodos de tempo mesmo quando se utiliza a fenindamina na presença de tampões alcalinos e de agentes oxidantes conhecidos.

Tem sido feitas várias tentativas para introduzir ingredientes farmacêuticamente activos para permitir a preparação de formulações de libertação controlada e formulações que se dissolvem ou se desgastam no sistema gastrointestinal.

A Patente Norte-Americana 3 402 240 descreve um comprimido que é útil na administração de muitos agentes terapêuticos e medicamentos alguns dos quais, como ilustração, são nitritos orgânicos, aminas simpatomiméticas, derivados do ácido barbitúrico, ssalicilatos, derivados da xantina, e muitos outros. O comprimido compreende uma matriz



substancialmente insolúveis nos sucos gástricos e intestinal, uma mistura terapeuticamente activa ou uma carga inerte ou um diluente e um agente ou medicamento terapeuticamente activo. A matriz é constituída de materiais como cera de carnaúba, cera de candelilha, cera de esparto, ou cera de "ouricury", que tem pontos de fusão entre 68 e 90°C.

A carga de enchimento ou diluente pode ser qualquer dos materiais habituais utilizados na preparação de comprimidos medicinais, como por exemplo fosfato dibásico de cálcio ou sódio, estearato de magnésio (que também serve como lubrificante para os comprimidos), fosfato de cálcio tribásico, talco, óxido de cálcio, estearato de cálcio, estearato de sódio e amido e as suas misturas agora utilizadas na preparação de comprimidos e metilcelulose (que serve também como agente de inchamento no sistema gastrointestinal).

A Patente Norte-Americana 3 402 240 refere a preparação de comprimidos contendo um granulado do componente activo por mistura de cera de carnaúba em pó, fosfato de cálcio tribásico e talco, mistura que é em seguida adicionada a uma solução de glicose para se obter um granulado que é parcialmente seco e feito passar através de um peneiro #6 e de novo seco em estufa. Misturam-se em seguida mais componentes secos e o medicamento activo com o granulado e em seguida prensa-se para se obterem comprimidos. Parece que esta referência utiliza cera de carnaúba como material hidrofóbico para aumentar a libertação limitada de materiais solúveis em água.

A Patente Norte-Americana 2 875 130 refere um processo para a preparação de um pó farmaceutico de libertação controlada que compreende reduzir-se um medicamento sólido a um tamanho de partícula máximo de cerca de 10 micrometros, misturarem-se as partículas assim obtidas entre cerca de 5% a cerca de 35% em peso de um material lípido liquefeito que é substancialmente insolúvel em água e que tem um ponto de



— fusão acima de cerca de 85°C, solidificar-se a mistura assim obtida e em seguida reduzir-se a mistura solidificada para se obter um pó primário com um tamanho máximo de partícula na gama de entre cerca de 5 a 25 micrometros. O pó assim obtido é misturado com um fundido com cerca de 25% a cerca de 85% em peso de um material lípido que é substancialmente insolúvel em água e que tem um ponto de fusão que é pelo menos cerca de 5°C inferior ao ponto de fusão do primeiro lípido mencionado mantendo a temperatura do fundido abaixo do ponto de fusão do primeiro material lípido mencionado e acima do ponto de fusão do segundo material lípido mencionado, misturar-se a mistura de pó-lípido com água para se obter uma emulsão mantendo a mistura de água-pó-lípido a uma temperatura acima do ponto de fusão do segundo material lípido mencionado e abaixo do ponto de fusão do primeiro material lípido mencionado, arrefecer-se a emulsão a uma temperatura abaixo do ponto de fusão do segundo material lípido mencionado para precipitar o pó farmaceutico de libertação controlada, possuindo o referido medicamento sólido um ponto de fusão superior ao do segundo material lípido mencionado.

A Patente Norte-Americana 4 552 899 refere composições farmaceuticas e processos de as utilizar compreendendo um medicamento ant -inflamatório não-esteróide em combinação com pelo menos um outro componente activo escolhido entre um antihistamínico, descongestionante, supressor de tosse (antitússico) ou espectorante com o fim de alívio da tosse, da constipação e de sintomas do tipo constipação.

O Pedido Norte-Americano Co-Pendente 852 471 apresentado em 15 de Abril de 1986, ultrapassa as deficiências da técnica anterior preparando uma composição farmaceutica para utilização no tratamento da sinusite, alergia, e sintomas de constipação, que compreende incorporar-se uma quantidade eficaz de um sal farmaceuticamente aceitável da fenindamina retida numa matriz de cera não-tóxica lixiviável



em combinação com pelo menos um material escolhido entre analgésicos, descongestionantes, antitússicos, e suas misturas.

Prepara-se o material de cera, fundindo a cera e adicionando durante a mistura uma cera fundida, o componente lixiviável e o sal de fenindamina. A carga e o medicamento podem ser adicionados separadamente ou simultaneamente e podem ser adicionados em porções ou todos de uma vez. Logo que se obtenha uma mistura homogênea arrefece-se a massa, granula-se e moi-se para se obter um material particulado fluído possuindo um tamanho médio de partícula de cerca de 125-425 micrometros (padrões de peneiros Norte-americanos). Embora esta composição seja um meio eficaz para a estabilização da fenindamina, o processo para a preparação do produto tem desvantagens distintas, nomeadamente uma vez a cera fundida e misturada com os demais componentes é deixada solidificar por arrefecimento. Durante o processo de arrefecimento, ocorre uma forte ligação da massa resultante da formação de grandes bolos, isto é, grandes pedaços que são difíceis de processar depois. De facto, uma análise de peneiros do produto revela que 100% do produto é retido num peneiro de 10 malhas (padrões de peneiros norte-americanos). Este produto quando formado não é fluído e é difícil de remover do misturador e de processar adicionalmente por granulação. Mesmo quando na forma de granulado, ele não produz consistentemente um produto granular com tamanho uniforme de partículas. A presente invenção fornece um meio de libertação praticamente imediata do composto farmacêuticamente activo de modo a que no espaço de uma hora mais de 70% do medicamento é dissolvido da matriz de cera. Em adição, descobriu-se que utilizando a matriz de cera não-tóxica lixiviável não ocorre praticamente oxidação ou isomerização do componente activo mesmo na presença de agentes de isomerização conhecidos, como por exemplo alguns analgésicos e descongestionantes utilizados nessas formulações.

Ao contrário do procedimento anterior, o processo da presente invenção envolve misturar-se a composição



farmaceuticamente activa com uma cera não tóxica em pó e uma carga lixiviável. A mistura pode ser efectuada de qualquer forma conveniente como por exemplo mistura homogénea e uniforme contendo os três componentes. Embora não sejam críticos os tempos de mistura de 1 minuto a uma hora foram considerados os mais adequados.

Logo que a mistura esteja completa aquece-se a mistura a uma temperatura inferior ao ponto de fusão da cera. Este passo é crítico da invenção, dado que o aquecimento da cera para um estado liquefeito destrói completamente as vantagens conseguidas pela invenção. As temperaturas adequadas podem variar de 5 a 25°C inferior ao ponto de fusão a que a cera fundirá quando se encontra na forma de uma mistura com os restantes componentes. A temperatura particular pode também não ser a mesma do ponto de fusão da cera pura sem esses outros componentes. Faz-se o aquecimento gradualmente para amaciar a cera o que é preferivelmente feito enquanto se executa a mistura. Após ter a cera amaciado, a composição farmacéutica activa e a carga lixiviável tornam-se impregnadas na matriz de cera assim obtida. Efectua-se gradualmente o aquecimento para evitar a liquefacção do sistema por fusão da cera. À medida em que se faz a mistura com aquecimento obtém-se um granulado fluído que tem um tamanho médio de partícula que pode ser facilmente arrefecido e granulado para se obterem partículas uniformes. Este material exhibe geralmente cerca de 28% das partículas retidas num peneiro de 20 malhas, cerca de 17% retidas num peneiro de 40 malhas, cerca de 9% retidas num peneiro de 60 malhas e cerca de 2,4% retidas num peneiro de 80 malhas, sendo todos os peneiros, peneiros padrões norte-americanos.

As fases de aquecimento e mistura são efectuadas durante um período de tempo suficiente para conseguir o resultado final pretendido, e efectuem-se preferivelmente de 3 minutos a 1 hora. Quando se prepara um granulado fluído ele descarrega-se e deixa-se arrefecer. Quando o produto



está frio a cerca de 35°C ou inferior, nomeadamente à temperatura ambiente (25°C) o produto pode ser moído para o tamanho de partícula desejado e armazenado para uso futuro ou simplesmente armazenado e moído, se necessário noutra altura posterior.

As composições da presente invenção utilizam um composto farmacologicamente activo incorporado numa matriz de cera não tóxica lixiviável. A matriz é substancialmente insolúvel nos sucos gástrico e intestinal contudo liberta rapidamente o medicamento na presença dos mesmos. A matriz contém uma cera não tóxica, o ingrediente activo, e uma carga ou diluente inertes como componente lixiviável da matriz. Quando a matriz passa para o sistema intestinal a superfície da matriz é atacada e a carga é lixiviável ou então expande-se dentro da partícula de matriz tornando o medicamento disponível para acção terapêutica. À medida em que os sucos gastrointestinais continuam a atacar a carga e a lixiviar o componente activo, a matriz começa a desintegrar-se. O processo de lixiviação deve ocorrer rapidamente, de preferência no espaço de uma hora para produzir a libertação de pelo menos 70% do medicamento. Caso seja possível essa libertação rápida, a quantidade de matriz, componente lixiviável e medicamento presente devem ser cuidadosamente controlados.

A composição farmacológica activa pode ser qualquer medicamento que é efectuado pela presença de água e/ou agentes oxidantes. Tal como acima indicado a fenindamina é isomerizada para a forma inactiva, isofenindamina, na presença de ar nos estados húmido e seco o que é aumentado em solução com pH alcalino ou quando se formula com substâncias oxidantes. De modo semelhante, sabe-se também que o procaterol, (8-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[1-metiletil]-amino]butil]-2(1H)-quinolinona) é também extremamente instável quando formulado com substâncias oxidantes ou quando deixado exposto à atmosfera nos estados húmido e seco. Estes dois

compostos activos juntamente com outros medicamentos conhecidos possuindo desvantagens semelhantes são considerados dentro do âmbito da presente invenção mesmo que a fenindamina e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis sejam materiais exemplificativos preferidos.

A fenindamina é utilizada na sua forma de sal farmacêuticamente aceitável. Estes sais podem ser escolhidos de uma grande gama de materiais e incluem sais do grupo consistindo em citrato, bromidrato, cloridrato, maleato, succinato, sulfato, tartarato, e suas misturas. O tartarato de fenindamina é a forma activa preferida do ingrediente. A quantidade de fenindamina utilizada na formulação total dependerá da dosagem pretendida que pode variar de 12,5 a 50 mg. Esta quantidade pode ser obtida utilizando entre cerca de 4 a 40% em peso de fenindamina na matriz de cera final.

T₂l como acima discutido, a taxa de libertação é afectada pela quantidade de revestimento de cera aplicado ao composto activo em ligação com o componente lixiviável. Verificou-se ser necessário utilizar pelo menos uma parte de cera por cada parte de medicamento activo utilizado para se obter uma estabilidade suficiente do medicamento, isto é, para evitar isomerização ou oxidação para formas inactivas. Em adição é também útil não utilizar quantidades acima de cerca de 3 partes de cera para cada parte de medicamento activo dado que quantidades elevadas de cera produzem a libertação retardada do medicamento. A cera não é tóxica pode apresentar-se na forma de pó e ser composta de materiais com ponto de fusão acima de cerca de 35°C e preferivelmente de 50 a 90°C. As ceras com ponto de fusão inferiores prejudicam a granulação/moagem posteriores e/ou processos de obtenção de comprimidos causando a colagem às superfícies do punção. As ceras também tem um tamanho de partícula preferido em que pelo menos 75% são capazes de passar através de um peneiro de 100 malhas (peneiro padrão norte-americano). Essas dimensões asseguram uma mistura de componentes uniformemente dispersa.



Um exemplo de material de cera inclui óleo vegetal hidrogenado, cera de abelhas, cera de carnaúba, parafina, candelilha, ozoquerite e suas misturas. As ceras preferidas incluem ceras de carnaúba e cera de candelilha que tem pontos de fusão de 82 a 85,5°C e 68 a 70°C respectivamente. Quando essas ceras são misturadas com o medicamento activo e com o material lixiviável a mistura é de preferência aquecida a cerca de 65 a cerca de 75°C para a mistura com cera de carnaúba e 55 a 62°C para a mistura de cera de candelilha. Essas temperatura são as gamas mais preferidas caem na gama de cerca de 5 a cerca de 25°C abaixo do ponto de fusão das ceras utilizadas quando se misturam outros componentes.

É também possível utilizar outras ceras com ponto de fusão superiores juntamente com outras ceras com baixo ponto de fusão descritas desde que a mistura final tenha um ponto de fusão na gama desejada.

A cera é utilizada de preferência na matriz final numa quantidade de cerca de 36 a 60% em peso da matriz total. Deve reconhecer-se que a cera funciona protegendo o medicamento activo da sua contracção por agentes de isomerização/oxidação presentes na formulação, tal como outros medicamentos na formulação ou auxiliares de processamento como deslizantes e excipientes.

Para além de ssa função, a cera deve ser susceptível de produzir vias de libertação do medicamento. Quando se utilizam altas quantidades de cera essas vias são restringidas e deixa de existir uma libertação adequada do medicamento.

O componente lixiviável utilizado na matriz deve ser inerte ao medicamento activo, isto é, não promove a sua isomerização ou oxidação para espécies inactivas. Além disso o material deve ser ou expandir-se pela água ou solúvel pela água de modo que quando presente no sistema gastrointestinal este destina a cera da matriz de modo que o medica-



mento seja libertado da matriz. Esta destruição pode ocorrer por solubilização criando passagens adicionais para que o medicamento se liberte rapidamente e/ou por inchamento provocando a desintegração da matriz de cera. Sem se limitar a esses materiais exemplares incluem sulfato de cálcio, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio (dibásico), açúcar, amido e suas misturas. Os materiais que não podem ser utilizados incluem talco, hidroxipropilcelulose, amidos modificados, celulose e celulose microcristalina. Quando utilizado na matriz o componente lixiviável é utilizado em quantidade de cerca de 10 a cerca de 60% em peso da matriz total.

Logo que a matriz de cera final seja preparada ela pode ser processada para o produto final isoladamente ou misturada com outras composições farmacêuticas e processada para produtos finais. Um procedimento preferido é misturar a matriz com ingredientes activos como por exemplo materiais analgésicos, descongestionantes e antitússicos. Alguns desses materiais actuam como agentes oxidantes quando utilizados com o medicamento activo não-retido na matriz de cera. Os exemplos não limitativos ilustrativos incluem analgésicos escolhidos no grupo consistindo em acetaminofeno, aspirina, salicilamida, fenacetina, ibuprofina e suas misturas, descongestionantes escolhidos entre cloridrato de fenilefrina, fenilpropanolamina, cloridrato de pseudoefedrina, sulfato de efedrina e suas misturas, e substâncias antitússicas escolhidas entre dextrometorfano, bromidrato de dextrometorfano, noscapina, citrato de carbetapentano, cloridrato de clofebanol e suas misturas.

As composições logo que preparadas podem ser colocadas em cápsulas, prensadas para a forma de comprimidos, armazenadas para usos futuros e formuladas com veículos convencionais, para se prepararem composições farmacêuticas que oferecem várias formas de administração e dosagem adequadas para aplicações particulares. Essas composições podem apresentar-se na forma de hóstia, comprimido, caramelo, nougat,



doce mastigável, goma de mascar e outras. Os veículos podem ser escolhidos de numa vasta gama de materiais. Sem se limitar a estes, os materiais incluem agentes espessantes como por exemplo cargas, diluentes, ligantes e adesivos, lubrificantes, desintegrantes, corantes, aromas, edulcorantes e vários materiais como por exemplo tampões e absorventes de modo a obter-se uma composição farmaceutica particular. A preparação de produtos de confecção e goma de mascar é historicamente bem conhecida e tem variado muito pouco com o tempo.

As hóstias são as formas de dosagem de medicamentos aromatizados para serem chupadas e mantidas na boca. Elas podem apresentar-se com várias formas, sendo as mais comuns a forma plana, circular, octogonal e biconvexa. As bases de hóstia apresentam-se geralmente em duas formas. hóstias duras, doces fervidas e hóstias de comprimidos prensados.

As hóstias duras doces fervidas duras são preparadas a partir da mistura de açúcar e outros carboidretos que são mantidos numa condição amorfa ou vítrea. Esta forma pode ser considerada um xarope sólido de açúcares possuindo geralmente entre 0.5 e 1,5% de humidade. Estes materiais contêm geralmente até 92% de xarope de milho. até 55% de açúcar e entre 0,1% e 5,0% de água. O componente xarope é geralmente preparado a partir de xaropes de milho com teor elevado de frutose, mas podem incluir outros materiais. Ingredientes adicionais como aromatizantes e edulcorantes, acilulantes, corantes e outros podem também ser adicionados.

As hóstias doces fervidas podem também ser preparadas a partir do açúcares não fermentáveis como por exemplo sorbitol, manitol e xarope de milho hidrogenado. Um xarope de milho hidrogenado típico é a Licasina (marca registrada de Roquette Feres). As hóstias doces podem conter até 95% de sorbitol, uma mistura de sorbitol e manitol numa proporção de cerca de 9,5 para 0,5 até cerca de 7,5 para 2,5 e

xarope de milho hidrogenado com até 55% do componente de xarope.

Em contraste, as hóstias de comprimidos prensados contém materiais particulares e são obtidas na forma de estruturas sob pressão. Elas contém geralmente açúcares em quantidades até 95% e excipientes típicos para comprimidos como ligantes e lubrificantes bem como aromas, corantes e outros.

As hostias podem ser obtidas de materiais de confecção macios como por exemplo os contidos no nougat. Estes materiais contém dois componentes primários, nomeadamente um xarope de elevado ponto de ebulição como por exemplo xarope de milho, e outros e uma substância relativamente texturizada preparada, geralmente da gelatina, albumina do ovo, proteínas do leite como por exemplo caseína, e proteínas vegetais como por exemplo proteína de soja, e semelhantes. A substância é geralmente relativamente leve, e pode, por exemplo, variar em densidade entre 0,5 e cerca de 0,7 g/cm³.

Em comparação, o xarope de elevado ponto de ebulição, ou "xarope infantil" é relativamente viscoso e possui uma elevada densidade, e contém frequentemente uma quantidade substancial de açúcar. Convenientemente, a composição final para nougat é preparada por adição do "xarope infantil" à substância sob agitação, para formar a mistura básica de nougat. Podem-se adicionar mais ingredientes como por exemplo aromas., óleos, açúcar adicional e semelhantes. Uma discussão geral da composição e preparação de confecções de nougat podem ser encontradas em B. W. Minifie, CHOCOLATE, COCOA AND CONFECTIONERY: Science and Technology, 2ª edição, AVI Publishing Co., Inc., Westport, Connecticut, (1980), nas Páginas 424-425.

Os comprimidos da presente invenção podem também apresentar-se numa forma mastigável. Esta forma é



particularmente vantajosa devido à conveniência e a aceitação do paciente e o rápido estabelecimento da bioactividade. Para conseguir uma estabilidade aceitável e qualidade bem como um bom gosto e sensação agradável na boca várias considerações são importantes, nomeadamente a quantidade de substância activa por comprimido, aroma, compressibilidade e propriedades organolépticas do medicamento.

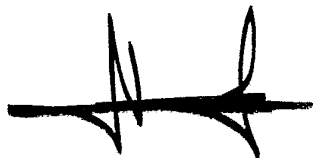
A preparação de um doce medicado mastigável é efectuada por procedimentos semelhantes aos utilizados para se obterem produtos de confecção macia. Este procedimento envolve geralmente a formação de um xarope de milho com açúcar fervido ao qual se adiciona uma mistura de massa. A mistura de xarope de milho-açúcar fervido pode ser preparada a partir de açúcar e de xarope de milho misturados em partes em peso numa proporção de 90 a 10 : 10 a 90. Aquece-se essa mistura a temperatura acima de 121°C para remover a água e formar a massa fundida. A massa é geralmente preparada de gelatina, albumina do ovo, proteínas do leite como por exemplo caseína, e proteínas vegetais como por exemplo proteína de soja, e produtos semelhantes que são adicionados a uma solução de gelatina e rapidamente misturada à temperatura ambiente para formar uma esponja arejada do tipo massa. A massa é em seguida adicionada à base de doce fundido e misturadas à temperatura entre 66°C e 121°C até se formar uma mistura homogénea. A matriz de cera lixiviável pode ser em seguida adicionada à medida que a temperatura da mistura diminui para cerca de 49°C e cerca de 90°C após o que se adicionam ingredientes como por exemplo aromas e corantes. A formulação é a seguir arrefecida e conformada para peças de dimensões desejadas.

Pode encontrar-se uma discussão geral das formas de hóstias e comprimidos mastigáveis e confecções em H. A. Lieberman e L. Lachman, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 1, Marcel Dekker, Inc., Nova Iorque, N. I., páginas 289 a 466, aqui incorporada como referência.



Em relação a formulação de goma de mascar em particular, a quantidade de base de goma utilizada variará muito dependendo de vários factores como por exemplo tipo de base utilizada, consistência pretendida e outros componentes utilizados para preparar o produto. Em geral, são aceitáveis quantidades de 5% a cerca de 45% em peso da composição final para goma de mascar em composições de goma de mascar com quantidades preferidas de cerca de 15% a cerca de 25% em peso. A base de goma pode ser qualquer base de goma insolúvel em água bem conhecida. Os exemplos ilustrativos de polímeros adequados em bases de goma incluem elastómeros e borrachas naturais e sintéticas. Por exemplo, os polímeros que são adequados em bases de goma, incluem, sem limitação, substâncias de origem vegetal como por exemplo chicle, jelutong, guta percha e goma coroa. Os elastómeros sintéticos como por exemplo copolímeros de butadieno-estireno, copolímeros de isobutileno-isopreno, polietileno, poliisobutileno e poliacetato de vinilo e suas misturas, são particularmente úteis.

A composição da base de goma podem conter solventes de elastómeros para auxiliar no amaciamento do componente de borracha. Esses solventes de elastómeros podem compreender ésteres de metilo, glicerol e pentaeritritol de rosinas ou rosinas modificadas, como por exemplo rosinas hidrogenadas, dimerizadas ou polimerizadas ou suas misturas. Exemplos de solventes de elastómeros adequados para utilização nesta invenção incluem o éster de pentaeritritol de rosina de madeira parcialmente hidrogenada, éster de pentaeritritol de rosina de madeira, éster de glicerol de rosina de madeira, éster de glicerol de rosina parcialmente dimerizada, éster de glicerol de rosina polimerizada, éster de glicerol de óleo de rosina elevado, éster de glicerol de rosina de madeira e rosina de madeira parcialmente hidrogenado e éster de metilo parcialmente hidrogenado de rosina, como por exemplo polímeros de alfa-pineno ou beta-pineno; resinas de terpeno incluindo politerpeno e suas



misturas. O solvente pode ser utilizado numa quantidade que varia de entre cerca de 10% e cerca de 75% e preferivelmente entre cerca de 45% e cerca de 70% em peso da goma de base.

Podem utilizar-se vários ingredientes tradicionais como por exemplo plastificantes ou amaciantes como por exemplo lanolina, ácido esteárico, estearato de sódio, estearato de potássio, triacetato de glicerilo, glicerina e semelhantes, por exemplo, ceras naturais, ceras do petróleo, como por exemplo ceras de poliuretano, ceras de parafina e ceras microcristalinas podem também ser incorporadas na goma de base para se obterem várias texturas e propriedades consistentes desejáveis. Estes materiais adicionais individuais são geralmente utilizados em quantidades ate cerca de 30% em peso e preferivelmente em quantidades de cerca de 3% a cerca de 20% em peso da composição da goma de base final.

A composição para goma de mascar podem conter adicionalmente aditivos convencionais de agentes aromatizantes, agentes corantes como exemplo dióxido de titânio; emulsificantes como por exemplo lecitina e monoestearato de glicerilo; e cargas de enchimento adicionais como por exemplo hidróxido de alumínio, alumina, silicatos de alumínio, carbonato de cálcio, e talco e suas combinações. Estas cargas podem também ser utilizadas na goma de base em várias quantidades. De preferência, a quantidade de cargas utilizadas variará entre cerca de 4% e cerca de 30% em peso da composição final da goma de mascar.

No caso em que se usam edulcorantes, a presente invenção contempla a inclusão desses edulcorantes bem conhecidos, incluindo edulcorantes naturais e artificiais, Assim, podem-se escolher os edulcorantes da seguinte lista, não limitativa:



A. Agentes edulcorantes solúveis em água como por exemplo monossacáridos, dissacáridos e polisacáridos como por exemplo xilose, ribose, glicose, manose, galactose, frutose, dextrose, sacarose, açúcar, maltose, amido parcialmente hidrolisado, ou resíduos de xarope de milho e álcoois ou açúcares como por exemplo sorbitol, xilitol, manitol e suas misturas.

B. Edulcorantes artificiais solúveis em água como por exemplo sais solúveis de sacarina, isto é, sais de sódio ou de cálcio da sacarina, sais de ciclamato, sucralose acessulfamo-K e semelhantes, e a forma ácida livre da sacarana.

C. Edulcorantes com base em dipéptido como por exemplo o éster metílico da L-aspartilfenilalanina e os materiais descritos na Patente Norte-Americana Nº 3 492 131 e semelhantes.

Em geral, a quantidade de edulcorante variará de acordo com a quantidade pretendida de edulcorantes escolhidos para uma goma de mascar particular. Esta quantidade será normalmente de 0,001% a cerca de 90% em peso quando se utiliza um edulcorante facilmente extractável. Os edulcorantes solúveis em água descritos na categoria A acima, são utilizados preferencialmente em quantidades de cerca de 25% a cerca de 75% em peso, e mais preferencialmente de cerca de 50% a cerca de 65% em peso da composição final para goma de mascar. Em contraste, os edulcorantes artificiais descritos nas categorias B e C são utilizados em quantidades de cerca de 0,001% a cerca de 5,0% e mais preferivelmente cerca de 0,05 a cerca de 2,5% em peso da composição final para goma de mascar. Essas quantidades são geralmente necessárias para conseguir o nível pretendido de doçura independente do nível de aroma conseguido com óleos aromatizantes. Embora seja adicionada a água independentemente com edulcorantes secos, ela será geralmente adicionada como parte de



umx xarope de milho ou mistura de xarope de milho.

Os edulcorantes adequados incluem aromas naturais e artificiais, e sabores como por exemplo hortelã pimenta, mentol, baunilha artificial, canela, vários aromas de frutos, quer individuais quer em misturas, e semelhantes. Os aromatizantes são geralmente utilizados em quantidades que variarão dependendo do aroma individual, e podem, por exemplo, variar em quantidade de cerca de 0,5% a cerca de 3% em peso da composição final.

Os corantes úteis na presente invenção incluem pigmentos como por exemplo dióxido de titânio, que podem ser incorporados em quantidades de cerca de 1% em **peso**, e preferivelmente até cerca de 0,6% em peso. Além disso, os corantes podem incluir outros corantes adequados para aplicações alimentares, medicamentos e cosméticos, e conhecidos como corantes F.D. & C. e semelhantes. Os materiais aceitáveis para o espectro acima definido são preferivelmente solúveis em água. Os exemplos ilustrativos incluem corante indigoide, conhecidos como F.D. & C. Azul Nº 2, que é o sal dissódico do ácido 5,5'-indigotindissulfônico. De modo semelhante, o corante conhecido como F.D. & C. Verde Nº 2, compreende um corante de trifenilmetano que é o sal monossódico de 4- $\left[4\text{-N-etil-p-sulfobenzilamino}\right]\text{difenilmetileno}$ - $\left[1\text{-(N-etil-N-p-sulfóniobenzil)-2,5-ciclohexadienimina}\right]$. A lista completa de todas as substâncias F.D. & C. e D. & C. e suas estruturas químicas correspondentes pode ser encontrada na Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 3ª Edição no Volume 6, nas Páginas 561-595, cujo texto de incorpora aqui como referência.

Os óleos e gorduras adequadas utilizáveis incluem gorduras animais ou vegetais parcialmente hidrogenadas como por exemplo óleo de coco, óleo de semente de palma, sebo de boi, banha e semelhantes. Estes ingredientes são geralmente utilizados em quantidades em relação ao produto comestível até 7,0% em peso, e preferivelmente até



cerca de 3,5% em peso do produto final.

A presente invenção é ainda ilustrada pelos seguintes exemplos. Todas as partes e percentagens dos exemplos ao longo da especificação e reivindicações são em peso a menos que seja especificado o contrário.

EXEMPLO I

Este Exemplo demonstra a formação do fundido de cera contendo fenindamina pelo processo da invenção.

Preparou-se uma mistura seca contendo cera de carnaúba em pó (40 p/p%), tartarato de fenindamina em pó (25 p/p%) e sulfato de cálcio anidro em pó (35 p/p%). Colocaram-se em seguida os pós secos misturados num misturador com camisa de vapor durante 5 minutos à velocidade de 40-45 rpm. Em seguida misturando, aqueceu-se a mistura a 65-75°C durante 10-12 minutos e continuou-se a mistura durante mais 1-2 minutos até se obter um granulado macio consistente. Descarregou-se o granulado de cera fundido (35-55°C) e deitou-se em tabuleiros revestidos com papel para arrefecer. Após arrefecer para temperatura ambiente (25°C) moeu-se o produto granular para o tamanho de partícula pretendido e armazenou-se para uso futuro.

A percentagem de fenindamina libertada da mistura de cera foi determinada colocando 100 miligramas da mistura em pó em 80 mililitros em água DI a 37°C e submeteu-se a uma rotação de 40 rpm durante 45 minutos. Analisou-se em seguida o teor de fenindamina da solução. Os resultados obtidos para três produtos granulares com diferentes tamanhos de partícula são apresentados na Tabela 1. O Grupo A libertava 87,93% de fenindamina; o Grupo B libertava 78,1% de fenindamina; e o Grupo C libertava 69,6% de fenindamina.

TABELA 1

Grupo

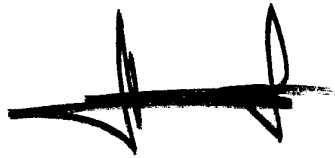
A	% retida no	0.00	2.29	25.43	18.11	38.57	15.60%
	peneiro pa-						
	drão E.U.	20	40	60	80	100	PAN
B	% retida no	1.14	31.14	28.57	10.80	5.20	23.15%
	peneiro pa-						
	drão dos E.U.	20	40	60	80	100	PAN
C	% retida no	14.94	34.34	21.14	8.69	4.43	16.46%
	peneiro pa-						
	drão dos E.U.	20	40	60	80	100	PAN

EXEMPLO II

Este exemplo demonstra a formação de comprimidos utilizando a matriz de cera lixiviável da presente invenção.

Misturou-se o produto do Exemplo I (Grupo A) com acetaminofeno e pseudoefedrina. Prensaram-se os comprimidos à pressão de 2 toneladas, máximo. Os comprimidos continham 9,06% de fenindamina. 5,44% de pseudofedrina e 65,43% de acetaminofeno e outros excipientes de comprimidos.

Armazenaram-se os comprimidos a 25°C e 80% de humidade relativa (RH) durante uma semana sem os embalar e determinou-se o teor de fenindamina por Dissolução USP (Farmacopéia Norte-americana). Armazenaram-se também os comprimidos separadamente ao ar a 37°C e 80% RH durante uma semana e ensaiaram-se por Dissolução USP. Os comprimidos apresentaram boa estabilidade sem virtual isomerização nessas condições.



Os comprimidos apresentavam uma dissolução de 91,84% e 82,8% respectivamente, quando ensaiados de acordo com "USP Dissolution Apparatus Method II" a 37°C, 75 rpm durante 45 minutos em água.

A invenção assim descrita, será obvio que poderá ser variada de muitos modos. Essas variações não devem ser encaradas como desvio do espírito e âmbito da presente invenção e pretende-se que todas essas modificações sejam incluídas dentro do âmbito das reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de um granulado de matriz de cera lixiviável contendo uma composição farmacologicamente activa, caracterizado por:

a) misturar-se a composição farmacologicamente activa com uma cera não tóxica em pó e uma carga lixiviável até se obter uma mistura uniforme,

b) aquecer-se a mistura a uma temperatura inferior ao ponto de fusão da cera não tóxica até a cera se tornar macia,

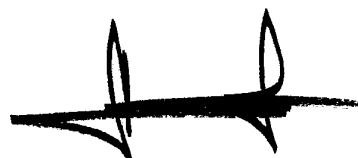
c) misturar-se o conjunto para se obter um granulado homogêneo uniforme e

d) recuperar-se o granulado fluído.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por a cera não tóxica ter pelo menos 75% de partículas que passam através de um peneiro padrão Norte-

- 20 -



-americano de 100 malhas.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por a fase de aquecimento (b) e a fase de mistura (c) serem efectuadas simultaneamente.

- 4ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por a composição farmacologicamente activa ser uma substância que é instável na presença da água ou do ar.

- 5ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se escolher a carga de enchimento lixiviável no grupo consistindo em sulfato de cálcio, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, açúcar, amido e suas misturas.

- 6ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por a composição farmacologicamente activa ser a fenindamina, o procaterol e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

- 7ª -

Processo de acordo com a reivindicação 6 caracterizado por se escolherem os sais farmacologicamente

- 21 -



aceitáveis da fenindamina no grupo consistindo em citrato, bromidrato, cloridrato, maleato, succinato, sulfato, tartarato, e suas misturas.

- 8ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se escolher a cera não tóxica no grupo consistindo em óleo vegetal hidrogenado, cera de abelhas, cera de carnauba, parafina, candelilha, ozoquerite, e suas misturas.

- 9ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por a composição farmacologicamente activa estar presente na matriz de cera numa quantidade de pelo menos 1 parte de cera para 1 parte de composição activa.

- 10ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por o granulado fluído conter cerca de 36 a cerca de 60% de cera, cerca de 4 a cerca de 40% de composição farmacologicamente activa, e cerca de 10 a cerca de 60% de cargas de enchimento como componente lixiviável.

- 11ª -

Processo de acordo com a reivindicação 8 caracterizado por a cera não tóxica ter um ponto de fusão

- 22 -

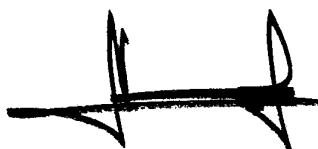
acima de cerca de 35°C.

- 12ª -

Processo para a preparação de um granulado fluído caracterizado por se incorporar uma composição farmacêuticamente activa quando preparada de acordo com a reivindicação 1.

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi apresentado nos Estados Unidos da América em 10 de Junho de 1987, sob o número de série 061,057.

Lisboa, 8 de Junho de 1988

A handwritten signature in black ink, consisting of a horizontal line with several loops and flourishes above it.

- 23 -



RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACEUTICA
CONTENDO SAIS DE FENINDAMINA"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de um granulado de matriz de cera lixiviável contendo uma composição farmacêuticamente activa, que compreende:

a) misturar-se a composição farmacêuticamente activa com uma cera não tóxica em pó e uma carga lixiviável até se obter uma mistura uniforme,

b) aquecer-se a mistura a uma temperatura inferior ao ponto de fusão da cera não tóxica até a cera se tornar macia,

c) misturar-se o conjunto para se obter um granulado homogêneo uniforme e

d) recuperar-se o granulado fluído.