



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

(21) **PI0619895-3 A2**

(22) Data de Depósito: 12/12/2006
(43) Data da Publicação: 25/10/2011
(RPI 2129)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/16
A61K 31/445

(54) **Título:** FORMULAÇÃO DE UMA SUSPENSÃO DE FEXOFENADINA

(30) **Prioridade Unionista:** 14/12/2005 US 60/750,303

(73) **Titular(es):** Sanofi-Aventis U.S. LLC

(72) **Inventor(es):** Curtis J. Porcello, Gary Lee Silvey, Kazimierz Chrzan, Matthew Mermey, Prafulla Agrawala, Rajiv Haribhakti, Vinh Tran

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2006047393 de 12/12/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/070517 de 21/06/2007

(57) **Resumo:** FORMULAÇÃO DE UMA SUSPENSÃO DE FEXOFENADINA. A presente invenção refere-se a uma suspensão farmacêutica aquosa de fexofenadina zwitteriônica diidratada, na Forma I.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "FORMULAÇÃO DE UMA SUSPENSÃO DE FEXOFENADINA".

CAMPO DA INVENÇÃO.

A presente invenção refere-se a uma formulação de suspensão aquosa de fexofenadina zwitteriônica diidratada, na Forma I.

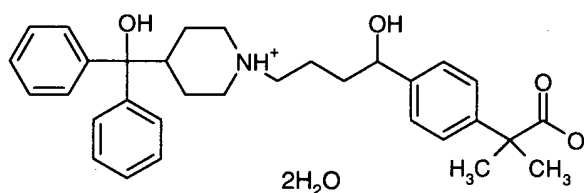
ANTECEDENTES DA INVENÇÃO.

A fexofenadina e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis são úteis como antistamínicos tal como descrito na Patente U.S. Nº 4.254.129 e na Publicação U.S. Nº 2002-0193603 A1. O cloridrato de fexofenadina é disponível comercialmente em várias formas de dosagem sólidas inclusive cápsulas de liberação imediata, comprimidos de liberação imediata, e comprimidos de liberação prolongada. Não há nenhuma divulgação, entretanto, quanto a uma formulação de suspensão aquosa de fexofenadina ou uma forma cristalina de fexofenadina zwitteriônica diidratada. Não há nenhuma divulgação quanto a qualquer formulação de suspensão como particularmente conveniente para facilitar a administração de dosagens às crianças, ou para facilitar a administração de dosagens a adultos que tenham problemas com a deglutição de cápsulas e comprimidos, tal como seria a formulação da suspensão de acordo com a presente invenção.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO.

A presente invenção está direcionada a uma suspensão farmacêutica aquosa, armazenada em tampão em um pH de aproximadamente 4,25 a aproximadamente 9,43, compreendendo em peso/volume (g/100 mL):

- de aproximadamente 0,03% a aproximadamente 4,80% de fexofenadina zwitteriônica diidratada na Forma I, de acordo com a Fórmula (I), tendo um tamanho de partícula menor do que de aproximadamente 280 µm, de pelo menos aproximadamente 90% de fexofenadina zwitteriônica diidratada na Forma I;



(I)

- de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,20% de um agente umectante;

- um agente de suspensão selecionado de aproximadamente 0,10% a aproximadamente 0,50% de uma goma de hidrocolóide, ou de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1,0% de hidroxietilcelulose;

- um sistema adoçante compreendendo:

- de aproximadamente 5% a aproximadamente 40% de sacarose ou sacarose invertida; e

- de 0% a aproximadamente 40% de xilitol, sorbitol ou uma solução de sorbitol, ou uma solução de maltitol;

contanto que a proporção entre as quantidades (sacarose ou sacarose invertida): (xilitol, sorbitol ou uma solução de sorbitol, ou uma solução de maltitol) seja igual ou maior do que de aproximadamente 1:1; e um sistema conservante compreendendo:

- de aproximadamente 0,010% a aproximadamente 0,058% de propilparabeno, propilparabeno de sódio ou propilparabeno de potássio; e

- de aproximadamente 0,0005% a aproximadamente 0,0350% de butilparabeno ou butilparabeno de sódio.

A presente invenção é mais completamente discutida com o auxílio das seguintes figuras e da descrição detalhada abaixo.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS.

A figura 1 é um espectro de RMN no estado sólido da fexofenadina suspensa coletada depois da adição do cloridrato de fexofenadina anidra na Forma I à solução tamponada durante o processo de fabricação, do cloridrato de fexofenadina anidra na Forma I, e da fexofenadina zwitteriônica diidratada, na Forma I.

A figura 2 é um padrão de Difração de Raios X de Pó da fexofenadina suspensa coletada depois da adição do cloridrato de fexofenadina anidra, na Forma I, à solução tamponada durante o processo de fabricação, e fexofenadina zwitteriônica diidratada, na Forma I.

A figura 3 é um Espectro de Infravermelho com Transformada de Fourier do cloridrato de fexofenadina anidra, na Forma I.

A figura 4 é um Espectro de Infravermelho com Transformada de Fourier de fexofenadina zwitteriônica diidratada, na Forma I.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO.

Definição de Termos:

5 Tal como utilizado acima, e em todas as partes da descrição da presente invenção, os termos seguintes, a menos que de outra forma seja indicado, serão entendidos como possuindo as seguintes significações.

O termo "uma quantidade equivalente correspondente de fosfato de potássio dibásico hidratado" significa uma quantidade de uma forma hi-
10 dratada de fosfato de potássio dibásico que é equivalente a uma quantidade necessária correspondente de fosfato de sódio dibásico para ajustar o pH da suspensão.

O termo "CI de 90%" significa o intervalo de confiança de 90%.

O termo "uma quantidade equivalente correspondente de fosfato
15 de sódio monobásico hidratado" significa uma quantidade de uma forma hidratada de fosfato de sódio monobásico que é equivalente a uma quantidade necessária correspondente de fosfato de sódio monobásico para ajustar o pH da suspensão.

O termo "uma quantidade equivalente correspondente de fosfato
20 de sódio dibásico hidratado" significa uma quantidade de uma forma hidratada de fosfato de sódio dibásico que é equivalente a uma quantidade necessária correspondente de fosfato de sódio dibásico para ajustar o pH da suspensão.

O termo "AUC (0- ∞)" significa a área embaixo da curva de varia-
25 ção da concentração de plasma com o tempo, extrapolada ao infinito.

O termo "Cmax" significa a concentração máxima de plasma.

O termo "sistema de tamponamento" é usado para ajustar o pH da suspensão para minimizar a solubilidade do constituinte fexofenadina e
30 manter aquela fexofenadina na forma da fexofenadina zwitteriônica diidratada, na Forma I, por um mínimo de aproximadamente 18 meses; mais particularmente durante pelo menos aproximadamente 24 meses. Os exemplos do sistema de tamponamento incluem o sistema (ácido cítrico/fosfato dibási-

co de sódio ou fosfato dibásico de sódio hidratado), o sistema (ácido succínico/hidróxido de sódio), o sistema (ácido cítrico/citrato de sódio, citrato de sódio hidratado ou citrato de potássio), o sistema (ácido maléico/hidróxido de sódio), o sistema (ácido fumárico/hidróxido de sódio), o sistema (fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio monobásico hidratado ou fosfato de potássio monobásico/fosfato de sódio dibásico, fosfato de sódio dibásico hidratado, fosfato de potássio dibásico ou fosfato de potássio dibásico hidratado), particularmente o sistema (fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio monobásico hidratado ou fosfato de potássio monobásico/fosfato de sódio dibásico, fosfato de sódio dibásico hidratado, fosfato de potássio dibásico ou fosfato de potássio dibásico hidratado), mais particularmente o sistema (fosfato de sódio monobásico, ou fosfato de sódio monobásico hidratado/fosfato de sódio dibásico, ou fosfato de sódio dibásico hidratado), e ainda mais particularmente o sistema (fosfato de sódio monobásico monohidratado/fosfato de sódio dibásico heptaidratado).

O termo "CV%" significa o coeficiente de variação.

O termo "Média Geométrica LS" significa a média geométrica em mínimos quadrados.

O termo "Solução de Maltitol" é uma solução aquosa de um amido hidrogenado, parcialmente hidrolisado, contendo mais do que aproximadamente 50% p/p de D-maltitol ($C_{12}H_{24}O_{11}$), e normalmente mais do que 90% p/p de D-maltitol e menos do que aproximadamente 16% p/p do D-sorbitol ($C_6H_{14}O_6$). Também é conhecido como xarope hidrogenado de glicose (termo genérico). Ele geralmente contém D-maltitol, juntamente com o D-sorbitol e oligossacarídeo e polissacarídeo hidrogenado.

O "tamanho de partícula" é determinado utilizando o Espalhamento da Luz de Raio Laser em Ângulo Baixo (LALLS), e é calculado como esferas de diâmetro equivalente à amostra de teste. A distribuição de tamanho de partícula é descrita como o % de volume acima ou abaixo de um determinado diâmetro. Por exemplo, os Dv_{10} , Dv_{50} e Dv_{90} correspondem, respectivamente, ao diâmetro de partícula em que 10%, 50% e 90% de volume total de distribuição do tamanho de partícula está abaixo de determinado

diâmetro.

O termo "poloxâmero" significa o copolímero em bloco α -hidro- ω -hidróxi-poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno)-poli(óxido de etileno). Os exemplos de poloxâmero incluem Poloxâmero 407 e Poloxâmero 188.

5 O termo "fosfato de potássio monobásico" significa o KH_2PO_4 .

O termo "fosfato de potássio dibásico" significa K_2HPO_4 .

O termo "fosfato de potássio dibásico hidratado" inclui, por exemplo, fosfato de potássio dibásico triidratado e fosfato de potássio dibásico hexaidratado.

10 O termo "fosfato de sódio monobásico" significa NaH_2PO_4 .

O termo "fosfato de sódio monobásico hidratado" inclui, por exemplo, fosfato de sódio monobásico monoidratado, e o fosfato de sódio monobásico diidratado.

O termo "fosfato dibásico de sódio" significa Na_2HPO_4 .

15 O termo "fosfato de sódio dibásico hidratado" inclui, por exemplo, fosfato de sódio dibásico diidratado, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, e fosfato de sódio dibásico dodecaidratado.

O termo "solução de sorbitol" inclui a solução de sorbitol USP e a solução de sorbitol não cristalizável NF, tal como definido pela *U. S. Pharmacopoeia*. A Solução de Sorbitol USP é uma solução aquosa compreendendo D-sorbitol em não menos do que 64% (normalmente rotulada como 70%). A solução de sorbitol não cristalizável NF é uma solução aquosa compreendendo D-sorbitol em não menos do que 45%.

Modalidades Particulares da Invenção.

25 Com referência à presente invenção aqui descrita, abaixo estão as modalidades particularmente relacionadas com a mesma.

Uma modalidade em particular de acordo com a presente invenção é a suspensão farmacêutica aquosa, em que o sistema conservante também compreende de aproximadamente 0,06% a aproximadamente 0,26% de edeato dissódico, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,27% de ácido benzóico ou benzoato de sódio, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,30% de ácido sórbico ou sorbato de potássio

ou de aproximadamente 0,10% a aproximadamente 1,50% de álcool benzílico.

Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, em que o pH é de aproximadamente 5,00 a aproximadamente 8,00; ou mais particularmente de 5,80 a aproximadamente 7,00.

Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, em que o tamanho de partícula é menor do que aproximadamente 50 μm ; ou mais particularmente 40 μm ; para pelo menos aproximadamente 90% de fexofenadina zwitteriônica diidratada, na Forma I.

Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, em que a fexofenadina zwitteriônica diidratada, na Forma I está, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 0,60% a aproximadamente 1,20%; mais particularmente aproximadamente 0,60%.

Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, em que a concentração do agente umectante, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,05%; mais particularmente de aproximadamente 0,02% a aproximadamente 0,05%.

Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, em que a concentração da goma de hidrocolóide, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 0,23% a aproximadamente 0,45%; mais particularmente de aproximadamente 0,35% a aproximadamente 0,45%.

Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, em que a goma de hidrocolóide é a goma xantana.

Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, em que a hidroxietilcelulose está, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 0,2% a aproxima-

damente 0,4%; ou mais particularmente de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 0,3%.

5 Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, em que o xilitol, o sorbitol ou a solução de sorbitol, ou a solução de maltitol está, em peso/volume (g/100 mL), de 0% a aproximadamente 20%; mais particularmente de aproximadamente 10% a aproximadamente 20%; ou também mais particularmente está em aproximadamente 10%.

10 Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, em que a sacarose ou a sacarose invertida está, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 10% a aproximadamente 40%; mais particularmente de aproximadamente 10% a aproximadamente 20%; ou também mais particularmente está em aproximadamente 20%.

15 Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, em que o sistema adoçante compreende o xilitol e a sacarose.

20 Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, em que o sistema adoçante compreende o xilitol e a sacarose, e a proporção entre as quantidades de sacarose: xilitol é de aproximadamente 2:1.

25 Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, em que o sistema adoçante compreende, em peso/volume (g/100 mL), de 0% a aproximadamente 20% de xilitol, e de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% de sacarose.

30 Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, em que o sistema adoçante compreende, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% de xilitol, e de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% de sacarose.

Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, em que o sistema adoçante

compreende, em peso/volume (g/100 mL), aproximadamente 20% de sacarose e aproximadamente 10% de xilitol.

Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, em que a proporção entre as quantidades (sacarose ou sacarose invertida): (xilitol, sorbitol ou uma solução de sorbitol, ou uma solução de maltitol) é de aproximadamente 1:1 a 2:1.

Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, em que a proporção entre as quantidades (sacarose ou sacarose invertida): (xilitol, sorbitol ou uma solução de sorbitol, ou uma solução de maltitol) é de aproximadamente 2:1.

Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, em que a proporção entre as quantidades (sacarose ou sacarose invertida): (xilitol, sorbitol ou uma solução de sorbitol, ou uma solução de maltitol) é de aproximadamente 1:1.

Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, em que o propilparabeno, propilparabeno de sódio, ou propilparabeno de potássio estão, em uma concentração em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 0,014% a aproximadamente 0,048%; mais particularmente de 0,027% a aproximadamente 0,04%.

Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, em que o butilparabeno ou o butilparabeno de sódio estão, em uma concentração em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 0,0008% a aproximadamente 0,0240%; mais particularmente de aproximadamente 0,014% a aproximadamente 0,020%.

Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, em que o edetato dissódico está, em uma concentração em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 0,10% a aproximadamente 0,18%, particularmente de aproximadamente 0,12% a aproximadamente 0,18%.

Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, em que o sistema conservante

compreende propilparabeno, butilparabeno e edetato dissódico.

Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, em que o ácido benzóico ou o benzoato de sódio estão, em uma concentração em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 0,10% a aproximadamente 0,20%; mais particularmente de aproximadamente 0,12% a aproximadamente 0,18%.

Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, em que o ácido sórbico ou o sorbato de potássio estão, em uma concentração em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 0,10% a aproximadamente 0,22%; mais particularmente de aproximadamente 0,12% a aproximadamente 0,20%.

Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, em que o álcool benzílico está, em uma concentração em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 1,00%; mais particularmente de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 0,50%.

Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, em que o tamponamento utiliza um sistema tampão compreendendo, em peso/volume (g/100 mL):

- de aproximadamente 0,06% a aproximadamente 1,05% de fosfato de sódio monobásico em uma quantidade equivalente ou correspondente de um fosfato de sódio monobásico hidratado, ou de aproximadamente 0,069% a aproximadamente 1,190% de fosfato de potássio monobásico; e
- de aproximadamente 0,30% a aproximadamente 2,69% de fosfato de sódio dibásico ou uma quantidade equivalente correspondente de um fosfato de sódio dibásico hidratado, ou de aproximadamente 0,39% a aproximadamente 3,30% de fosfato de potássio dibásico ou uma quantidade equivalente correspondente de um fosfato de potássio dibásico hidratado.

Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, em que o tamponamento utiliza um sistema tampão compreendendo, em peso/volume (g/100 mL):

- de aproximadamente 0,22% a aproximadamente 0,87% de fos-

fato de sódio monobásico ou uma quantidade equivalente correspondente de um fosfato de sódio monobásico hidratado, ou de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 0,99% de fosfato de potássio monobásico; e

- de aproximadamente 0,32% a aproximadamente 1,15% de fosfato de sódio dibásico ou uma quantidade equivalente correspondente de fosfato de sódio dibásico hidratado, ou de aproximadamente 0,39% a aproximadamente 1,41% de fosfato de potássio dibásico ou uma quantidade equivalente correspondente de fosfato de potássio dibásico hidratado.

- Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, em que o tamponamento utiliza um sistema tampão compreendendo, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 0,65% a aproximadamente 0,87% de fosfato de sódio monobásico ou uma quantidade correspondente de um fosfato de sódio monobásico hidratado, ou de aproximadamente 0,74% a aproximadamente 0,99% de fosfato de potássio monobásico; e de aproximadamente 0,32% a aproximadamente 0,67% de fosfato de sódio dibásico ou uma quantidade equivalente correspondente de um fosfato de sódio dibásico hidratado, ou de aproximadamente 0,39% a aproximadamente 0,82% de fosfato de potássio dibásico ou uma quantidade correspondente de fosfato de potássio dibásico hidratado.

Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, em que o tamponamento utiliza um sistema tampão compreendendo, em peso/volume (g/100 mL):

- de aproximadamente 0,06% a aproximadamente 1,05% de fosfato de sódio monobásico ou uma quantidade equivalente correspondente de um fosfato de sódio monobásico hidratado; e
- de aproximadamente 0,32% a aproximadamente 2,69% de fosfato de sódio dibásico ou uma quantidade correspondente de um fosfato de sódio dibásico hidratado.

- Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, em que o tamponamento utiliza um sistema tampão compreendendo, em peso/volume (g/100 mL):

- de aproximadamente 0,22% a aproximadamente 0,87% de fosfato de sódio monobásico ou uma quantidade equivalente correspondente de um fosfato de sódio monobásico hidratado; e

5 - de aproximadamente 0,32% a aproximadamente 1,15% de fosfato de sódio dibásico ou uma quantidade equivalente correspondente de um fosfato de sódio dibásico hidratado.

Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, em que o tamponamento utiliza um sistema tampão compreendendo, em peso/volume (g/100 mL):

10 - de aproximadamente 0,65% a aproximadamente 0,87% de fosfato de sódio monobásico ou uma quantidade equivalente correspondente de um fosfato de sódio monobásico hidratado; e

15 - de aproximadamente 0,32% a aproximadamente 0,67% de fosfato de sódio dibásico ou uma quantidade equivalente correspondente de um fosfato de sódio dibásico hidratado.

Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, em que o tamponamento utiliza um sistema tampão compreendendo, em peso/volume (g/100 mL):

20 - de aproximadamente 0,07% a aproximadamente 1,20% de fosfato de sódio monobásico monoidratado, e

 - de aproximadamente 0,60% a aproximadamente 5,08% de fosfato de sódio dibásico heptaidratado.

25 Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, em que o tamponamento utiliza um sistema tampão compreendendo, em peso/volume (g/100 mL):

 - de aproximadamente 0,26% a aproximadamente 1,00% de fosfato de sódio monobásico monoidratado, e

 - de aproximadamente 0,60% a aproximadamente 2,17% de fosfato de sódio dibásico heptaidratado.

30 Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, em que o tamponamento utiliza um sistema tampão compreendendo, em peso/volume (g/100 mL):

- de aproximadamente 0,75% a aproximadamente 1,00% de fosfato de sódio monobásico monoidratado, e

- de aproximadamente 0,60% a aproximadamente 1,25% de fosfato de sódio dibásico heptaidratado.

5 Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, em que o agente umectante é não-iônico, como Poloxâmero 407 e Poloxâmero 188.

 Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, opcionalmente também compreendendo em peso/volume (g/100 mL) de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3,0%; mais particularmente de aproximadamente 1,0% a aproximadamente 2,0%; ou também mais particularmente de aproximadamente 1,5% a aproximadamente 2,0% de celulose microcristalina.

15 Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, opcionalmente também compreendendo em peso/volume (g/100 mL) de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,20%; mais particularmente de aproximadamente 0,012% a aproximadamente 0,13%; ou também mais particularmente de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,10% de sacarina.

20 Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, opcionalmente também compreendendo em peso/volume (g/100 mL) de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,00%; mais particularmente de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,50%; ou também mais particularmente de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,10% de acessulfame de potássio ou sucralose.

 Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, opcionalmente também compreendendo em peso/volume (g/100 mL) de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15,0%; mais particularmente de aproximadamente 1,0% a aproximadamente 10,0%; ou também mais particularmente de aproximadamente 2,5% a aproximadamente 5,0% de um co-solvente, tal como o propi-

leno glicol.

Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, opcionalmente também compreendendo em peso/volume (g/100 mL) de 0% a aproximadamente 4%;
5 mais particularmente de 0% a aproximadamente 2%; ou também mais particularmente de 0% a aproximadamente 1% de um co-solvente, como polietileno glicol 200, polietileno glicol 300 ou polietileno glicol 400.

Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, opcionalmente também compreendendo em peso/volume (g/100 mL) de 0% a aproximadamente 0,50%;
10 mais particularmente de 0% a aproximadamente 0,10%; ou também mais particularmente de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,10% de um agente opacificante, como dióxido de titânio.

Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, opcionalmente também compreendendo em peso/volume (g/100 mL) de aproximadamente 0,20% a aproximadamente 0,70%; mais particularmente de aproximadamente 0,30% a aproximadamente 0,45%; ou também mais particularmente de aproximadamente 0,40% a aproximadamente 0,45% de um agente aromatizante, como
20 sabor artificial de sorvete de framboesa ou sabor artificial de sorvete de laranja.

Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, armazenada em tampão em um pH de aproximadamente 5,80 a aproximadamente 7,00, compreendendo
25 em peso/volume (g/100 mL) de aproximadamente 0,60% de fexofenadina zwitteriônica diidratada Forma I tendo um tamanho de partícula menor do que aproximadamente 40 μm , com pelo menos aproximadamente 90% de fexofenadina zwitteriônica diidratada na Forma I, aproximadamente 2,5% de propileno glicol, aproximadamente 0,15% de edeato dissódico, aproximadamente 0,034% de propilparabeno, aproximadamente 0,017% de butilparabeno, aproximadamente 0,35% de goma xantana, aproximadamente 0,05%
30 de Poloxâmero 407, aproximadamente 1,25% de fosfato de sódio dibásico

heptaidratado, aproximadamente 0,75% de fosfato de sódio monobásico monoidratado, aproximadamente 20% de sacarose, e aproximadamente 10% de xilitol.

Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, armazenada em tampão em um pH de aproximadamente 5,80 a aproximadamente 7,00, compreendendo em peso/volume (g/100 mL) de aproximadamente 0,60% de fexofenadina zwitteriônica diidratada Forma I tendo um tamanho de partícula menor do que aproximadamente 40 µm, pelo menos aproximadamente 90% de fexofenadina zwitteriônica diidratada na Forma I, aproximadamente 2,5% de propileno glicol, aproximadamente 0,15% de edeato dissódico, aproximadamente 0,034% de propilparabeno, aproximadamente 0,017% de butilparabeno, aproximadamente 0,35% de goma xantana, aproximadamente 0,05% de Poloxâmero 407, aproximadamente 1,25% de fosfato de sódio dibásico heptaidratado, aproximadamente 0,75% de fosfato de sódio monobásico monoidratado, aproximadamente 20% de sacarose, aproximadamente 10% de xilitol, e de aproximadamente 0,1% de dióxido de titânio.

Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, armazenada em tampão em um pH de aproximadamente 5,80 a aproximadamente 7,00, compreendendo em peso/volume (g/100 mL) de aproximadamente 0,60% de fexofenadina zwitteriônica diidratada Forma I tendo um tamanho de partícula menor do que aproximadamente 40 µm, pelo menos aproximadamente 90% de fexofenadina zwitteriônica diidratada na Forma I, aproximadamente 2,5% de propileno glicol, aproximadamente 0,15% de edeato dissódico, aproximadamente 0,034% de propilparabeno, aproximadamente 0,017% de butilparabeno, aproximadamente 0,35% de goma xantana, aproximadamente 0,05% de Poloxâmero 407, aproximadamente 1,25% de fosfato de sódio dibásico heptaidratado, aproximadamente 0,75% de fosfato de sódio monobásico monoidratado, aproximadamente 20% de sacarose, aproximadamente 10% de xilitol, aproximadamente 0,1% de dióxido de titânio, e de aproximadamente 0,4% de sabor de sorvete de framboesa.

Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, armazenada em tampão em um pH de aproximadamente 5,80 a aproximadamente 7,00, compreendendo em peso/volume (g/100 mL) de aproximadamente 0,60% de fexofenadina zwitteriônica diidratada Forma I tendo um tamanho de partícula menor do que aproximadamente 40 μm , pelo menos aproximadamente 90% de fexofenadina zwitteriônica diidratada na Forma I, aproximadamente 2,5% de propileno glicol, aproximadamente 0,15% de edeato dissódico, aproximadamente 0,034% de propilparabeno, aproximadamente 0,017% de butilparabeno, aproximadamente 0,35% de goma xantana, aproximadamente 0,05% de Poloxâmero 407, aproximadamente 1,25% de fosfato de sódio dibásico heptaidratado, aproximadamente 0,75% de fosfato de sódio monobásico monoidratado, aproximadamente 20% de sacarose, e aproximadamente 10% de xilitol.

Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, armazenada em tampão em um pH de aproximadamente 5,80 a aproximadamente 7,00, compreendendo em peso/volume (g/100 mL) aproximadamente 0,60% de fexofenadina zwitteriônica diidratada Forma I tendo um tamanho de partícula menor do que aproximadamente 40 μm , pelo menos aproximadamente 90% de fexofenadina zwitteriônica diidratada na Forma I, aproximadamente 2,5% de propileno glicol, aproximadamente 0,15% de edeato dissódico, aproximadamente 0,034% de propilparabeno, aproximadamente 0,017% de butilparabeno, aproximadamente 0,35% de goma xantana, aproximadamente 0,05% de Poloxâmero 407, aproximadamente 1,25% de fosfato de sódio dibásico heptaidratado, aproximadamente 0,75% de fosfato de sódio monobásico monoidratado, aproximadamente 10% de sacarose, aproximadamente 10% de xilitol, e aproximadamente 0,1% de dióxido de titânio.

Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, armazenada em tampão em um pH de aproximadamente 5,80 a aproximadamente 7,00, compreendendo em peso/volume (g/100 mL) aproximadamente 0,60% de fexofenadina zwitteriônica diidratada Forma I tendo um tamanho de partícula menor do que aproximadamente 40 μm , pelo menos aproximadamente 90% de fexofenadina zwitteriônica diidratada na Forma I, aproximadamente 2,5% de propileno glicol, aproximadamente 0,15% de edeato dissódico, aproximadamente 0,034% de propilparabeno, aproximadamente 0,017% de butilparabeno, aproximadamente 0,35% de goma xantana, aproximadamente 0,05% de Poloxâmero 407, aproximadamente 1,25% de fosfato de sódio dibásico heptaidratado, aproximadamente 0,75% de fosfato de sódio monobásico monoidratado, aproximadamente 10% de sacarose, aproximadamente 10% de xilitol, e aproximadamente 0,1% de dióxido de titânio.

teriônica diidratada Forma I tendo um tamanho de partícula menor do que aproximadamente 40 μm , pelo menos aproximadamente 90% de fexofenadina zwitteriônica diidratada na Forma I, aproximadamente 2,5% de propileno glicol, aproximadamente 0,15% de edeato dissódico, aproximadamente 0,034% de propilparabeno, aproximadamente 0,017% de butilparabeno, aproximadamente 0,35% de goma xantana, aproximadamente 0,05% de Poloxâmero 407, aproximadamente 1,25% de fosfato de sódio dibásico heptaidratado, aproximadamente 0,75% de fosfato de sódio monobásico monoidratado, aproximadamente 10% de sacarose, aproximadamente 10% de xilitol, aproximadamente 0,1% de dióxido de titânio, e aproximadamente 0,4% de sabor de sorvete de framboesa.

Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, armazenada em tampão em um pH de aproximadamente 5,80 a aproximadamente 7,00, compreendendo em peso/volume (g/100 mL) aproximadamente 0,60% de fexofenadina zwitteriônica diidratada Forma I tendo um tamanho de partícula menor do que aproximadamente 40 μm , pelo menos aproximadamente 90% de fexofenadina zwitteriônica diidratada na Forma I, aproximadamente 2,5% de propileno glicol, aproximadamente 0,15% de edeato dissódico, aproximadamente 0,034% de propilparabeno, aproximadamente 0,017% de butilparabeno, aproximadamente 0,35% de goma xantana, aproximadamente 0,05% de Poloxâmero 407, aproximadamente 1,25% de fosfato de sódio dibásico heptaidratado, aproximadamente 0,75% de fosfato de sódio monobásico monoidratado, aproximadamente 20% de sacarose, e de aproximadamente 10% de solução de sorbitol.

Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, armazenada em tampão em um pH de aproximadamente 5,80 a aproximadamente 7,00, compreendendo em peso/volume (g/100 mL) aproximadamente 0,60% de fexofenadina zwitteriônica diidratada Forma I tendo um tamanho de partícula menor do que aproximadamente 40 μm , pelo menos aproximadamente 90% de fexofenadina zwitteriônica diidratada na Forma I, aproximadamente 2,5% de propileno

glicol, aproximadamente 0,15% de edeato dissódico, aproximadamente 0,034% de propilparabeno, aproximadamente 0,017% de butilparabeno, aproximadamente 0,35% de goma xantana, aproximadamente 0,05% de Poloxâmero 407, aproximadamente 1,25% de fosfato de sódio dibásico heptaidratado, aproximadamente 0,75% de fosfato de sódio monobásico monoidratado, aproximadamente 20% de sacarose, aproximadamente 10% de solução de sorbitol, e de aproximadamente 0,1% de dióxido de titânio.

Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, armazenada em tampão em um pH de aproximadamente 5,80 a aproximadamente 7,00, compreendendo em peso/volume (g/100 mL) aproximadamente 0,60% de fexofenadina zwitteriônica diidratada Forma I tendo um tamanho de partícula menor do que aproximadamente 40 µm, pelo menos aproximadamente 90% de fexofenadina zwitteriônica diidratada na Forma I, aproximadamente 2,5% de propileno glicol, aproximadamente 0,15% de edeato dissódico, aproximadamente 0,034% de propilparabeno, aproximadamente 0,017% de butilparabeno, aproximadamente 0,35% de goma xantana, aproximadamente 0,05% de Poloxâmero 407, aproximadamente 1,25% de fosfato de sódio dibásico heptaidratado, aproximadamente 0,75% de fosfato de sódio monobásico monoidratado, aproximadamente 10% de sacarose, aproximadamente 20% de solução de sorbitol, aproximadamente 0,1% de dióxido de titânio, e de aproximadamente 0,4% de sabor de sorvete de framboesa.

Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, compreendendo, em peso/volume (g/100 mL), aproximadamente 0,60% de fexofenadina zwitteriônica diidratada, na Forma I, aproximadamente 2,5% de propileno glicol, aproximadamente 0,042% de propilparabeno, aproximadamente 0,021% de butilparabeno, aproximadamente 0,35% de goma xantana, aproximadamente 0,05% de Poloxâmero 407, aproximadamente 1,25% de fosfato de sódio dibásico heptaidratado, aproximadamente 0,75% de fosfato de sódio monobásico monoidratado, aproximadamente 10% de sacarose, e de aproximadamente 10% de xilitol.

Outra modalidade em particular, de acordo com a presente invenção, é a suspensão farmacêutica aquosa, compreendendo, em peso/volume (g/100 mL), aproximadamente 0,60% de fexofenadina zwitteriônica diidratada, na Forma I, aproximadamente 2,5% de propileno glicol, aproximadamente 0,042% de propilparabeno, aproximadamente 0,021% de butilparabeno, aproximadamente 0,35% de goma xantana, aproximadamente 0,05% de Poloxâmero 407, aproximadamente 1,25% de fosfato de sódio dibásico heptaidratado, aproximadamente 0,75% de fosfato de sódio monobásico monoidratado, aproximadamente 20% de sacarose, e de aproximadamente 10% de xilitol.

Deve ser entendido que a presente invenção cobre todas as combinações apropriadas das modalidades particulares aqui referidas.

A formulação da suspensão de acordo com a presente invenção é particularmente conveniente para facilitar a dosagem em crianças, e em adultos que tenham problemas coma deglutição de cápsulas e comprimidos.

O agente de suspensão usado na presente invenção melhora a estabilidade física do produto aumentando suficientemente a viscosidade para retardar a taxa de deposição, permitindo ainda uma deposição adequada. Adicionalmente, o sistema de agente de suspensão permite que o produto seja facilmente ressuspenso, assim uma dose apropriada pode ser liberada com uma agitação mínima. A viscosidade do produto permite que o agente ativo permaneça uniformemente suspenso depois da administração da dose.

A suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a presente invenção pode ser preparada acrescentando uma dispersão do agente de suspensão juntamente com os componentes do sistema conservante pré-dissolvidos em um co-solvente conveniente para uma parte alíquota de água, anteriormente aquecida de aproximadamente 25°C a 80°C, particularmente de 35°C a 80°C, mais particularmente de 35°C a 45°C. A adição da dispersão utilizando este método promove a hidratação e a dissolução do agente de suspensão. A temperatura é mantida pela adição subsequente de uma porção do sistema de tamponamento (para manter o controle de pH),

do componente restante do sistema conservante e dos componentes do sistema adoçante, resultando na formação de uma solução de acúmulo.

O agente ativo é disperso em uma solução aquosa dos componentes restantes do sistema de tamponamento e do agente umectante. O pH da solução é controlado antes da adição do agente ativo para manter a forma física apropriada. Se acrescentado, o agente opacificante é posteriormente acrescentado e a dispersão ativa é acrescentada à solução de acúmulo acima mencionada, anteriormente resfriada de 20°C a 35°C, particularmente de 20°C a 30°C, resultando na formação de uma suspensão. O agente aromatizante e a água restante, se necessários, são acrescentados no peso desejado. A suspensão de acúmulo é posteriormente moída e desaerada. A suspensão pode ser preparada por um equipamento de processamento convencional. Alternativamente, um misturador de elevado cisalhamento tal como o Admix® é usado para a dispersão do cloridrato de fexofenadina e da mistura de conservante/agente de suspensão, um equipamento Urschel® é utilizado para a moagem, e um equipamento Versator® é utilizado para desaeração.

A suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a presente invenção é caracterizada pelos seguintes métodos analíticos. Deve ser entendido, entretanto, que nem toda essa informação é necessária para que uma pessoa versada na técnica possa determinar se a fexofenadina zwitteriônica diidratada Forma I está presente em uma dada composição, mas sim que a determinação da presença de fexofenadina zwitteriônica diidratada Forma I pode ser realizada usando qualquer quantidade da informação de caracterização que uma pessoa versada na técnica reconheceria como suficiente para estabelecer a sua presença.

Espectrofotometria de Ressonância Magnética Nuclear do Estado Sólido ¹³C (SSNMR).

O espectrômetro RMN é operado em uma frequência ¹H de 399,870 MHz (¹³C=100,557 MHz) (magneto Tesla Oxford 9.4 de calibre estreito). O console principal é uma Unidade Varian que controla a geração de seqüência de pulso, a geração de frequência, a detecção e o controle de

temperatura mais o console de interfaceamento com uma estação de trabalho Sun Microsystems Ultra 10, correndo um software Varian VNMR 6.1C. O controle da velocidade de giro é realizado usando um sistema de computador HIMS e computador x86, correndo a Versão 1.0 (9/93) do software controlador MAS da Varian através uma interface com uma caixa de controle pneumática, com uma precisão de ± 1 Hz. É utilizada uma sonda Varian de 7 mm com ressonância dupla (HX) com "ângulo mágico" de giro (MAS). As amostras são ecapsuladas em rotores de Si_3N_4 de 7 mm e seladas com uma ponta de impulsionamento Torlon®. Amplificadores de alta potência usados são da American Microwave Technologies (AMT) modelo 3448 amplificador de estado sólido de alta potência (1 kW) do canal X e um sistema amplificador Chemagnetics, composto de um tubo amplificador Chemagnetics de alta potência (500 W) para o canal ^1H . Devido às elevadas potências usadas na espectroscopia RMN de estado sólido, um pré-amplificador passivo de alta potência da Varian também é utilizado. Para suprimir as frequências não desejadas a partir do sinal do receptor, um elemento filtro Trilithic 4 de alta potência 200 MHz e baixo passo no X-canal e um elemento de microondas K & L 4 de alta potência 400 MHz do filtro de passagem do canal de próton são ligados a um cabo coaxial de $50\ \Omega$ ligado à sonda. O ajuste do circuito da sonda é realizado usando uma caixa de sintonia Varian conectada à perna do magneto. O canal especificado é selecionado e um fio coaxial de impedância 50 é conectado ao conector apropriado na sonda. Os nós de ajuste e sintonia na sonda, para o canal especificado, são ajustados para diminuir a potência refletida tal como indicado na tela de LCD. Um valor < 10 em um ajuste de atenuação de 8 é considerado aceitável.

Preparação da Amostra para SSNMR.

O isolamento do sólido a partir da formulação da suspensão para análise SSNMR é realizado utilizando uma ultracentrífuga Beckman L8-80 M. A amostra da formulação da suspensão é vazada em tubos da centrífuga de 40 mL e selados com tampa e anel de vedação. Todos os tubos são cheios com a mesma quantidade e colocados no rotor da ultracentrífuga, com as 12 posições do rotor completadas ou intercaladas de espaços vazios

iguais de modo a equilibrar o rotor durante a centrifugação. As amostras são giradas a 35000 revoluções por minuto (rpm) durante 45 minutos, em uma temperatura de 20°C, e com um ajuste de vácuo de 1 micron. Ao final da centrifugação, os tubos são retirados, a solução é removida, e os tubos são invertidos sobre um pedaço de papel com filtro durante de aproximadamente 1 hora, modificando posição do papel de filtro constantemente, enquanto a solução restante no tubo não tiver sido completamente absorvida pelo papel com filtro. Os tubos são selados com uma tampa e colocados ou a 5°C em refrigerador ou a -20°C em freezer, até que a análise seja realizada. Se necessário, as amostras são colocadas em um forno a 50°C durante de aproximadamente 20 horas, antes de serem colocadas no refrigerador. Cada tubo de centrifuga é identificado por uma etiqueta, e o sólido resultante é associado com um único número de lote. As amostras são mantidas em armazenamento a baixa temperatura até aproximadamente 5 minutos antes da análise.

Difração de Raios-X do Pó (XRPD).

Os padrões de XRPD são obtidos em um Scintag X2 ou um difratômetro XDS 2000 θ/θ operando com a radiação de cobre a 45 kV e 40 mA, usando um detector Thermo ARL Peltier refrigerado de estado sólido ou um detector Moxtek Peltier refrigerado a ar, respectivamente. As aberturas da fonte de 2 mm e 4 mm e as aberturas do detector de 0,5 mm e 0,3 mm são usadas para o recolhimento de dados. As amostras que são recristalizadas e tornadas em pasta são suavemente moídas usando um gral e um pistilo. As amostras são colocadas em um porta-amostras de aço inoxidável, niveladas utilizando uma lâmina de vidro de microscopia, e submetidas à varredura em uma etapa de uma única posição ou em um auto analisador de seis posições. Os padrões de XRPD das amostras são obtidos de 2° a 42° 2 θ a 1°/minuto. A calibração de ambos difratômetros é verificada anualmente usando um padrão de pó de sílica. Os arquivos de dados brutos são convertidos para o formato ASC II, transferidos para um computador compatível com IBM, e expostos no software Origin® 6.1, para Windows.

Espectrometria de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR).

Os espectros de FTIR são coletados em um FTIR BioRad Modelo FTS6000, usando um BioRad equipamento para refletância difusa, Modelo DR. O espectro de amostra de todas as análises é definido por 16 varreduras a uma resolução de 2 cm^{-1} e 64 varreduras por fundo. As amostras para análise estão preparadas moendo-se uma pequena quantidade de amostra com o brometo de potássio (KBr), usando um gral e um pistilo em uma proporção de aproximadamente 1:10. A mistura resultante é então colocada no porta-amostra para refletância difusa, que é colocado no espectrômetro e deixado purgar com o gás N_2 durante 5 minutos.

10 A fexofenadina é anfotérica e existe em múltiplas formas polimorfas e pseudopolimorfos, inclusive cloridrato, hidrato e formas de solvato. O cloridrato de fexofenadina Forma I anidra é convertida a fexofenadina zwitteriônica diidratada na Forma I durante a produção sob pH controlado. Dentro de uma faixa de variação de pH de aproximadamente 4,25 a aproximadamente 9,43, particularmente de aproximadamente 5,00 a aproximadamente 8,00, ou mais particularmente de aproximadamente 5,80 a aproximadamente 7,00, a forma física da fexofenadina existe em maior parte como a forma zwitteriônica diidratada, Forma I. Como pH é controlado em todas as partes do processo de fabricação, quando da adição do cloridrato de fexofenadina anidra na Forma I à solução tamponada dentro da variação de pH acima mencionada, a sua conversão à fexofenadina zwitteriônica diidratada, na Forma I é confirmada pela avaliação por XRPD e SSNMR. As figuras 1 e 2 mostram os espectros de SSNMR e XRPD da fexofenadina suspensa respectivamente, coletadas durante o processo de fabricação. Um método FTIR é desenvolvido para discriminar entre as respectivas formas físicas da Forma I anidra do cloridrato de fexofenadina e a fexofenadina zwitteriônica diidratada, na Forma I, para o uso como um teste de liberação potencial. Os espectros representativos da Forma I anidra do cloridrato de fexofenadina e a fexofenadina zwitteriônica diidratada, na Forma I, são representados nas figuras 3 e 4, respectivamente. A forma física visada de fexofenadina (a Forma I zwitteriônica diidratada) é mantida por um mínimo de aproximadamente 18 meses; mais particularmente durante aproximadamente 24 meses.

Os exemplos seguintes são fornecidos para ilustrar a presente invenção e não são destinados a serem uma limitação da mesma.

EXEMPLOS.

Exemplo 1:

- 5 Propilparabeno (3,06 quilogramas) e butilparabeno (1,53 quilogramas) são acrescentados em um vaso de aço inoxidável de tamanho adequado contendo aproximadamente 198,2 quilogramas de propileno glicol e dissolvidos com um misturador de elevado cisalhamento (isto é, um Admix® Rotosolver®). A goma xantana é acrescentada lentamente à mistura e é uniformemente dispersada. Com o desvio de recirculação aberto, a dispersão é transferida para um tanque de composição principal encamisado contendo aproximadamente 5.488 quilogramas de água purificada que foi previamente aquecida a uma temperatura de 35°C a 45°C, e mista. A batelada é constantemente misturada até o fim do processamento. A temperatura é mantida até
- 10 a etapa de adição do xilitol. O vaso é enxaguado com o propileno glicol restante (27 quilogramas) e uma porção de água purificada (aproximadamente 50,3 quilogramas), e a solução de enxague é transferida para o tanque de composição principal. O edetato dissódico (1,351 quilogramas) é acrescentado ao vaso encamisado e dissolvido. As porções de fosfato de sódio dibásico heptaidratado (67,57 quilogramas) e fosfato de sódio monobásico monoidratado (41,45 quilogramas) são acrescentadas ao vaso encamisado e dissolvidas. A sacarose (1.802 quilogramas) e o xilitol (901 quilogramas) são acrescentados ao vaso e dissolvidos. A solução no vaso encamisado é resfriada a uma temperatura de 20°C a 30°C. O pH da solução é medido. Em
- 15 um vaso separado, as porções restantes de fosfato de sódio dibásico heptaidratado (45,03 quilogramas) e fosfato de sódio monobásico monoidratado (26,15 quilogramas) são acrescentadas a aproximadamente 950 quilogramas de água purificada e dissolvidas com um misturador de elevado cisalhamento. O Poloxâmero 407 (4,5 quilogramas) é acrescentado e dissolvido.
- 20 O pH da solução é medido. A Forma I anidra do cloridrato de fexofenadina (54,1 quilogramas) é acrescentada lentamente à solução e uma dispersão uniforme é formada. O dióxido de titânio (9,01 quilogramas) é acrescentado
- 25
- 30

lentamente à dispersão e uma dispersão uniforme é formada. A dispersão é transferida para a solução no tanque encamisado de composição principal. O tanque contendo a dispersão é enxaguado com uma porção de água purificada (aproximadamente 250 quilogramas) e transferida ao tanque de composição principal. Um aromatizante com sabor de sorvete de framboesa é acrescentado por um vaso de pressão ao tanque de composição principal e dissolvido. A água purificada suficiente é acrescentada, se necessário, para atingir o peso líquido almejado (10.000 quilogramas). A mistura é agitada e uma suspensão uniforme é formada. O pH é medido. A suspensão é moída (isto é, moída em Urschel) e desaerada. A suspensão resultante contém 30 mg de fexofenadina zwitteriônica diidratada, na Forma I (convertido da Forma I anidra do cloridrato de fexofenadina) por cada 5 mL de suspensão. A composição é mostrada na Tabela 1.

Exemplo 2:

Em seguida ao método geral do Exemplo 1, é preparada uma suspensão contendo aproximadamente 30 mg de fexofenadina zwitteriônica diidratada na Forma I (convertido da Forma I anidra do cloridrato de fexofenadina) por 5 mL da suspensão e tendo a composição tal como descrito na Tabela 1. Nesta preparação, o nível de sacarose é reduzido de aproximadamente 20% para aproximadamente 10% peso/volume (g/100 mL).

Exemplo 3:

Em seguida ao método geral do Exemplo 1, é preparada uma suspensão contendo aproximadamente 30 mg de fexofenadina zwitteriônica diidratada na Forma I (convertida da Forma I anidra do cloridrato de fexofenadina) por 5 mL da suspensão e tendo a composição tal como descrito na Tabela 1. Nessa preparação, a solução de sorbitol não cristalizável NF, é substituída por xilitol a um nível de aproximadamente 10% peso/volume (g/100 mL).

Exemplos 4 a 9:

Em seguida ao método geral do Exemplo 1, são preparadas as suspensões de fexofenadina possuindo as composições tal como descrito na Tabela 1.

ESTUDOS DE BIODISPONIBILIDADE.

Estudo 1:

- É conduzido um estudo cruzado aleatório de bioequivalência em duas vias, de marcação aberta para comparar a suspensão de fexofenadina do Exemplo 1 com a fexofenadina comercializada em comprimidos de 30 mg de fexofenadina HCl (Allegra®) em cinquenta e três indivíduos adultos são em condição de jejum. A avaliação de bioequivalência de 5 mL da suspensão de fexofenadina do Exemplo 1 em relação ao comprimido vendido de 30 mg Allegra® é conduzida depois da exclusão de quatro indivíduos cujas concentrações ficaram afastadas do Procedimento Operacional-Padrão. Os resultados do estudo são mostrados na Tabela 2 abaixo.

Tabela 2.

Parâmetros	Tratamento [1]	Nº. de Indiví- duos	Média Aritmé- tica (CV%)	Média Geomé- trica LS	Comparação de Tratamentos	
					Razão [2]	90% CI
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	Comprimido	49	732 (44,5)	665	97,5	87,7 a 109
	Suspensão	49	714 (47,5)	649		
Cmax (ng/mL)	Comprimido	49	109 (55,0)	95,5	109	96,1 a 122
	Suspensão	49	118 (56,2)	104		

[1]: Comprimido: uma dose oral única de 30 mg de fexofenadina HCl vendida como comprimido (referência).

Suspensão: uma dose oral única de 5 mL da suspensão fexofenadina do Exemplo 1 (teste).

[2]: Razão = LS média geométrica do teste / LS média geométrica da referência (Suspensão/Comprimido).

Estudo 2:

- É conduzido um estudo piloto cruzado completo aleatório de bioequivalência com marcação aberta para comparação da suspensão de fexofenadina dos Exemplos 4, 5, 6 e 7 com a fexofenadina comercializada em comprimidos de 60 mg de fexofenadina HCl (Allegra®) em trinta e seis indivíduos adultos sãos em condição de jejum. Os resultados do estudo são mostrados na Tabela 3 abaixo. Os dados de AUC (0- ∞) e Cmax são apresentados como valores médios $\pm$ desvio-padrão (SD).

Tabela 3.

Parâmetro	Tratamento [3]				
	A	B	C	D	E
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	1595 ± 779	1250 ± 531	1518 ± 563	1150 ± 699	1153 ± 396
Cmax (ng/mL)	340,2 ± 198,7	220,1 ± 112,2	287,3 ± 124,6	150,5 ± 62,5	168,1 ± 74,9
90% CI [4] AUC(0-∞)	140,29% (114,13-172,44)	112,83% (91,79 -138,68)	122,68% (99,81-150,79)	88,68% (72,15-109,00)	
90% CI [4] Cmax	213,92% (172,88-264,69)	143,53% (116,00 – 177,60)	151,19% (122,19 – 187,07)	79,73 (64,44-98,66)	

3]: Tratamento A: uma dose oral única de 10 mL da suspensão de fexofenadina do Exemplo 4 (teste).

Tratamento B: uma dose oral única de 10 mL da suspensão de fexofenadina do Exemplo 5 (teste).

Tratamento C: uma dose oral única de 5 mL da suspensão de fexofenadina do Exemplo 6 (teste).

Tratamento D: uma dose oral única de 5 mL da suspensão de fexofenadina do Exemplo 7 (teste).

Tratamento E: uma dose oral única de 60 mg de fexofenadina HCl vendida como comprimido (referência).

[4]: Em relação ao Tratamento E.

Estudo 3:

- É conduzido um estudo piloto cruzado completo aleatório de bioequivalência com marcação aberta para comparação da suspensão de fexofenadina dos Exemplos 8 e 9 com a fexofenadina comercializada em comprimidos de 60 mg de fexofenadina HCl (Allegra®) em vinte e dois indivíduos adultos sãos em condição de jejum. Os resultados do estudo são mostrados na Tabela 4 abaixo.

Tabela 4.

Parâmetros	Tratamento [1]	Nº de Indivíduos	Média Aritmética (CV%)	Média Geométrica LS	Comparação de Tratamentos	
					Razão [2]	90% CI
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	F	22	1393,4 (30,2)	1321,9		
	G	22	1413,1 (45,7)	1304,7	98,69	85,47 – 113,96
	H	22	1461,3 (38,3)	1368,3	103,51	89,55 -119,64
Cmax (ng/mL)	F	22	210,12 (39,9)	193,67		
	G	22	244,90 (58,6)	212,39	109,67	89,39 -134,54
	H	22	261,17 (48,9)	233,63	120,64	98,18 -148,23

[5]: Tratamento F: uma dose oral única de 60 mg fexofenadina HCl vendida como comprimido administrada com 240 mL de água na temperatura ambiente (referência).

Tratamento G: uma dose oral única de 10 mL da suspensão de fexofenadina do Exemplo 8 com 230 mL de água na temperatura ambiente (teste).

Tratamento H: uma dose oral única de 10 mL da suspensão de fexofenadina do Exemplo 9 com 230 mL de água na temperatura ambiente (teste).

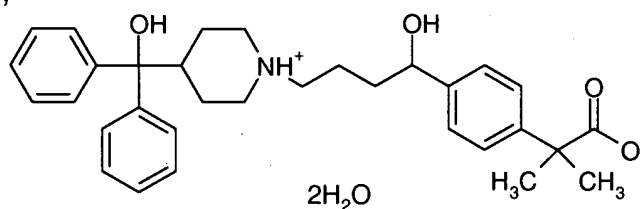
[6]: Razão = LS média geométrica do teste / LS média geométrica da referência.

A presente invenção pode ser representada por outras formas específicas de modalidade sem fugir do espírito ou dos atributos essenciais da mesma.

REIVINDICAÇÕES

1. Suspensão farmacêutica aquosa, tendo um pH de aproximadamente 4,25 a aproximadamente 9,43 ajustados por um sistema de tamponamento, compreendendo, em peso/volume (g/100 mL),

- 5 - de aproximadamente 0,03% a aproximadamente 4,80% de fexofenadina zwitteriônica diidratada na Forma I, de acordo com a Fórmula (I) tendo um tamanho de partícula menor do que aproximadamente 280 μm , com pelo menos aproximadamente 90% da fexofenadina zwitteriônica diidratada na Forma I;



(I)

- 10 - de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,20% de um agente umectante;
- um agente de suspensão selecionado de aproximadamente 0,10% a aproximadamente 0,50% de uma goma de hidrocolóide, ou
- de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1,0% de hidro-
- 15 xietilcelulose;
- um sistema adoçante compreendendo:
- de aproximadamente 5% a aproximadamente 40% de sacarose ou sacarose invertida; e
- de 0% a aproximadamente 40% de xilitol, sorbitol ou uma solu-
- 20 ção de sorbitol, ou uma solução de maltitol;
- desde que a proporção entre as quantidades (sacarose ou sacarose invertida): (xilitol, sorbitol ou uma solução de sorbitol, ou uma solução de maltitol) seja igual ou maior do que de aproximadamente 1:1; e
- um sistema conservante compreendendo:
- 25 - de aproximadamente 0,010% a aproximadamente 0,058% de propilparabeno, propilparabeno de sódio ou propilparabeno de potássio;
- de aproximadamente 0,0005% a aproximadamente 0,0350%

de butilparabeno ou butilparabeno de sódio.

2. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 1, em que o sistema conservante também compreende de aproximadamente 0,06% a aproximadamente 0,26% de edetato dissódico, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,27% de ácido benzóico ou benzoato de sódio, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,30% de ácido sórbico ou sorbato de potássio ou de aproximadamente 0,10% a aproximadamente 1,50% de álcool benzílico.

3. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 1, em que o pH é de aproximadamente 5,00 a aproximadamente 8,00.

4. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 1, em que o pH é de aproximadamente 5,80 a aproximadamente 7,00.

5. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 1, em que o tamanho de partícula é menor do que aproximadamente 50 μm , para pelo menos aproximadamente 90% de fexofenadina zwitteriônica diidratada na Forma I.

6. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 1, em que o tamanho de partícula é menor do que aproximadamente 40 μm , para pelo menos aproximadamente 90% de fexofenadina zwitteriônica diidratada na Forma I.

7. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 2, em que o pH é de aproximadamente 5,80 a aproximadamente 7,00 e o tamanho de partícula é menor do que aproximadamente 40 μm , para pelo menos aproximadamente 90% de fexofenadina zwitteriônica diidratada na Forma I.

8. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que a concentração de fexofenadina zwitteriônica diidratada, na Forma I, em peso/volume (g/100 mL) é de aproximadamente 0,60% a aproximadamente 1,20%.

9. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que a concentração de fexofenadina zwitteriônica diidratada, na Forma I, em peso/volume (g/100 mL) é de aproximadamente 0,60%.

10. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que a concentração do agente umectante, em peso/volume (g/100 mL) é de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,05%.

5 11. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que a concentração do agente umectante, em peso/volume (g/100 mL) é de aproximadamente 0,02% a aproximadamente 0,05%.

12. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que a concentração da goma de hidrocolóide, em peso/volume (g/100 mL) é de aproximadamente 0,23% a aproximadamente 0,45%.

10 13. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que a concentração da goma de hidrocolóide, em peso/volume (g/100 mL) é de aproximadamente 0,35% a aproximadamente 0,45%.

14. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que a goma de hidrocolóide é a goma xantana.

15 15. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que a concentração de hidroxietilcelulose, em peso/volume (g/100 mL) é de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 0,4%.

16. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que a concentração de hidroxietilcelulose, em peso/volume
20 (g/100 mL) é de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 0,3%.

17. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que o xilitol, o sorbitol ou a solução de sorbitol, ou a solução de maltitol estão, em peso/volume (g/100 mL), de 0% a aproximadamente 20%.

18. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que o xilitol, o sorbitol ou a solução de sorbitol, ou a solução de maltitol estão, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 10% a aproximadamente 20%.

19. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que o xilitol, o sorbitol ou a solução de sorbitol, ou a solução de maltitol estão, em peso/volume (g/100 mL), em aproximadamente 10%.

20. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que a sacarose ou a sacarose invertida está, em peso/volume

(g/100 mL), de aproximadamente 10% a aproximadamente 40%.

21. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que a sacarose ou a sacarose invertida está, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 10% a aproximadamente 20%.

5 22. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que a sacarose ou a sacarose invertida está, em peso/volume (g/100 mL), em aproximadamente 20%.

23. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que o sistema adoçante compreende o xilitol e a sacarose.

10 24. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que o sistema adoçante compreende o xilitol e a sacarose, e a proporção entre as quantidades de sacarose: xilitol é de aproximadamente 2:1.

15 25. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que o sistema adoçante compreende, em peso/volume (g/100 mL), de 0% a aproximadamente 20% de xilitol, e de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% de sacarose.

20 26. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que o sistema adoçante compreende, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% de xilitol, e de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% de sacarose.

25 27. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que o sistema adoçante compreende, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 20% de sacarose e de aproximadamente 10% de xilitol.

28. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que a proporção entre as quantidades (sacarose ou sacarose invertida): (xilitol, sorbitol ou uma solução de sorbitol, ou uma solução de maltitol) é de aproximadamente 1:1 a 2:1.

30 29. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que a proporção entre as quantidades (sacarose ou sacarose invertida): (xilitol, sorbitol ou uma solução de sorbitol, ou uma solução de

maltitol) é de aproximadamente 1:1.

30. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que a proporção entre as quantidades (sacarose ou sacarose invertida): (xilitol, sorbitol ou uma solução de sorbitol, ou uma solução de maltitol) é de aproximadamente 2:1.

31. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que o propilparabeno, propilparabeno de sódio, ou propilparabeno de potássio estão, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 0,014% a aproximadamente 0,048%.

32. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que o propilparabeno, propilparabeno de sódio, ou propilparabeno de potássio estão, em peso/volume (g/100 mL), de 0,027% a aproximadamente 0,040%.

33. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que o butilparabeno, ou o butilparabeno de sódio estão, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 0,0008% a aproximadamente 0,0240%.

34. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que o butilparabeno, ou o butilparabeno de sódio estão, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 0,014% a aproximadamente 0,020%.

35. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que o edeato dissódico está, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 0,10% a aproximadamente 0,18%.

36. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que o edeato dissódico está, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 0,12% a aproximadamente 0,18%.

37. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que o sistema conservante compreende propilparabeno, butilparabeno e edeato dissódico.

38. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que o ácido benzóico ou o benzoato de sódio estão, em pe-

so/volume (g/100 mL), de aproximadamente 0,10% a aproximadamente 0,20%.

39. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que o ácido benzóico ou o benzoato de sódio estão, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 0,12% a aproximadamente 0,18%.

40. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que o ácido sórbico ou o sorbato de potássio estão, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 0,10% a aproximadamente 0,22%.

41. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que o ácido sórbico ou o sorbato de potássio estão, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 0,12% a aproximadamente 0,20%.

42. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que o álcool benzílico está, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 1,00%.

43. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que o álcool benzílico está, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 0,24% a aproximadamente 0,50%.

44. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que o tamponamento utiliza um sistema tampão compreendendo, em peso/volume (g/100 mL):

- de aproximadamente 0,06% a aproximadamente 1,05% de fosfato de sódio monobásico ou uma quantidade equivalente correspondente de um fosfato de sódio monobásico hidratado, ou de aproximadamente 0,069% a aproximadamente 1,190% de fosfato de potássio monobásico; e

- de aproximadamente 0,32% a aproximadamente 2,69% de fosfato de sódio dibásico ou uma quantidade equivalente correspondente de um fosfato de sódio dibásico hidratado, ou de aproximadamente 0,39% a aproximadamente 3,30% de fosfato de potássio dibásico ou uma quantidade equivalente correspondente de um fosfato de potássio dibásico hidratado.

45. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que o tamponamento utiliza um sistema tampão compreendendo, em peso/volume (g/100 mL),

5 - de aproximadamente 0,22% a aproximadamente 0,87% de fosfato de sódio monobásico ou uma quantidade equivalente correspondente de um fosfato de sódio monobásico hidratado, ou de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 0,99% de fosfato de potássio monobásico; e

10 - de aproximadamente 0,32% a aproximadamente 1,15% de fosfato de sódio dibásico ou uma quantidade equivalente correspondente de um fosfato de sódio dibásico hidratado, ou de aproximadamente 0,39% a aproximadamente 1,41% de fosfato de potássio dibásico ou uma quantidade equivalente correspondente de um fosfato de potássio dibásico hidratado.

15 46. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que o tamponamento utiliza um sistema tampão compreendendo, em peso/volume (g/100 mL),

20 - de aproximadamente 0,65% a aproximadamente 0,87% de fosfato de sódio monobásico ou uma quantidade equivalente correspondente de um fosfato de sódio monobásico hidratado, ou de aproximadamente 0,74% a aproximadamente 0,99% de fosfato de potássio monobásico; e

25 - de aproximadamente 0,32% a aproximadamente 0,67% de fosfato de sódio dibásico ou uma quantidade equivalente correspondente de um fosfato de sódio dibásico hidratado, ou de aproximadamente 0,39% a aproximadamente 0,82% de fosfato de potássio dibásico ou uma quantidade equivalente correspondente de um fosfato de potássio dibásico hidratado.

30 47. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que o tamponamento utiliza um sistema tampão compreendendo, em peso/volume (g/100 mL),

 - de aproximadamente 0,06% a aproximadamente 1,05% de fosfato de sódio monobásico ou uma quantidade equivalente correspondente de um fosfato de sódio monobásico hidratado; e

 - de aproximadamente 0,32% a aproximadamente 2,69% de fosfato de sódio dibásico ou uma quantidade equivalente correspondente de um

fosfato de sódio dibásico hidratado.

48. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que o tamponamento utiliza um sistema tampão compreendendo, em peso/volume (g/100 mL),

5 - de aproximadamente 0,22% a aproximadamente 0,87% de fosfato de sódio monobásico ou uma quantidade equivalente correspondente de um fosfato de sódio monobásico hidratado; e

 - de aproximadamente 0,32% a aproximadamente 1,15% de fosfato de sódio dibásico ou uma quantidade equivalente correspondente de um
10 fosfato de sódio dibásico hidratado.

49. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que o tamponamento utiliza um sistema tampão compreendendo, em peso/volume (g/100 mL),

 - de aproximadamente 0,65% a aproximadamente 0,87% de fosfato de sódio monobásico ou uma quantidade equivalente correspondente de
15 um fosfato de sódio monobásico hidratado; e

 - de aproximadamente 0,32% a aproximadamente 0,67% de fosfato de sódio dibásico ou uma quantidade equivalente correspondente de um
fosfato de sódio dibásico hidratado.

20 50. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que o tamponamento utiliza um sistema tampão compreendendo, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 0,07% a aproximadamente 1,20% de fosfato de sódio monobásico monoidratado, e de aproximadamente 0,60% a aproximadamente 5,08% de fosfato de sódio dibásico
25 heptaidratado.

 51. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que o tamponamento utiliza um sistema tampão compreendendo, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 0,26% a aproximadamente 1,00% de fosfato de sódio monobásico monoidratado, e de aproximadamente 0,60% a aproximadamente 2,17% de fosfato de sódio dibásico
30 heptaidratado.

52. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que o tamponamento utiliza um sistema tampão compreendendo, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 0,26% a aproximadamente 1,00% de fosfato de sódio monobásico monoidratado, e de aproximadamente 0,60% a aproximadamente 2,17% de fosfato de sódio dibásico heptaidratado.

cação 7, em que o tamponamento utiliza um sistema tampão compreendendo, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 0,75% a aproximadamente 1,00% de fosfato de sódio monobásico monoidratado, e de aproximadamente 0,60% a aproximadamente 1,25% de fosfato de sódio dibásico heptaidratado.

53. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que o agente umectante é não-iônico.

54. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que o agente umectante é o Poloxâmero 407 ou o Poloxâmero 188.

55. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, em que o agente umectante é o Poloxâmero 407.

56. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, opcionalmente também compreendendo, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3,0% de celulose microcristalina.

57. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, opcionalmente também compreendendo, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 1,0% a aproximadamente 2,0% de celulose microcristalina.

58. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, opcionalmente também compreendendo, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 1,5% a aproximadamente 2,0% de celulose microcristalina.

59. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, opcionalmente também compreendendo, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,20% de sacarina.

60. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, opcionalmente também compreendendo, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 0,012% a aproximadamente 0,130% de sacarina.

61. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, opcionalmente também compreendendo, em peso/volume (g/100

mL), de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,10% de sacarina.

- 5 62. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, opcionalmente também compreendendo, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,00% de acessulfame de potássio ou sucralose.

63. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, opcionalmente também compreendendo, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,50% de acessulfame de potássio ou sucralose.

- 10 64. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, opcionalmente também compreendendo, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,10% de acessulfame de potássio ou sucralose.

- 15 65. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, opcionalmente também compreendendo, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15,0% de propileno glicol.

- 20 66. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, opcionalmente também compreendendo, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 1,0% a aproximadamente 10,0% de propileno glicol.

- 25 67. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, opcionalmente também compreendendo, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 2,5% a aproximadamente 5,0% de propileno glicol.

68. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, opcionalmente também compreendendo, em peso/volume (g/100 mL), de 0% a aproximadamente 4% de polietileno glicol 200, polietileno glicol 300 ou polietileno glicol 400.

- 30 69. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, opcionalmente também compreendendo, em peso/volume (g/100 mL), de 0% a aproximadamente 2% de polietileno glicol 200, polietileno glicol

300 ou polietileno glicol 400.

70. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, opcionalmente também compreendendo, em peso/volume (g/100 mL), de 0% a aproximadamente 1% de polietileno glicol 200, polietileno glicol 300 ou polietileno glicol 400.

71. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, opcionalmente também compreendendo, em peso/volume (g/100 mL), de 0% a aproximadamente 0,50% de um agente opacificante.

72. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, opcionalmente também compreendendo, em peso/volume (g/100 mL), de 0% a aproximadamente 0,10% de um agente opacificante.

73. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, opcionalmente também compreendendo, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,10% de um agente opacificante.

74. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 71, em que o agente opacificante é o dióxido de titânio.

75. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 72, em que o agente opacificante é o dióxido de titânio.

76. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 73, em que o agente opacificante é o dióxido de titânio.

77. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, opcionalmente também compreendendo, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 0,20% a aproximadamente 0,70% de um agente aromatizante.

78. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, opcionalmente também compreendendo, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 0,30% a aproximadamente 0,45% de um agente aromatizante.

79. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, opcionalmente também compreendendo, em peso/volume (g/100 mL), de aproximadamente 0,40% a aproximadamente 0,45% de um agente

aromatizante.

80. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 79, em que o agente aromatizante é o sabor artificial de sorvete de framboesa ou o sabor artificial de sorvete de laranja.

5 81. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 80, em que o agente aromatizante é o sabor artificial de sorvete de framboesa ou o sabor artificial de sorvete de laranja.

10 82. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 80, em que o agente aromatizante é o sabor artificial de sorvete de framboesa ou o sabor artificial de sorvete de laranja.

15 83. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, compreendendo em peso/volume (g/100 mL) aproximadamente 0,60% de fexofenadina zwitteriônica diidratada na Forma I, aproximadamente 2,5% de propileno glicol, aproximadamente 0,15% de edeato dissódico, aproximadamente 0,034% de propilparabeno, aproximadamente 0,017% de butilparabeno, aproximadamente 0,35% de goma xantana, aproximadamente 0,05% de Poloxâmero 407, aproximadamente 1,25% de fosfato de sódio dibásico heptaidratado, aproximadamente 0,75% de fosfato de sódio monobásico monoidratado, aproximadamente 20% de sacarose, e de aproximadamente 10% de xilitol.

 84. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 83, opcionalmente também compreendendo, em peso/volume (g/100 mL), aproximadamente 0,1% de dióxido de titânio.

25 85. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 84, opcionalmente também compreendendo, em peso/volume (g/100 mL), aproximadamente 0,4% de sabor de sorvete de framboesa.

30 86. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, compreendendo em peso/volume (g/100 mL) aproximadamente 0,60% de fexofenadina zwitteriônica diidratada na Forma I, aproximadamente 2,5% de propileno glicol, aproximadamente 0,15% de edeato dissódico, aproximadamente 0,034% de propilparabeno, aproximadamente 0,017% de butilparabeno, aproximadamente 0,35% de goma xantana, aproximadamen-

te 0,05% de Poloxâmero 407, aproximadamente 1,25% de fosfato de sódio dibásico heptaidratado, aproximadamente 0,75% de fosfato de sódio monobásico monoidratado, aproximadamente 10% de sacarose, e de aproximadamente 10% de xilitol.

- 5 87. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 86, opcionalmente também compreendendo, em peso/volume (g/100 mL), aproximadamente 0,1% de dióxido de titânio.

88. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 87, opcionalmente também compreendendo, em peso/volume (g/100
10 mL), aproximadamente 0,4% de sabor de sorvete de framboesa.

89. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 7, compreendendo em peso/volume (g/100 mL) aproximadamente 0,60% de fexofenadina zwitteriônica diidratada na Forma I, aproximadamente 2,5% de propileno glicol, aproximadamente 0,15% de edeato dissódico,
15 aproximadamente 0,034% de propilparabeno, aproximadamente 0,017% de butilparabeno, aproximadamente 0,35% de goma xantana, aproximadamente 0,05% de Poloxâmero 407, aproximadamente 1,25% de fosfato de sódio dibásico heptaidratado, aproximadamente 0,75% de fosfato de sódio monobásico monoidratado, aproximadamente 20% de sacarose, e aproximada-
20 mente 10% de solução de sorbitol.

90. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 89, também compreendendo, em peso/volume (g/100 mL), aproximadamente 0,1% de dióxido de titânio.

91. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 90, opcionalmente também compreendendo, em peso/volume (g/100
25 mL), aproximadamente 0,4% de sabor de sorvete de framboesa.

92. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 1, compreendendo em peso/volume (g/100 mL) aproximadamente 0,60% de fexofenadina zwitteriônica diidratada na Forma I, aproximadamente 2,5% de propileno glicol, aproximadamente 0,042% de propilparabeno,
30 aproximadamente 0,021% de butilparabeno, aproximadamente 0,35% de goma xantana, aproximadamente 0,05% de Poloxâmero 407, aproximada-

mente 1,25% de fosfato de sódio dibásico heptaidratado, aproximadamente 0,75% de fosfato de sódio monobásico monoidratado, aproximadamente 10% de sacarose, e aproximadamente 10% de xilitol.

93. Suspensão farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 1, compreendendo em peso/volume (g/100 mL) aproximadamente 0,60% de fexofenadina zwitteriônica diidratada na Forma I, aproximadamente 2,5% de propileno glicol, aproximadamente 0,042% de propilparabeno, aproximadamente 0,021% de butilparabeno, aproximadamente 0,35% de goma xantana, aproximadamente 0,05% de Poloxâmero 407, aproximadamente 1,25% de fosfato de sódio dibásico heptaidratado, aproximadamente 0,75% de fosfato de sódio monobásico monoidratado, aproximadamente 20% de sacarose, e aproximadamente 10% de xilitol.

Experimento de SSNMR da Etapa de Produção; adição de Fexofenadina HCl durante o Processo de Produção.

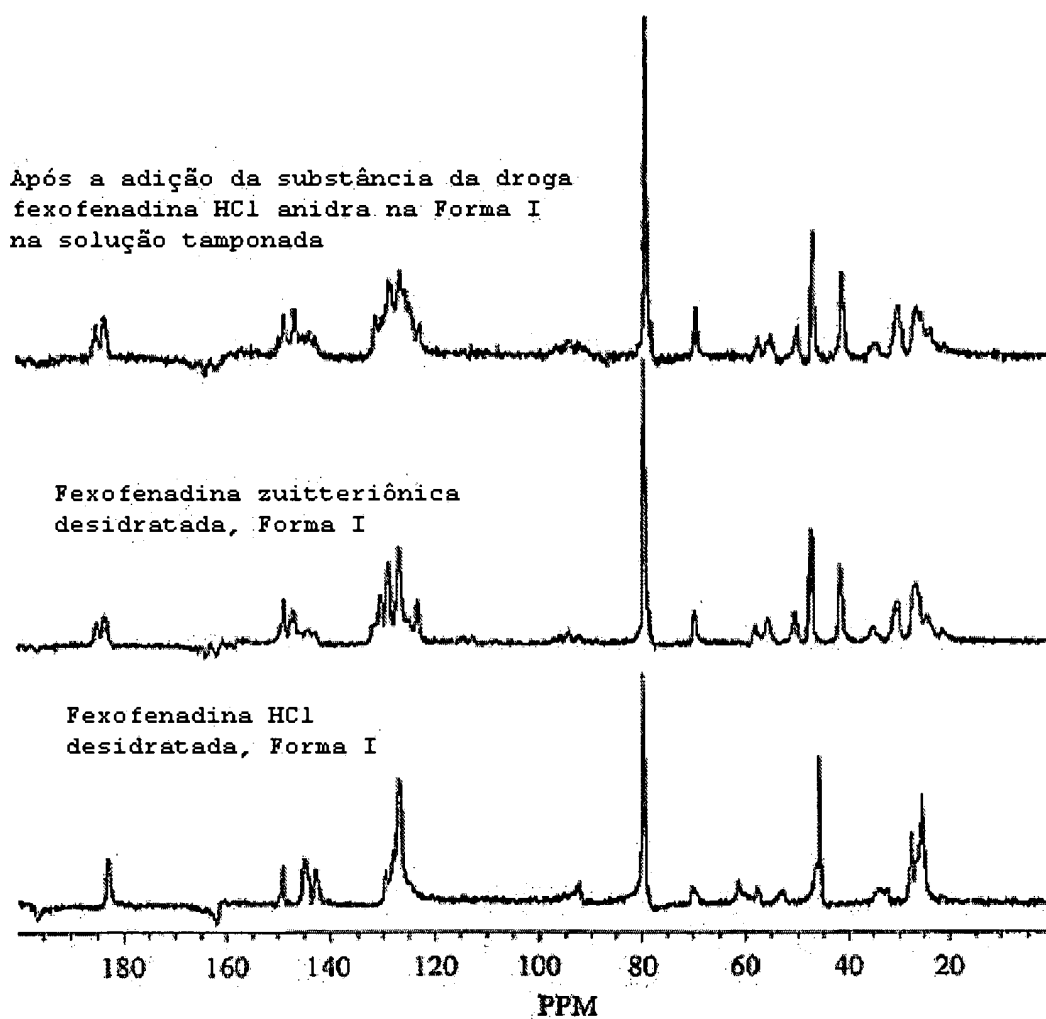


Fig.1

Experimento de XRPD da Etapa de Produção; adição de Fexofenadina HCl durante o Processo de Produção.

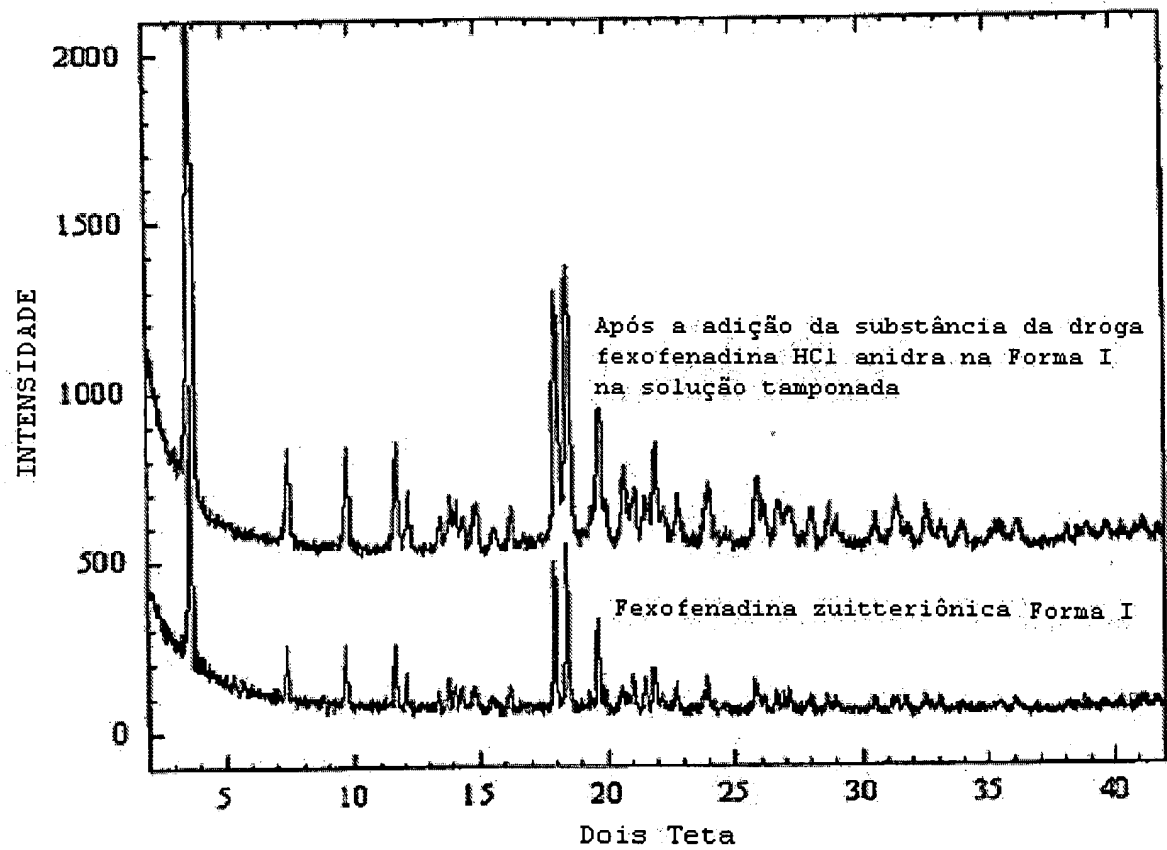


Fig.2

Espectro de FTIR do Hidrocloreto de Fexofenadina Anidra, Forma I

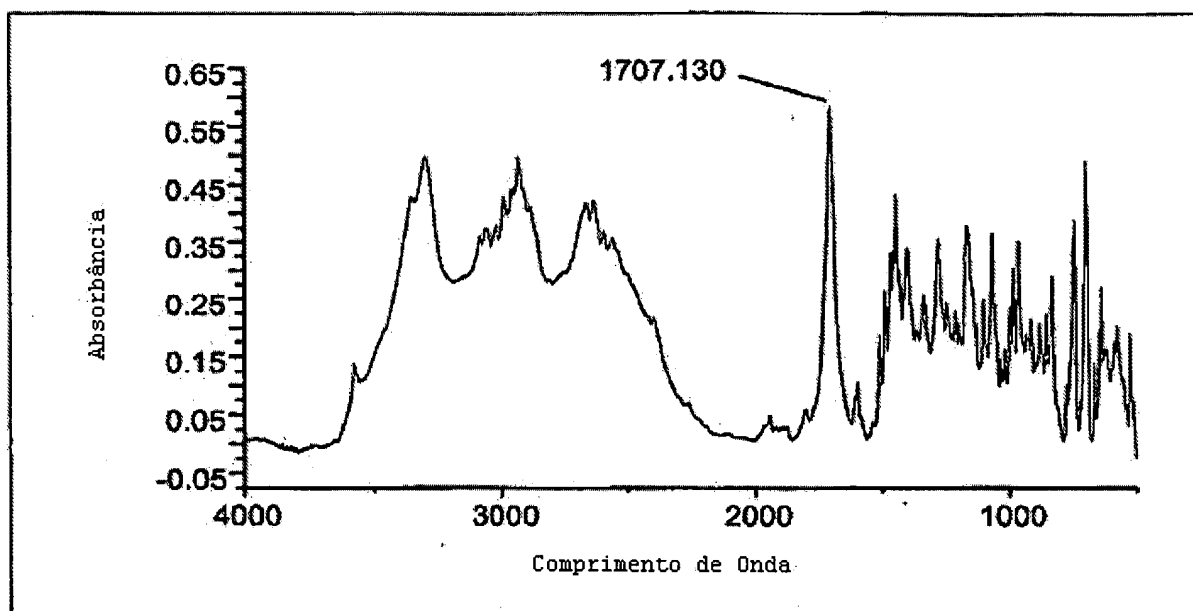


Fig.3

Espectro de FTIR do Hidrocloreto de Fexofenadina Diidratada, Forma I

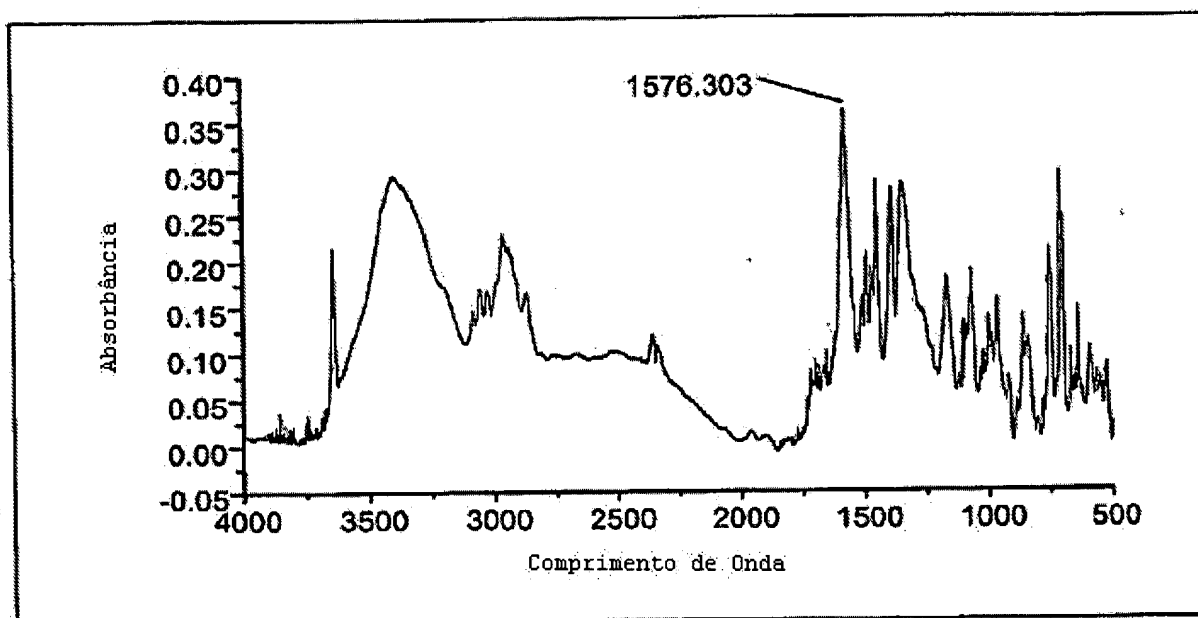


Fig.4

ROG 19895-3

RESUMO

Patente de Invenção: "**FORMULAÇÃO DE UMA SUSPENSÃO DE FEXO-FENADINA**".

A presente invenção refere-se a uma suspensão farmacêutica
5 aquosa de fexofenadina zwitteriônica diidratada, na Forma I.