

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

| | |
|--|--|
| (22) Data de pedido: 2007.07.11 | (73) Titular(es): WYETH LLC |
| (30) Prioridade(s): 2006.07.14 US 487120 | 235 EAST 42ND STREET NEW YORK, NY 10017-5755 US |
| (43) Data de publicação do pedido: 2009.04.01 | (72) Inventor(es): |
| (45) Data e BPI da concessão: 2015.04.01 127/2015 | WILLIAM BUBNIS US STEPHANIE SHIELD US GAYLE P. HOSKOVEC US |
| | (74) Mandatário: MARIA TERESA DELGADO AVENIDA DA LIBERDADE, Nº 69, 3º D 1250-140 LISBOA PT |

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES LÍQUIDAS DE FENILEFRINA COM MAIOR ESTABILIDADE**

(57) Resumo:

É FORNECIDA UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA LÍQUIDA, ORAL. A COMPOSIÇÃO COMPREENDE FENILEFRINA E POLIETILENOGLICOL SUBSTANCIALMENTE ISENTO DE ALDEÍDO. A COMPOSIÇÃO TEM UMA ESTABILIDADE DE FENILEFRINA COMPATÍVEL COM A ESTABILIDADE NECESSÁRIA PARA AS PREPARAÇÕES COMERCIAIS. OPCIONALMENTE, A COMPOSIÇÃO PODE COMPREENDER UM OU MAIS AGENTES ATIVOS ADICIONAIS.

RESUMO**"COMPOSIÇÕES LÍQUIDAS DE FENILEFRINA COM MAIOR ESTABILIDADE"**

É fornecida uma composição farmacêutica líquida, oral. A composição compreende fenilefrina e polietilenoglicol substancialmente isento de aldeído. A composição tem uma estabilidade de fenilefrina compatível com a estabilidade necessária para as preparações comerciais. Opcionalmente, a composição pode compreender um ou mais agentes ativos adicionais.

DESCRIÇÃO

"COMPOSIÇÕES LÍQUIDAS DE FENILEFRINA COM MAIOR ESTABILIDADE"

É fornecida uma composição farmacêutica líquida, oral, que compreende fenilefrina. A composição é particularmente bem adequada para o alívio da constipação, tosse, gripe, febre, dor de cabeça, dor, dor de corpo, enxaqueca e sintomas de alergia.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

As composições farmacêuticas administradas por via oral são fornecidas aos pacientes em muitas formas farmacêuticas, incluindo formas sólidas, tais como cápsulas, comprimidos, e formas líquidas, tais como soluções e suspensões. Para muitos pacientes, incluindo crianças jovens, idosos e pessoas incapacitadas, é preferível uma forma farmacêutica líquida por causa da facilidade com que pode ser engolida.

Muitas preparações líquidas disponíveis comercialmente ao balcão para a constipação, tosse, gripe, febre e/ou alergia contêm pseudoefedrina como um agente ativo. Embora tais preparações tenham sido úteis, o uso indevido de tais produtos como matéria-prima para a síntese de substâncias ilícitas levou ao desejo de encontrar alternativas que não são adequadas para tal síntese ilícita. A fenilefrina é uma potencial substância ativa alternativa. Contudo, a fenilefrina é suscetível a degradação. A degradação é tipicamente facilitada em composições de excipientes do tipo normalmente utilizado para a pseudoefedrina.

Consequentemente, seria desejável ter uma forma farmacêutica líquida, palatável, que compreende a fenilefrina com propensão reduzida para a degradação de fenilefrina.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

O medicamento aqui descrito é uma composição farmacêutica líquida, oral, que contém fenilefrina e polietilenoglicol substancialmente isento de aldeído.

A composição pode ainda compreender um ou mais segundos agentes ativos selecionados de entre analgésicos, descongestionantes, expetorantes, antitússicos, antipiréticos, agentes anti-inflamatórios e anti-histamínicos.

A composição pode ser uma solução ou uma suspensão. As formas de realização de suspensão podem ainda compreender agentes de modificação de viscosidade. Em algumas formas de realização, a composição pode ser enchida em cápsulas.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

FIGURA 1

A figura 1 é um gráfico que mostra a degradação de fenilefrina numa composição de polietilenoglicol em função da concentração total de aldeído no polietilenoglicol.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A invenção proporciona uma composição farmacêutica líquida, oral, que compreende:

- (a) fenilefrina ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma; e
- (b) polietilenoglicol substancialmente isento de aldeído, em que o polietilenoglicol substancialmente isento de aldeído tem um teor total de aldeído inferior a 10 ppm e mantém o referido nível de teor de aldeído por pelo menos seis meses; em que a composição é tamponada para manter o pH abaixo de 5,4.

A composição é palatável e tem uma estabilidade melhorada de fenilefrina. A composição da invenção pode ser uma solução ou uma suspensão ou, alternativamente, enchida em cápsulas. Em formas de realização de solução e suspensão, a composição compreende fenilefrina, um

edulcorante artificial, e polietilenoglicol substancialmente isento de aldeído. Opcionalmente, a composição pode compreender um ou mais outros agentes ativos.

Os requerentes acreditam, sem desejar estar limitado pela teoria, que a degradação de fenilefrina é facilitada pela presença de aldeídos e açúcares redutores (veja-se o pedido provisório copendente 60/774 634 dos requerentes). Os requerentes fizeram a descoberta de que muitos polietilenoglicóis de "elevada pureza" (por exemplo, "PEG"), têm uma quantidade significativa de impureza de aldeído (por exemplo, impurezas e/ou componentes de degradação que contêm uma funcionalidade aldeído) após receção de fornecedores comerciais. É desconhecido se isto é um artefacto do processo de produção, o resultado da oxidação das matérias-primas ou o resultado de uma outra causa. Os requerentes descobriram ainda que, se este PEG com um teor significativo de aldeído é utilizado numa composição de fenilefrina, a degradação da fenilefrina é facilitada dando origem a um produto de estabilidade duvidosa, se não inadequada, para um produto comercial.

Do mesmo modo os requerentes descobriram que a estabilidade da fenilefrina compatível com os requisitos do produto comercial pode ser obtida através da utilização de polietilenoglicol substancialmente isento de aldeído. Tal como é aqui usado "polietilenoglicol substancialmente isento de aldeído" (ou seja, "SAF-PEG") significa um polietilenoglicol com um teor total de aldeído inferior a 20 ppm, e de preferência de teor total de aldeído inferior a 10 ppm, e que o polietilenoglicol pode manter um teor total de aldeído abaixo de 20 ppm e de preferência abaixo de 10 ppm durante pelo menos seis meses e preferivelmente durante pelo menos um ano.

O teor total de aldeído no SAF-PEG pode ser medido utilizando um método de HPLC que proporciona a

identificação e quantificação de cada componente que alberga uma funcionalidade aldeído. O teor total de aldeído é a soma dos componentes individuais de aldeído. Note-se que a definição de SAF-PEG refere-se à composição do polietilenoglicol como uma entidade única, antes de usar o SAF-PEG para formar as composições da presente invenção (por exemplo, é uma especificação do polietilenoglicol e não da composição final). A estabilidade do SAF-PEG para manter os níveis de aldeído designados ao longo do tempo pode ser determinada mantendo alíquotas de SAF-PEG em recipientes fechados, de preferência, com um contacto mínimo de luz, e repetindo o teste de HPLC para a concentração total de aldeído nas alíquotas, após uma quantidade de tempo predeterminada.

O SAF-PEG pode ser obtido comercialmente a partir de Sasol Germany GmbH, Werk Marl, Paul-Baumann-Str., Alemanha. Alternativamente, o SAF-PEG pode ser obtido por purificação do PEG comercial com níveis mais elevados de aldeído, por exemplo, remoção de aldeídos ou redução do teor de aldeído para os parâmetros especificados.

De preferência, a fenilefrina está na forma de sal. As formas de sal adequadas incluem, mas não estão limitadas a, sais de cloridrato de fenilefrina (HCl), bromidrato (HBr), bitartarato e tanato. A fenilefrina pode ser utilizada numa quantidade de cerca de 0,001 % p/v até cerca de 10 % p/v.

De preferência, a fenilefrina é usada numa quantidade de cerca de 0,005 % p/v até cerca de 2,5 % p/v. Neste caso, % p/v significa uma percentagem determinada pela fórmula que se segue:

$$(1) \text{ \% p/v} = \frac{\text{Peso do componente (em gramas)}}{\text{Volume da composição (em mililitros)}} \times 100$$

Assim, por exemplo, 1 % p/v de fenilefrina significa

1 grama de fenilefrina em 100 ml da composição líquida, oral.

Pode ser fornecido um edulcorante artificial para melhorar a palatabilidade. É preferido um edulcorante artificial para a utilização como edulcorante do que a utilização de adoçantes de açúcar convencionais, uma vez que os inventores acreditam, sem ficar preso à teoria, que os açúcares convencionais podem contribuir para a degradação da fenilefrina em composições de base aquosa. Os edulcorantes artificiais adequados, incluem, mas não estão limitados a, sucralose, sais de sacarina, ciclamatos, acesulfame K, adoçantes com base em dipéptido, aspartame e misturas dos mesmos. A sucralose, que é um edulcorante de alta intensidade, é particularmente adequada para utilização na composição. A sucralose pode ser utilizada, por exemplo, numa quantidade de cerca de 0,01 % p/v até cerca de 0,4 % p/v. A quantidade apropriada de edulcorante artificial depende das propriedades e intensidade de doçura do edulcorante artificial e das propriedades organoléticas alvo da composição. Um perito na tecnologia está familiarizado com as características de edulcorantes e com os métodos para determinar a quantidade de edulcorante a ser utilizada.

Opcionalmente, a glicerina e o sorbitol podem ser usados em formas de realização de solução e suspensão da composição. Tal como muitos produtos comerciais convencionais para a constipação, numa forma de realização, a composição pode compreender mais sorbitol do que glicerina. Alternativamente, numa forma de realização, a composição contém mais glicerina do que sorbitol. Os inventores acreditam, sem querer ficar preso à teoria, que quantidades reduzidas de sorbitol facilitam a estabilidade da fenilefrina. A composição pode conter até 45 % p/v de glicerina e até cerca de 50 % p/v de sorbitol. Em formas de realização exemplares com quantidades reduzidas de

sorbitol, a composição pode conter cerca de 18 % a cerca de 30 % p/v de glicerina e cerca de 3 % a cerca de 10 % p/v de sorbitol. Aqui, as quantidades de sorbitol e glicerina são as quantidades de preparações comerciais padrão de sorbitol e glicerina. O sorbitol comercial (tal como obtido a partir de SPI Polyols, 321 Cherry Lane New Castle, Delaware 19720, ou de Roquette Frères 62080 Lestrew, França, por exemplo) é uma composição de base aquosa que é 70 % de sorbitol. A glicerina comercial (tal como obtida a partir de Dow Chemical Co., 2030 Dow Center, Midland, MI 48674, ou de Lyondell, 1221 McKinney St., Houston, TX 77253, por exemplo) é 96 % de glicerina. Um perito na tecnologia está familiarizado com estas preparações comerciais e com os métodos para ajustar as quantidades caso seja utilizada uma preparação diferente de glicerina (tal como, por exemplo, uma preparação de 99 % de glicerina) ou uma preparação diferente de sorbitol.

A composição pode conter um ou mais ativos farmacêuticos adicionais (também referidos como "ativo(s)", "agente(s) ativo(s)", "agente(s) terapêutico(s)", "fármaco(s)"). Aqui, a referência a "primeiro ativo farmacêutico" significa fenilefrina e a referência a "segundo ativo farmacêutico" significa qualquer outro ativo exceto a fenilefrina. Para além disso, o termo segundo ativo farmacêutico pode referir-se a uma espécie única de ativo ou a uma pluralidade de espécies de ativos exceto a fenilefrina (por exemplo, o número total de ativos nas composições pode ser maior do que 2). Para formas de realização da composição que são soluções qualquer ativo adicional deve ser solúvel em água. Um ativo farmacêutico solúvel em água significa um ativo farmacêutico indicado como sendo solúvel em água pelo Merck Index. Os ativos adicionais em formas de realização de suspensão podem ser solúveis em água, ligeiramente solúveis em água, ou insolúveis num meio

aguoso.

Os segundos agentes ativos ou adicionais adequados incluem analgésicos, descongestionantes, expetorantes, antitússicos, antipiréticos, agentes anti-inflamatórios, e anti-histamínicos.

Os anti-histamínicos úteis na prática da presente invenção (em conjunto com a sua forma de sal preferida) incluem, mas não estão limitados a, clorfeniramina (maleato), bromfeniramina (maleato); dexclorfeniramina (maleato), dexbromfeniramina (maleato), triprolidina (HCl), difenidramina (HCl, citrato), doxilamina (succinato), tripelenamina (HCl), ciproheptatina (HCl), clorciclizina (HCl), bromodifenhidramina (HCl), fenindamina (tartarato), pirilamina (maleato, tanato), azatadina (maleato); acrivastina, astemizol, azelastina, cetirizina, ebastina, fexofenadina, cetotifeno, carbinoxamina (maleato), desloratadina, loratadina, maleato de feniramina, tonzilamina (HCl), mizolastina e terfenadina.

Os antitússicos úteis na prática da presente invenção (em conjunto com a sua forma de sal preferida) incluem, mas não estão limitados a, clofedianol, caramifeno (ediilato), dextrometorfano (HBr), difenidramina (citrato, HCl), codeína (fosfato, sulfato) e hidrocodona.

Os descongestionantes úteis na prática da presente invenção (em conjunto com a sua forma de sal preferida) incluem, mas não estão limitados a, pseudoefedrina (HCl, sulfato), efedrina (HCl, sulfato), fenilefrina (bitartarato, tanato, HBr, HCl) e fenilpropenolamina (HCl).

Os expetorantes que podem ser utilizados na prática da presente invenção (em conjunto com a sua forma de sal preferida) incluem, mas não estão limitados a, hidrato de terpina, guaifenesina (glicerol, guaiacolato), potássio (iodeto, citrato) e guaicolsulfonato de potássio.

Os fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) que podem ser utilizados na prática da invenção incluem, mas não estão limitados a, derivados do ácido propiônico, tais como o ibuprofeno, o naproxeno, o cetoprofeno, o flurbiprofeno, o fenoprofeno, o suprofeno, o fluprofeno e o fenbufeno; derivados do ácido acético, tais como a tolmetina de sódio, o zomepirac, o sulindac e a indometacina; derivados do ácido fenâmico, tais como o ácido mefenâmico e o meclofenamato de sódio; derivados de ácido carboxílico bifenilo, tais como o diflunisal e o flufenisal e os oxicans tais como o piroxicam, o sudoxicam e o isoxicam.

Os inibidores de Cox 2 que podem ser utilizados na prática da invenção incluem, mas não estão limitados a, celecoxib, rofecoxib e valdecoxib.

Os analgésicos que podem ser utilizados na prática da invenção incluem, mas não estão limitados a, aspirina, acetominofeno, fenacetina e sais de salicilato.

Os exemplos de ativos farmacêuticos substancialmente insolúveis que podem ser suspensos no sistema de suspensão de formas de realização de suspensão incluem, mas não estão limitados a, nabumetona, glimepirida, diclofenac, piroxicam, e meloxicam.

Dos compostos farmacêuticos ativos descritos anteriormente que podem ser incluídos em adição a fenilefrina na composição, aqueles que são particularmente preferidos são apresentados em seguida juntamente com gamas preferidas para a sua inclusão na composição farmacêutica reivindicada.

A clorfeniramina pode ser utilizada na composição farmacêutica em quantidades entre cerca de 0,01 % p/v e cerca de 0,05 % p/v. De preferência, a clorfeniramina, quando utilizada na composição farmacêutica, está presente na quantidade de cerca de 0,01 % p/v até 0,03 % p/v.

O maleato de clorfeniramina pode ser utilizado na

composição farmacêutica, de preferência na quantidade de cerca de 0,01 % p/v até cerca de 0,03 % p/v.

O maleato de bromfeniramina pode ser utilizado na composição farmacêutica, de preferência na quantidade de cerca de 0,01 % p/v até cerca de 0,03 % p/v.

O dextrometorfano HBr pode ser utilizado na composição farmacêutica, de preferência na quantidade de cerca de 0,05 % p/v até cerca de 0,250 % p/v.

A guaifenesina pode ser utilizada na composição em quantidades de cerca de 0,4 % p/v até cerca de 6 % p/v e preferivelmente em quantidades de cerca de 2 % p/v até cerca de 4 % p/v.

O acetaminofeno pode ser usado na composição em quantidades de cerca de 0,2 % p/v até cerca de 10 % p/v e preferivelmente em quantidades de cerca de 0,5 % p/v até cerca de 3,2 % p/v.

O clofedianol pode ser utilizado na composição em quantidades de cerca de 0,1 % p/v até cerca de 1 % p/v e preferivelmente em quantidades de cerca de 0,25 % p/v até cerca de 0,5 % p/v.

A difenidramina pode ser utilizada na composição em quantidades de cerca de 0,2 % p/v até cerca de 2 % p/v e preferivelmente em quantidades de cerca de 0,5 % p/v até cerca de 1 % p/v.

A bromfeniramina pode ser utilizada na composição em quantidades de cerca de 0,016 % p/v até cerca de 0,16 % p/v e preferivelmente em quantidades de cerca de 0,02 % p/v até cerca de 0,08 % p/v.

A loratadina pode ser utilizada na composição em quantidades de cerca de 0,02 % p/v até cerca de 0,4 % p/v e preferivelmente em quantidades de cerca de 0,1 % p/v até cerca de 0,2 % p/v.

A aspirina pode ser utilizada na composição em quantidades de cerca de 0,8 % p/v até cerca de 13 % p/v e preferivelmente em quantidades de cerca de 3,2 % p/v até

cerca de 7,2 % p/v.

A doxilamina pode ser utilizada na composição em quantidades de cerca de 0,1 % p/v até cerca de 1 % p/v e preferivelmente em quantidades de cerca de 0,25 % p/v até cerca de 0,5 % p/v.

O acetaminofeno pode ser usado na composição em quantidades de cerca de 0,12 % p/v até cerca de 13 % p/v e preferivelmente em quantidades de cerca de 1,2 % p/v até cerca de 4 % p/v.

As quantidades de compostos farmacologicamente ativos incorporados são dosagens convencionais conhecidas dos peritos na tecnologia. Para além disso, para as composições farmacêuticas destinadas ao uso nos Estados Unidos, as quantidades de ativos farmacêuticos estão, de preferência, em conformidade com os regulamentos da FDA aplicáveis relativos à dosagem de tais compostos.

Os compostos farmacologicamente ativos são, de preferência, mas não se limitando a, um grau de compêndio, tal como, por exemplo, grau NF (Formulário Nacional) ou USP (Farmacopeia dos Estados Unidos).

Os excipientes conhecidos dos peritos na tecnologia podem ser úteis na prática da presente invenção. Tais excipientes podem incluir, mas não estão limitados a, por exemplo, humidificantes tais como a glicerina, edulcorantes, agentes antiespuma, tampões, eletrólitos, conservantes tais como o benzoato de sódio e o edetato dissódico, antioxidantes, agentes de mascaramento de sabor e diversos agentes aromatizantes e corantes. Opcionalmente, algumas formas de realização podem incluir agentes de modificação de viscosidade tais como, por exemplo, a glicerina, a goma xantana e/ou a povidona; e/ou densificadores, tais como, por exemplo, o sorbitol ou a glicerina.

Os exemplos de agentes aromatizantes adequados incluem, mas não estão limitados a, aromas naturais e

artificiais, tais como hortelã (ou seja, hortelã-pimenta, etc.), mentol, chocolate, chocolate artificial, pastilha elástica, tanto de sabores de fruta artificial como natural (ou seja, cereja, uva, laranja, morango, etc.) e combinações de dois ou mais dos mesmos. É preferível evitar os agentes aromatizantes que têm grupos funcionais aldeído (por exemplo, é preferível o uso de aromatizantes, que não contêm aldeído). Os agentes aromatizantes são geralmente fornecidos como um componente menor da composição, em quantidades eficazes para proporcionar um sabor palatável às composições. Normalmente, os agentes aromatizantes estão presentes em quantidades na gama de cerca de 0 % p/v até cerca de 5 % p/v na composição.

Opcionalmente, pode ser utilizado na composição um antioxidante. O galato de propilo é o exemplo de um antioxidante que é adequado para utilização na composição.

Os conservantes úteis na presente invenção incluem, mas não estão limitados a, benzoato de sódio, sorbatos, tais como o sorbato de potássio, sais de edetato (também conhecidos como sais de ácido etilenodiaminotetracético ou EDTA, tal como edetato dissódico), cloreto de benzaldiónio e parabenos (tal como o metilo, o etilo, o propilo, e ésteres de ácido p-hidroxibenzóico butilo). Os conservantes listados anteriormente são exemplares, mas cada conservante deve ser avaliado numa base experimental, em cada formulação, para assegurar a compatibilidade e eficácia do conservante. Os métodos para avaliar a eficácia de conservantes em formulações farmacêuticas são conhecidos pelos peritos na tecnologia. O benzoato de sódio e o edetato dissódico são os ingredientes conservantes atualmente preferidos.

Os conservantes estão geralmente presentes em quantidades de até uma grama por 100 ml da composição farmacêutica. De preferência, os conservantes estão presentes em quantidades na gama de entre cerca de 0,01 %

p/v até cerca de 0,4 % p/v da composição. Normalmente, o conservante benzoato de sódio estaria presente, por exemplo, na gama de cerca de 0,1 % p/v até cerca de 0,2 % p/v da composição. O benzoato de sódio foi utilizado numa concentração de cerca de 0,1 % p/v numa forma de realização exemplar da composição.

O citrato de sódio é o exemplo de um agente de tamponamento que pode ser utilizado na composição. De preferência, o pH pode ser mantido no intervalo de cerca de pH 2 até cerca de pH 5.

Os agentes corantes também podem ser incorporados na composição farmacêutica para proporcionar uma cor atraente à composição. Os agentes corantes devem ser selecionados de forma a evitar incompatibilidades químicas com outros ingredientes na composição. Os agentes corantes adequados são bem conhecidos dos peritos na tecnologia.

Em algumas formas de realização, particularmente em formas de realização de suspensão, pode ser utilizado na composição farmacêutica um agente de modificação de superfície, tal como um agente tensioativo, para modificar a superfície dos componentes em suspensão. Acredita-se que dita modificação de superfície facilita a agregação diminuída irreversível das partículas suspensas. O agente tensioativo pode ser um agente tensioativo iónico ou não iónico ou misturas dos mesmos. Os agentes tensioativos exemplares incluem, mas não estão limitados a, polissorbatos (tweens) Spans™, togats, lecitina, copolímeros de bloco de polioxietileno - polioxipropileno e mono / di-glicéridos de cadeia média.

Normalmente, as formas de realização de suspensão vão ainda compreender um agente de modificação de viscosidade. Os agentes de modificação de viscosidade adequados incluem, mas não estão limitados a, quitosano, goma xantana, povidona, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), hidroxipropilcelulose (HPC), hidroxietilcelulose (HEC),

galactomananos tais como guar, konjac, goma de alfarroba e mamman, por exemplo, celulose microcristalina e combinações dos mesmos.

As gomas xantana adequadas para utilização na presente invenção são polissacáridos de elevado peso molecular, tais como a goma xantana produzida, por exemplo, por *Xanthomonas campestris*. A goma xantana é um artigo de comércio e está disponível, por exemplo, a partir de fabricantes, tais como: Rhodia, Inc. sob o nome de marca Rhodigel™ e da Kelco™, uma divisão da Merck. O Rhodigel™ 80 Pharm Grade é o exemplo de um produto comercial específico adequado para utilização na prática da invenção.

A celulose microcristalina está comercialmente disponível a partir de fornecedores tais como FMC (1735 Market Street, Filadelfia, PA 19103) sob o nome comercial de Avicel™.

A quantidade de agente de modificação de viscosidade utilizado depende da "espessura" desejada da composição e do tipo de agente de modificação de viscosidade utilizado. Podem ser empregues combinações de agente de modificação de viscosidade. Por exemplo, numa forma de realização exemplar, com uma viscosidade de cerca de 1500 até cerca de 4500 cps, pode ser usado até cerca de 1,0 % p/v de goma xantana com até cerca de 3,0 % p/v de celulose microcristalina como um agente de modificação de viscosidade.

É preferível evitar agentes de modificação de viscosidade com uma presença significativa de porções carregadas negativamente com propensão para ionizar a uma carga negativa, se a estrutura do agente de modificação de viscosidade é tal que a porção com carga negativa está prontamente disponível para a reação.

As suspensões são úteis para a preparação de composições que compreendem ativos que são

substancialmente insolúveis em água. Em formas de realização de suspensão a fenilefrina é dissolvida no meio aquoso. A composição pode conter um ou mais segundos agentes ativos dissolvidos no meio aquoso e/ou um ou mais segundos agentes ativos substancialmente insolúveis em água podem ser suspensos na composição. Para as formas de realização de suspensão, é preferível que ambos os ingredientes ativos substancialmente insolúveis suspensos e quaisquer ingredientes ativos solúveis dissolvidos no meio aquoso, sejam distribuídos de modo a formar uma distribuição praticamente homogénea de ingredientes ativos na composição farmacêutica.

Os exemplos de ativos farmacêuticos que são substancialmente insolúveis na composição aquosa e seriam esperados formar uma suspensão incluem, mas não estão limitados a, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, nabumetona, glimepirida, diclofenac, piroxicam e meloxicam. Para ativos farmacêuticos não especificadas nesta lista, um ativo farmacêutico substancialmente insolúvel na composição aquosa significa um ativo farmacêutico designado como relativamente insolúvel ou insolúvel em água pelo Merck Index.

Normalmente, as formas de solução e suspensão da composição são fornecidas a um paciente em necessidade de tratamento numa unidade de dosagem de 5 ml, embora outras unidades de dosagem possam ser do mesmo modo adequadas. A unidade de dosagem pode ser fornecida como uma única unidade de dosagem ou múltiplos da mesma, com base na idade, peso, e outros parâmetros de saúde determinados relevantes por um médico.

Em alternativa, a composição pode ser preparada como um líquido de enchimento para cápsulas. Numa forma de realização exemplar de enchimento líquido, a composição compreende SAF-PEG e fenilefrina. Opcionalmente, pode ser

incluído na composição, pelo menos, um segundo agente ativo. Numa forma de realização exemplar que compreende um segundo agente ativo, a composição compreende SAF-PEG, fenilefrina, ibuprofeno e uma solução alcalina aquosa, tal como por exemplo, hidróxido de potássio a 50 %. A composição pode ser depositada em cápsulas moles ou duras.

EXEMPLO 1

É proporcionada no quadro 1 uma composição exemplar que compreende o único primeiro ativo farmacêutico, a fenilefrina. Esta composição é representativa e uma das muitas composições que estão dentro do âmbito da invenção. A forma de realização exemplar é fornecida para fins ilustrativos.

QUADRO 1

| Ingrediente | Quantidade (gramas / 100 ml x 100) |
|--|--|
| HCl Fenilefrina | 0,1 % p/v |
| Glicerina (96 % USP) | 25 % p/v |
| Sorbitol (solução a 70 % USP) | 10 % p/v |
| Pó de sucralose micronizado (NF) | 0,2 % p/v |
| Polietilenoglicol substancialmente isento de aldeído (comercial, < 10 ppm) | 10,0 % p/v |
| Corante | 0,01 % p/v |
| Citrato de sódio / ácido cítrico | 0,95 % p/v |
| Benzoato de sódio | 0,1 % p/v |
| H ₂ O purificada USP | Quantidade suficiente para perfazer o volume final |

A composição do quadro 1 é preparada por mistura simples. Os ingredientes são misturados num recipiente equipado com um agitador mecânico (por exemplo, um

agitador Lightnin), o recipiente é calibrado e marcado para designar o volume final. Uma alíquota de água substancialmente menor do que o volume final alvo é colocada no recipiente e é adicionado o SAF-PEG e misturado com a água. A fenilefrina é adicionada à solução no recipiente com agitação. Os outros ingredientes são adicionados sequencialmente com agitação. Os corantes podem ser adicionados diretamente ou pré-misturados com uma pequena quantidade de água antes da adição ao recipiente principal. Depois de todos os outros ingredientes serem adicionados e misturados suficientemente para dissolver, é adicionada água para levar o volume total da composição para o volume final predeterminado e a agitação é continuada durante cerca de 10 minutos.

EXEMPLO 2

É fornecida no quadro 2 uma composição exemplar que compreende fenilefrina e um segundo ativo, o bromidrato de dextrometorfano. Esta composição é representativa e uma das muitas composições que estão dentro do âmbito da invenção. A forma de realização exemplar é fornecida para fins ilustrativos.

QUADRO 2

| Ingrediente | Quantidade (gramas / 100 ml + 100) |
|----------------------------------|------------------------------------|
| HCl Fenilefrina | 0,1 % p/v |
| Bromidrato de dextrometorfano | 0,02 % p/v |
| Glicerina (96 % USP) | 25 % p/v |
| Sorbitol (solução a 70 % USP) | 10 % p/v |
| Sucralose micronizada | 0,2 % p/v |
| Sabor artificial de fruta | 0,2 % p/v |
| Corante | < 0,1 % p/v |
| Citrato de sódio / ácido cítrico | 0,95 % p/v |

| | |
|--|--|
| Benzoato de sódio | 0,1 % p/v |
| Polietilenoglicol substancialmente isento de aldeído (comercial, < 10 ppm) | 10 % p/v |
| H ₂ O purificada | Quantidade suficiente para perfazer o volume final |

A composição do quadro 2 pode ser preparada utilizando o modo de preparação descrito no exemplo 1. Os agentes ativos, fenilefrina e dextrometorfano, são adicionados à solução de SAF-PEG em água antes da adição dos outros excipientes.

EXEMPLO 3

É fornecida no quadro 3 uma composição exemplar que compreende fenilefrina e os dois segundos agentes ativos, o dextrometorfano e a guaifenesina. Esta composição é representativa e uma das muitas composições que estão dentro do âmbito da invenção. A forma de realização exemplar é fornecida para fins ilustrativos.

QUADRO 3

| Ingrediente | Quantidade (gramas / 100 ml x 100) |
|----------------------------------|------------------------------------|
| HCl Fenilefrina | 0,1 % p/v |
| Bromidrato de dextrometorfano | 0,2 % p/v |
| Guaifenesina | 4 % p/v |
| Glicerina (96 % USP) | 25 % p/v |
| Sorbitol (solução a 70 % USP) | 10 % p/v |
| Pó de sucralose micronizado (NF) | 0,2 % p/v |
| Corante | 0,01 % p/v |
| Citrato de sódio / ácido cítrico | 0,95 % p/v |
| Benzoato de sódio | 0,1 % p/v |

| | |
|--|--|
| Polietilenoglicol substancialmente isento de aldeído (comercial, < 10 ppm) | 10 % p/v |
| H ₂ O purificada USP | Quantidade suficiente para perfazer o volume final |

A composição do quadro 3 pode ser preparada utilizando o modo de preparação descrito no exemplo 2.

EXEMPLO 4

É fornecida no quadro 4 uma composição exemplar que compreende fenilefrina e os três segundos agentes ativos, o acetaminofeno, o maleato de clorfeniramina e o bromidrato de dextrometorfano. Esta composição é representativa e uma das muitas composições que estão dentro do âmbito da invenção. A forma de realização exemplar é fornecida para fins ilustrativos.

QUADRO 4

| Ingrediente | Quantidade (gramas / 100 ml + 100) |
|------------------------------------|---------------------------------------|
| HCl Fenilefrina | 0,05 % p/v |
| Acetaminofeno | 3,2 % p/v |
| Maleato de clorfeniramina | 0,02 % p/v |
| Bromidrato de dextrometorfano | 0,1 % p/v |
| Sorbitol (solução a 70 % USP) | 10 % p/v |
| Glicerina (96 % USP) | 25 % p/v |
| Sucralose micronizada | 0,2 % p/v |
| Sabor artificial de fruta | 0,2 % p/v |
| Corante | < 0,1 % p/v |
| Citrato de sódio / ácido cítrico | 0,6 % p/v |
| Benzoato de sódio | 0,1 % p/v |
| Polietilenoglicol substancialmente | 20 % p/v |

| | |
|---|--|
| isento de aldeído (comercial, < 10 ppm) | |
| Galato de propilo | 0,1 % p/v |
| H ₂ O purificada | Quantidade suficiente para perfazer o volume final |

A composição do quadro 4 pode ser preparada utilizando o modo de preparação descrito no exemplo 2. De preferência, o acetaminofeno é adicionado à solução de SAF-PEG em água, com mistura, antes da adição dos outros ativos.

Embora a referida invenção tenha sido descrita com algum detalhe por meio de ilustrações e exemplos para fins de clareza de compreensão, será óbvio que podem ser praticadas certas alterações e modificações dentro do âmbito das reivindicações em anexo. As modificações dos modos acima descritos de praticar a invenção, que são óbvias para pessoas peritas na tecnologia, destinam-se a ser incluídas dentro do âmbito das reivindicações que se seguem.

EXEMPLO 5

Foram preparadas três composições compreendendo 0,1 % p/v da fenilefrina em polietilenoglicol. As composições foram iguais em todos os aspetos, exceto o polietilenoglicol usado. Os três polietilenoglicóis utilizados continham 3 ppm, 12 ppm e 72 ppm de teor total de aldeído, respetivamente. Foi realizada nas três amostras o teste de estabilidade de três meses em condições de 40 graus Celsius e 75 % de humidade relativa. Tal como mostra a figura 1, no final do período de teste de três meses, a amostra feita a partir de um polietilenoglicol tendo um teor total de aldeído de 3 ppm, tinha menos do que 1 % de degradação fenilefrina; a

amostra feita a partir de um polietilenoglicol tendo uma concentração total de aldeído de 12 ppm tinha menos do que 2 % de degradação total de fenilefrina, e a amostra feita a partir de um polietilenoglicol tendo uma concentração total de aldeído de 72 ppm tinha quase 4,5 % de degradação total de fenilefrina. A velocidade de degradação para a amostra com 72 ppm é problemática para a vida de prateleira de um produto comercial.

DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de documentos referidos pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

Documentos de patente referidos na descrição

- US 60774634 B [0011]

REIVINDICAÇÕES

1. Uma composição farmacêutica líquida, oral, que compreende:

(a) fenilefrina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma; e

(b) polietilenoglicol substancialmente isento de aldeído, em que o polietilenoglicol substancialmente isento de aldeído tem um teor total de aldeído inferior a 10 ppm e mantém o referido nível de teor de aldeído por pelo menos seis meses; em que a composição é tamponada para manter o pH abaixo de 5,4.

2. A composição da reivindicação 1, que compreende ainda pelo menos um segundo agente ativo selecionado a partir do grupo que consiste de clorfeniramina, dextrometorfano, guaifenesina, acetaminofeno, clofedianol, difenidramina, bromfeniramina, loratadina, aspirina e succinato de doxilamina.

3. A composição de qualquer uma das reivindicações de 1 a 2, que compreende ainda um sistema de aroma, em que o sistema de aroma inclui aromatizantes não aldeído.

4. A composição de qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, que compreende ainda um antioxidante, em que o antioxidante é o galato de propilo.

5. Uma composição farmacêutica aquosa, oral, de acordo com a reivindicação 1, que compreende ainda:

(a) um adoçante artificial;

(b) até 45 % p/v de glicerina; e

(c) até 50 % p/v de sorbitol;

e que compreende ainda um agente tampão que mantém o pH na composição inferior a 5,4.

6. A composição da reivindicação 5, em que a composição é uma solução de base aquosa.

7. A composição de qualquer uma das reivindicações 5 ou 6, em que o agente tampão mantém o pH na composição entre cerca de 2 e cerca de 5.

8. A composição da reivindicação 5, que compreende ainda um agente de modificação de viscosidade.

9. A composição de acordo com a reivindicação 8, em que o agente de modificação de viscosidade é selecionado a partir do grupo que consiste de quitosano, celulose microcristalina, goma xantana, HPMC, HPC, HEC, galactomananos e combinações dos mesmos.

10. A composição de qualquer uma das reivindicações de 5 a 9, em que o adoçante artificial é selecionado a partir do grupo que consiste de sucralose, sais de sacarina, ciclamatos, acesulfame K, adoçantes com base em dipéptido, aspartame e misturas dos mesmos.

11. A composição da reivindicação 10, em que o adoçante artificial compreende sucralose.

12. A composição da reivindicação 5, que compreende ainda um segundo agente ativo selecionado a partir do grupo que consiste de clorfeniramina, dextrometorfano, guaifenesina, acetaminofeno, clofedianol, succinato de doxilamina e ibuprofeno.

Figura 1

Efeito de vários PEG na estabilidade de produtos líquidos de PE

