



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

(21) **PI0711871-6 A2**

(22) Data de Depósito: 01/06/2007
(43) Data da Publicação: 06/12/2011
(RPI 2135)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 9/20
A61K 9/28
A61K 31/137
A61K 31/4545

(54) **Título:** COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS PARA LIBERAÇÃO SUSTENTADA DE FENILEFRINA

(30) **Prioridade Unionista:** 01/06/2006 US 60/810,019

(73) **Titular(es):** Schering Corporation

(72) **Inventor(es):** Jose de Jesus Mateo Villacampa Ramos, Luis Javier Juarez Vargas, Sergio R. Ulloa

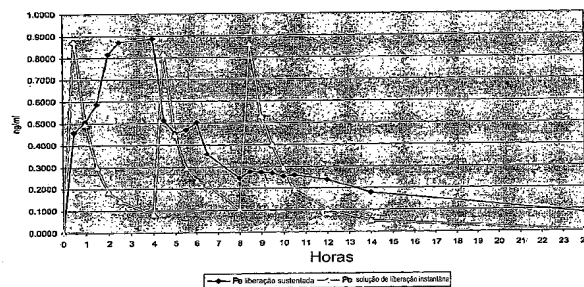
(74) **Procurador(es):** Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007013056 de 01/06/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/143163de 13/12/2007

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS PARA LIBERAÇÃO SUSTENTADA DE FENILEFRINA. A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo fenilefrina em uma formulação de liberação sustentada só ou em combinação com outro ativo tal como uma anti-histamina, um analgésico, um antipirético ou um agente antiinflamatório não-esteroidal ou uma mistura de dois ou mais outros ativos. Em uma modalidade preferida, a composição compreende uma forma de dosagem sólida com hidroxipropil metilcelulose e sódio de carboximetil celulose como uma matriz para a liberação sustentada de fenilefrina. A fenilefrina é liberada durante um período de tempo prolongado pela forma de dosagem sólida essencialmente independente de pH.

Fenilfrina Não Conjugada AVG





PI0711871-6

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS PARA LIBERAÇÃO SUSTENTADA DE FENILEFRINA**".

Campo da Invenção

5 O campo da invenção é uma formulação de liberação sustentada para uma composição farmacêutica compreendendo fenilefrina como um ingrediente ativo. A composição compreende uma forma de dosagem sólida tal como um comprimido com hidroxipropil metilcelulose como um componente principal do comprimido, e fenilefrina liberada durante um período de
10 tempo prolongado pelo comprimido.

Antecedentes da Invenção

A Fenilefrina e seus sais farmaceuticamente aceitáveis são reconhecidos por aqueles versados na técnica como descongestionantes nasais seguros e eficazes para seres humanos. As formulações comercialmente disponíveis incluem geléia nasal, gotas nasais e *spray* nasal (isto é Alconefrin[®] Nasal Drops ou Neo-Synephrine[®] Nasal Jelly) como também comprimidos de liberação oral imediata ou cápsulas de gelatina (isto é Sudafed PETM ou DayQuil[®] LiquiCaps). Devido a média de vida curta *in vivo*, a fenilefrina e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, como atualmente formula-
15 dos, são comumente administrados a cada quatro horas para o alívio da congestão nasal. Dessa maneira, existe uma necessidade de formulações de fenilefrina de liberação sustentada que podem ser administradas com menos freqüência, por exemplo, a cada oito ou doze horas
20

Formulações de liberação sustentada resultam em uma diminuição na freqüência de administração do fármaco, dessa maneira melhorando a aceitação do paciente. Além disso, os sistemas de liberação de fármaco sustentado produzem níveis de plasma terapêutico de ingredientes ativos constantes, quando comparados às flutuações vistas quando doses múltiplas de uma formulação convencional são dadas. Sistemas de liberação de
25 fármaco sustentada podem diminuir a gravidade e freqüência de efeitos colaterais de dosagens múltiplas ou do sistema de liberação pulsada.
30

A Patente U.S. Nº 4.792.452 descreve uma formulação de com-

primido composto de até cerca de 45% em peso de um sal dependente de pH- de ácido algínico, até cerca de 35% em peso de um agente de gelificação hidrocolóide independente de pH-, tampão e excipientes. A liberação dos fármacos é dessa maneira afetada pela variação do pH do trato gastrin-

5 testinal. O pedido de patente australiana AU-B-56761/86 descreve exemplos de formulações de liberação sustentada para aspirina e teofilina que incluem hidroxipropilmetilceluloses específicas. O AU-B-56761/86 também descreve a fenilefrina com um dos pelos menos vinte e sete fármacos ou tipos de fármacos que são fármacos típicos sensíveis a umidade.

10 Sumário da Invenção

Um objetivo da presente invenção é prover uma composição farmacêutica compreendendo fenilefrina que pode ser administrada oralmente numa base de duas vezes por dia, em uma formulação de liberação sustentada que distribui o fármaco em um padrão específico para fenilefrina não

15 afetada pela variação do pH do trato gastrointestinal. Um objetivo adicional da invenção é prover uma composição farmacêutica compreendendo fenilefrina compatível com a incorporação de loratadina ou desloratadina ou outra anti-histamina.

Ainda outro objetivo da invenção é prover uma composição farmacêutica, em forma de dosagem sólida, que provê fenilefrina em uma forma de liberação sustentada, seja só ou em combinação com outro ativo como uma ou mais anti-histamina, um analgésico, um anti-pirético, um não-esteroidal anti-inflamatório ou uma mistura de dois ou mais dos outros ativos, de tal maneira que a forma de dosagem sólida pode ser administrada

20 para um indivíduo em uma base de uma ou duas vezes por dia para o alívio dos sintomas ou sinais associados com um resfriado, uma gripe ou uma alergia tal como rinite alérgica.

Para atender pelo menos um dos objetivos acima, em uma modalidade, a invenção provê uma composição farmacêutica de liberação prolongada compreendendo fenilefrina ou um sal da mesma farmacêuticamente

30 aceitável, em uma matriz ou treliça hidrofílica, em que a matriz ou treliça de polímero hidrofílico compreende uma mistura de sal de sódio de hidroxipropil

metilecelulose e carboximetil celulose, em que a composição ainda compreende um ou mais excipientes selecionados do grupo de um lubrificante, um glidante, um agente anti-aderente, e uma mistura de dois ou mais dos mesmos, em que a composição é uma forma de dosagem sólida, e em que uma
5 dose única da composição administrada a um indivíduo alcança uma concentração de sangue/plasma terapêutica de fenilefrina no indivíduo por cerca de 8 a cerca de 14 horas.

Em outra modalidade, a invenção provê uma composição farmacêutica de liberação prolongada compreendendo fenilefrina, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma em uma matriz ou treliça de polímero hidrofílico, em que a matriz ou treliça de polímero hidrofílico compreende a
10 mistura de sal de sódio de hidroxipropil metilecellulose e carboximetil celulose, em que a composição ainda compreende um ou mais excipientes selecionados do grupo de um lubrificante, um glidante, um agente anti-aderente,
15 e uma mistura de dois ou mais dos mesmos, em que a composição é uma forma de dosagem sólida, e em que uma dose única da composição administrada para um indivíduo atinge uma concentração de sangue/plasma terapêutica de fenilefrina no indivíduo por cerca de 8 a cerca de 14 horas; e que a composição ainda compreende um ou mais ativos tais como uma anti-
20 histamina, um analgésico, um anti-pirético, um anti-inflamatório não esteroideal ou uma mistura de dois ou mais ativos. Em certas modalidades preferidas, a anti-histamina é loratadina ou desloratadina disponíveis na composição em forma de liberação imediata. Em certas modalidades desse modo da invenção, a forma de dosagem sólida compreende um comprimido compreendendo
25 fenilefrina em forma de liberação sustentada em uma de duas camadas e tanto loratadina ou desloratadina ou um analgésico, antipirético ou um NSAID em forma de liberação imediata nas outras camadas.

A invenção ainda provê métodos para preparar e usar composições farmacêuticas de liberação prolongada. Geralmente, o método de preparação compreende: preparar uma formulação de liberação prolongada de
30 fenilefrina compreendendo incorporar fenilefrina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma em uma matriz de polímero hidrofílico, em que a ma-

triz de polímero hidrofílico compreende uma mistura de sal de sódio de hidroxipropil metilcelulose e carboximetil celulose, combinando a matriz de polímero hidrofílico com um ou mais excipientes selecionados do grupo de um lubrificante, um glidante, um agente antiaderente, e misturas de dois ou
5 mais dos mesmos, e compressão-pressão da mistura resultante em uma forma de dosagem sólida, em que uma dose única da formulação de liberação prolongada alcança uma concentração de sangue/plasma terapêutica de fenilefrina em um indivíduo por pelo menos cerca de 8 a cerca de 14 horas. Em certas modalidades, o método ainda compreende combinar um ou mais
10 ativos adicionais com a mistura, antes da compressão-pressão.

Em uma modalidade, a composição farmacêutica compreende maleato de dexbromofeniramina e fenilefrina ou um sal farmacêuticamente aceitável, por exemplo cloridrato.

Breve Descrição das Figuras

15 A invenção pode ser compreendida por referência à figura, à descrição detalhada e ao exemplo ilustrativo que segue.

A figura1 ilustra a concentração da fenilefrina livre (Pe) no sangue/plasma após a administração de uma dose única de uma composição exemplar de acordo com a presente invenção compreendendo 30 mg de Pe
20 ou sal do mesmo em forma de liberação sustentada (liberação sustentada de -●- Pe) em comparação com a concentração de Pe na concentração de sangue/plasma após a administração de três doses de uma formulação de liberação padrão compreendendo 10mg de Pe ou sal do mesmo (liberação instantânea de -▲- Pe).

25 Descrição Detalhada da Invenção

O ingrediente ativo para as composições farmacêuticas em forma de liberação prolongada de acordo com uma modalidade da invenção é fenilefrina ou um sal da mesma farmacêuticamente aceitável. Os ingredientes ativos para as composições farmacêuticas de acordo com outras modalidades da invenção são fenilefrina ou um sal farmacêuticamente aceitável,
30 em forma de liberação prolongada, e pelo menos um de uma anti-histamina, um analgésico, anti-pirético e um fármaco não-esteroidal antiinflamatório

(NSAID). Sais farmacêuticamente aceitáveis de fenilefrina incluem cloridrato de fenilefrina. De acordo com a invenção, a fenilefrina é liberada de uma maneira firme ou essencialmente constante em vez de em explosões ou pulsos discretos. As taxas de liberação para fenilefrina das composições, de acordo com a invenção, são altamente dependentes dos parâmetros de solubilidade para o ingrediente ativo de fenilefrina. Surpreendentemente, os resultados para outros ingredientes ativos, tais como aspirina ou teofilina, não são previsíveis para uma taxa de liberação particular de fenilefrina em composições de acordo com a invenção.

Em uma modalidade preferida, a composição farmacêutica pode incluir fenilefrina ou um sal da mesma e uma anti-histamina. As anti-histaminas de ação prolongada selecionadas de um ou mais dos grupos consistem de loratadina, desloratadina, azatidina, fexofenadina, terfenadina, cetirizina, astemizol, e levocabastina, ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser incluídos. Anti-histaminas preferidas incluem loratadina e desloratadina. Loratadina é descrita na Patente U.S. No. 4.282.233 como uma anti-histamina não sedativa útil, por exemplo, no alívio de sintomas de rinites alérgicas sazonais tais como espirro e coceira. O metabólito ativo de loratadina é desloratadina, que tem uma média de vida ($t^{1/2}$) de aproximadamente 15 a 19 horas. A Patente U.S. Nº 5.595.997 descreve métodos e composições para tratar sintomas de rinites alérgicas sazonais usando desloratadina. Loratadina e desloratadina estão disponíveis na forma de comprimidos convencionais que liberam o agente ativo de uma maneira convencional. Devido a média de vida longa da loratadina comparada à da fenilefrina, a loratadina na formulação de acordo com a invenção está preferivelmente disponível para liberação imediata. Por exemplo, loratadina ou desloratadina podem estar presentes em um revestimento de polímero de liberação imediata sobre a superfície de uma forma de dosagem sólida tal como um comprimido. Tais revestimentos de liberação imediata podem ser película polimérica solúvel na água. Alternativamente, loratadina ou desloratadina podem estar presente em uma camada de liberação imediata composta de liberação imediata, com fenilefrina em um excipiente de camada de liberação

sustentada para comprimidos, formando um comprimido de bi-camada.

De acordo com a invenção, uma quantidade de fenilefrina é formulada para liberação sustentada. Por liberação sustentada se quer dizer que o agente ativo torna-se disponível para bio-absorção no trato gastrintestinal durante um período de tempo prolongado, tal como cerca de 1 a cerca de 5 18 horas, preferivelmente cerca de 5 – 12 horas. O termo liberação sustentada também abrange liberação prolongada, liberação controlada, ou distribuição sustentada. A taxa de liberação do agente ativo é principalmente controlada pela dissolução do agente ativo em fluido gastrintestinal e difusão subseqüente do comprimido independente de pH, mas pode também ser influenciada por processos físicos de desintegração e erosão do comprimido. Devido a relativamente curta média de vida da fenilefrina, concentrações de sangue/plasma terapêuticas de fenilefrina são principalmente um resultado da liberação de fenilefrina do comprimido durante um período de tempo pro- 10 longado. As composições farmacêuticas de acordo com a invenção alcançam uma concentração sangue/plasma terapêutica de fenilefrina em um indivíduo por pelo menos cerca de 8 a cerca de 14 horas de uma dose única. Em algumas modalidades, a fenilefrina é liberada do comprimido para resultar em uma concentração de sangue/plasma terapêutica de fenilefrina por 20 cerca de 8, 9, 10, 11, 12, 13 ou 14 horas a partir de uma dose única. Em outra modalidade preferida, a fenilefrina é liberada do comprimido para resultar em uma concentração de sangue/plasma terapêutica de fenilefrina por pelo menos cerca de 12 horas de uma dose única, mais preferivelmente em cerca de 12 horas. A taxa de liberação do comprimido é independente do pH, mas 25 é altamente dependente do perfil de solubilidade para fenilefrina. Agentes ativos em vez de fenilefrina têm taxas de liberação diferentes de fenilefrina, e portanto não são previsíveis para composições de acordo com a invenção.

Como usado aqui a seguir, o termo uma "concentração de sangue/plasma terapêutica de fenilefrina" significa uma concentração igual a 30 pelo menos cerca de 50%, preferivelmente pelo menos cerca de 80% a 125% de AUC e/ou C_{max} de fenilefrina, obtida quando três doses de uma formulação de liberação imediata padrão ou convencional, compreendendo

10 mg de fenilefrina ou sal da mesma, é administrada para um sujeito humano.

De acordo com a presente invenção, a forma de dosagem sólida compreende um ou mais polímeros hidrofílicos. Os polímeros hidrofílicos que podem ser usados na presente invenção incluem éteres de celulose tais como hidroxipropil metilcelulose, hidroxipropilcelulose, ou outros solúveis na água ou polímeros dilatáveis e os similares. Um polímero hidrofílico preferido é hidroxipropil metilcelulose. Exemplos de polímeros de hidroxipropil metilcelulose que podem ser usados na presente invenção incluem aqueles disponíveis de Dow Chemical Co. sob a marca registrada Methocel™, tais como, Methocel K15M, Methocel K100M, Methocel K4M e os similares.

Devido a alta solubilidade na água da fenilefrina, o uso de hidroxipropil metilcelulose por si mesmo resulta em difusão e liberação insatisfatoriamente rápida do agente ativo. A combinação com o polímero hidrofílico listado acima pode ser um polímero hidrofílico adicional, tal como um polímero de poliacrilato ou um copolímero de ácido acrílico ou carboximetilcelulose de sódio. Um polímero preferido para uso em combinação com hidroxipropil metilcelulose é o sal de carboximetilcelulose de sódio. Embora não destinado a ser limitado a qualquer mecanismo de ação particular, pensa-se que a combinação de polímeros forma uma matriz ou treliça com ingrediente ativo distribuído dentro da matriz. A combinação de sal de sódio de carboximetilcelulose aniônico e hidroxipropil metilcelulose não-aniônico pode prover reticulação mais forte da matriz, resultando em uma taxa de viscosidade mais alta e uma difusão mais baixa através da matriz para o perfil de solubilidade particular da fenilefrina. A combinação de hidroxipropil metilcelulose e sal de sódio de carboximetilcelulose inesperadamente permite o *design* de um perfil de liberação que é específico e particular para fenilefrina.

As formas de dosagem de acordo com a invenção são sólidas, e podem tomar qualquer forma costumeira para administração oral, tal como um comprimido, uma pílula, uma cápsula, e os similares. Um exemplo preferido da forma de dosagem sólida é um comprimido prensado. O comprimido pode formar uma matriz para a liberação dos ingredientes ativos. Formas de

dosagem de acordo com a invenção podem ainda conter excipientes padrão, tais como um ou mais de um disintegrante, glidante, agente de ligação, e antiaderente. Excipientes padrão incluem talco, ácido esteárico, estearato de cálcio, estearato de magnésio, dióxido de silicone coloidal, sulfato de sódio de laurila, e os similares. Um antiaderente preferido é polivinilpirrolidona insolúvel reticulado, sob a marca comercial Kollidon CL-M™ (BASF). Kollidon CL-M está preferivelmente presente em uma quantidade de cerca de 0,1 a cerca de 10% em peso da forma de dosagem sólida. Em uma modalidade preferida, o Kollidon CL-M tem uma distribuição de tamanho de partícula de cerca de 90% de partículas menos do que 20 microns e cerca de 99% de partículas menos do que 400 microns, e uma área de superfície específica de cerca de 3 a cerca de 6 metros quadrados por grama.

Deverá ser levado em consideração que as composições farmacêuticas da invenção podem também conter qualquer um ou mais outros aditivos, ou excipientes convencionalmente usados na formulação das composições farmacêuticas.

O sujeito para o qual a composição de acordo com a invenção deve ser administrada não está restrito. A dosagem de fenilefrina varia dependendo do tamanho e da idade do paciente, a gravidade dos sintomas, e os similares. A administração é preferivelmente realizada ajustando a dosagem com base na resposta do sujeito, e é preferivelmente administrada uma vez ou duas por dia. A dosagem pode estar presente em uma das diversas quantidades diferentes de fenilefrina tais como 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg e 30 mg, todas elas contendo a matriz de liberação sustentada, preferivelmente administrada uma ou duas vezes por dia.

A dosagem de anti-histamina tal como loratadina ou desloratadina pode estar presente em quantidades diferentes tais como 1 – 20 mg; preferivelmente 2,5 mg, 5 mg, ou 10 mg.

A dosagem de analgésico e/ou antipirético tal como aspirina, acetaminofeno etc. será conhecida daqueles versados na técnica e pode ser na faixa de 80 mg a 500 mg.

A dosagem de NSAID será conhecida daqueles versados na

técnica e pode ser na faixa de 80 mg a 500 mg.

Exemplo

O exemplo não limitante a seguir é apresentado a fim de que a invenção possa ser mais prontamente compreendida.

5 Formulação do Exemplo 1

Um comprimido de liberação sustentada pode ser obtido com os componentes a seguir (em peso):

	cloridrato de fenilefrina:	5 a 30%
	hidroxipropil metilcelulose:	20 a 70%
10	carboximetil celulose de sódio:	5 a 50%
	Kollidon CL-M:	0,1 a 10%
	dióxido de silicone coloidal:	0,05 a 5%
	estearato de magnésio :	0,5 a 2%

15 Os ingredientes acima são misturados até uma mistura uniforme ser obtida, e o comprimido feito sob pressão por compressão usando um puncionamento para fazer comprimidos formatados. Dureza, friabilidade e taxas de liberação de agente ativo são determinadas da maneira usual.

20 O comprimido de liberação sustentada descrito acima compreendendo 30 mgs de Fenilefrina foi administrado para um sujeito humano e a concentração de fenilefrina livre no sangue/plasma foi determinada. Por comparação, três doses de 10 mgs de fenilefrina, em formulação de liberação imediata convencional, foram administradas para um sujeito humano e a concentração de Fenilefrina livre no sangue /plasma foi determinada. Os resultados são ilustrados na figura1. Como mostrado na figura1, a administração de uma composição farmacêutica exemplar da presente invenção, compreendendo fenilefrina em forma de liberação sustentada, alcançou uma concentração de sangue/plasma terapêutica de fenilefrina por pelo menos cerca de 8 horas.

30 Em uma modalidade, a composição farmacêutica compreende maleato de dexbromofeniramina e fenilefrina ou um sal farmacêuticamente aceitável, por exemplo Cloridrato.

A partir da descrição acima, a pessoa pode verificar as caracte-

rísticas essenciais da presente invenção e, sem desviar-se do espírito e escopo da mesma, pode fazer várias mudanças e modificações na invenção para adaptá-la aos diversos usos e condições.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica de liberação prolongada compreendendo fenilefrina ou um sal da mesma farmaceuticamente aceitável em uma matriz ou treliça de polímero hidrofílico, em que a matriz ou treliça do polímero hidrofílico compreende uma mistura de hidroxipropil metilcelulose e sal de carboximetil celulose de sódio, em que a composição ainda compreende um ou mais excipientes selecionados do grupo de um lubrificante, um glidante, um agente antiaderente, e uma mistura de dois ou mais dos mesmos, em que a composição é uma forma de dosagem sólida, e em que a dose única da composição alcança uma concentração de sangue/plasma terapêutica de fenilefrina em um indivíduo por cerca de 8 a cerca de 14 horas.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, ainda compreendendo um ou mais ativos selecionados do grupo que consiste de uma anti-histamina, um analgésico, um anti-pirético e um agente anti-inflamatório não-esteroidal em forma de liberação imediata.

3. Composição de acordo com a reivindicação 1, ainda compreendendo loratadina ou desloratadina em forma de liberação imediata.

4. Composição farmacêutica de liberação prolongada compreendendo um comprimido de duas camadas, uma camada compreendida de uma matriz de liberação sustentada compreendendo uma mistura de hidroxipropil metilcelulose e sal de sódio carboxi-metil celulose, administrado com fenilefrina ou um sal da mesma e a outra camada compreendida de uma camada de liberação imediata contendo outro ativo selecionado de um ou mais de uma anti-histamina, um analgésico, um antipirético e um agente anti-inflamatório não-esteroidal, em que a dose única administrada da composição alcança uma concentração de sangue/plasma terapêutica de fenilefrina em um indivíduo por cerca de 8 a cerca de 14 horas.

5. Composição de acordo com reivindicação 4, em que o outro ativo é loratadina ou desloratadina.

6. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que a fenilefrina ou um sal farmaceuticamente aceitável está presente em cerca de 5 a

cerca de 30% em peso da forma de dosagem sólida.

7. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que a hidroxipropil metilcelulose está presente em cerca de 20 a cerca de 70% em peso da forma de dosagem sólida.

5 8. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o sal de sódio de carboximetil celulose está presente em cerca de 5 a cerca de 50% em peso da forma de dosagem sólida.

9. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o agente antiaderente é polivinilpirrolidona em uma quantidade de cerca de 0,1 a cerca de 10% em peso da forma de dosagem sólida.

10 10. Composição de acordo com a reivindicação 9, em que a polivinilpirrolidona tem uma distribuição de tamanho de partícula de cerca de 90% de partículas menos de que 20 microns e cerca de 99% de partículas menos do que 400 microns.

15 11. Composição de acordo com a reivindicação 9, em que a polivinilpirrolidona tem uma área de superfície específica de cerca de 3 a cerca de 6 metros quadrados por grama.

12. Composição de acordo com a reivindicação a 1, ainda compreendendo um revestimento de película polimérica solúvel na água.

20 13. Composição de acordo com a reivindicação 12, em que a película polimérica solúvel na água contém loratadina ou desloratadina.

14. Método de preparar uma formulação de liberação prolongada de fenilefrina compreendendo incorporar a fenilefrina ou um sal da mesma farmaceuticamente aceitável em uma matriz de polímero hidrofílico, em que a matriz de polímero hidrofílico compreende uma mistura de sal de sódio de hidroxipropil metilcelulose e carboximetil celulose, combinando a matriz de polímero hidrofílico com um ou mais excipientes selecionados do de um lubrificante, um glidante, um agente antiaderente, e misturas de dois ou mais dos mesmos, e comprimindo-pressionando a mistura resultante em uma forma de dosagem sólida, em que a dose única da formulação de liberação prolongada alcança uma concentração sangue/plasma terapêutica de fenilefrina em um indivíduo por cerca de 8 a cerca de 14 horas.

15. Método de acordo com a reivindicação 14, em que a dose única da formulação de liberação prolongada alcança uma concentração terapêutica de sangue e soro de fenilefrina por cerca de 12 horas.

5 16. Método de tratar os sintomas de resfriado, gripe, ou alergias em um indivíduo compreendendo administrar uma composição de acordo com a reivindicação 1 para uma pessoa.

17. Método de acordo com reivindicação 16, em que a dose única da composição alcança uma concentração de sangue/plasma terapêutica de fenilefrina por cerca de 12 horas.

10 18. Método de acordo com a reivindicação 16, em que a fenilefrina na composição é liberada da forma de dosagem sólida no fluido gastrointestinal em uma taxa independente do pH-.

Fenilfrina Não Conjugada AVG

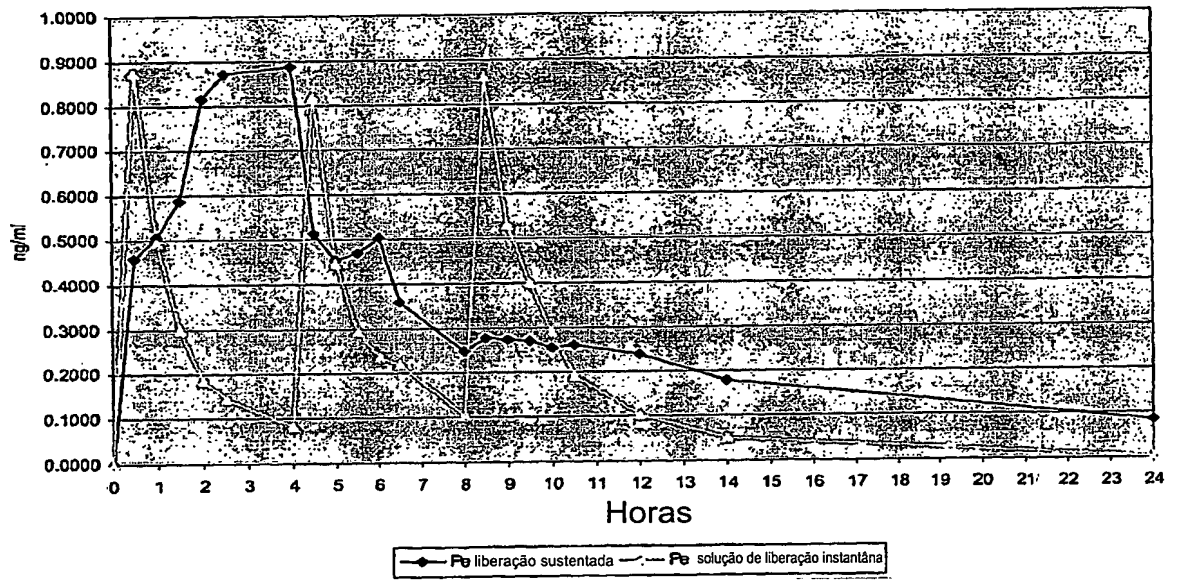


FIG. 1

RESUMO

Patente de Invenção "**COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS PARA LIBERAÇÃO SUSTENTADA DE FENILEFRINA**".

5 A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo fenilefrina em uma formulação de liberação sustentada só ou em combinação com outro ativo tal como uma anti-histamina, um analgésico, um antipirético ou um agente antinflamatório não-esteroidal ou uma mistura de dois ou mais outros ativos. Em uma modalidade preferida, a composição compreende uma forma de dosagem sólida com hidroxipropil metilcelulose e sódio de carboximetil celulose como uma matriz para a liberação sustentada de fenilefrina. A fenilefrina é liberada durante um período de tempo prolongado pela forma de dosagem sólida essencialmente independente de pH.

10