

FOLHA DO RESUMO

Modalidade e n.º (11) 01.Nr. 99.380 R	T D	Data do pedido: (22)	Classificação Internacional (51)
Requerente (71): THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, norte-americana, com sede em One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, Ohio 45202, ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA			
Inventores (72): Ronald Lee SMITH, residente nos EUA			
Reivindicação de prioridade(s) (30)			Figura (para interpretação do resumo)
Data do pedido	País de Origem	N.º de pedido	
1990/10/31	US	606294	
Epígrafe: (54) PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO ANTI-TÚSSICA PARA SERES HUMANOS QUE COMPREENDE DEXTROMETORFANO			
Resumo: (máx. 150 palavras) (57) Descreve-se um processo para a preparação de uma composição farmacêutica anti-tússica para seres humanos, em forma de unidade de dosagem, para administração por via oral, caracterizado por compreender de cerca de 1 mg a cerca de 50 mg, mais preferivelmente de cerca de 2,5 mg a cerca de 30 mg de dextrometorfano por dose, e um transportador farmacêutico oralmente aceitável, tendo a composição um pH de cerca de 8 a cerca de 11.			

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS

31. 01. 1992

1 PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO ANTI-TÚSSICA PARA SERES
HUMANOS QUE COMPREENDE DEXTROMETORFANO

5 CAMPO TÉCNICO

O objecto do presente invento diz respeito a novas composições anti-tússicas contendo dextrometorfano. Mais particularmente diz respeito a processos de alcançar rapidamente níveis sistêmicos terapêuticos de dextrometorfano.

10 ANTECEDENTES DO INVENTO

15 Refere-se o dextrometorfano (racematorfano) 3-metoxi-17-metil-morfinano, no Índice Merck 10a. edição (1983). M. Windhoiz, ed. Nº. 8009, p. 1170 é referido como sendo um agente anti-tússico.

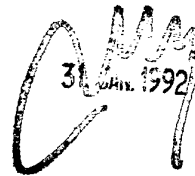
20 Usa-se frequentemente o hidrobrometo de dextrometorfano como um agente anti-tússico em produtos comerciais como se refere no Physician's Desk Reference for Nonprescription Drugs. 11a Edição (1990). E.R. Bamhardt. pub. p.306. e em Physician's Desk Reference 44a. Edição (1990). E.R. Bamhardt, pub. p. 309: Bayer Children's Cough Syrup por Glenbrook, Benylin DM por Parke-Davis, Benylin Expectorant por Parke-Davis, Cero-
25 -DM por Wyeth-Ayerst, Cheracol D Cough Formula por Upjohn, Cheracol Plus Head Cough/Cold Formula por Upjohn, Cough Formula Contrex por Bristol-Myers Products, Contrex Multi-Symptom Cold Reliever Tablets/Caplets/Liquid/Liquigels por Bristol-Myers Products, Contac Cough Formula por Smithkline Consumer, Contac Cough & Sore Throat Formula por Smithkline Consumer, Contac Jr. Children's Cold Medicine por Smithkline Consumer, Contac Nighttime Cold Medicine por Smithkline Consumer, Contac Severe
30 Cold Formula Caplets por Smithk-

35



31 MAR 1992

1 line Consumer, Dimacol Caplets por Robins, Dorcol Chil-
dren's Cough Syrup por Sandoz Consumer, Hold por Smithk-
line Beecham, Naldecon DX Adult Liquid por Bristol Labo-
5 ratories, Naldecon DX Children's Syrup por Bristol Labo-
ratories, Naldecon DX Pediatric Drops por Bristol Labo-
ratories, Naldecon Senior DX Cough/Cold Liquid por Bris-
tol Laboratories, Novahistine DMX por Lakeside Pharmaceu-
ticals, Pediacare Cough-Cold Formula Liquid and Chewable
10 Tablets por McNeil Consumer Products, Pediacare Night
Rest Cough-Cold Formula Liquid por McNeil Consumer Produc-
ts, Robitussin Night Relief por Robins, Robitussin-CF por
Robins, Robitussin-DM por Robins, Scot-Tussin Sugar-Free
DM Cough & Cold Medicine por Scot-Tussin, Snaplets-DM por
15 Baker Cummins Pharmaceuticals, Snaplets-Multi por Baker
Cummins Pharmaceuticals, St. Joseph Cough Suppressant
for Children por Plough, St. Joseph Nighttime Cold Medi-
cine por Plough, Sucrets Cough Control Formula por Smi-
thkline Beecham, Sudafed Cough Syrup por Burroughs Well-
come, Triaminic Night Light por Sandoz Consumer, Triami-
20 nic-DM Syrup por Sandoz Consumer, Triaminicol Multi-Sym-
ptom Cold Tablets por Sandoz Consumer, Triaminicol Multi-
-Symptom Relief por Sandoz Consumer, Tylenol Cold Medica-
tion Caplets and Tablets por McNeil Consumer Products,
Tylenol Cold Medication Liquid por McNeil Consumer Produc-
25 ts, Tylenol Cold Medication No Drowsiness Formula Caplets
por McNeil Consumer Products, Vicks Children's Cough Sy-
rup por Richardson-Vicks, Inc., Children's NyQuil por Ri-
chardsonVicks, Inc., Vicks Cough Silencers Cough Drops
por RichardsonVicks, Inc., Vicks Daycare Daytime Colds
30 Medicine Caplets por Richardson-Vicks, Inc., Vicks Day-
care Multi-Symptom Colds Medicine Liquid por Richardson-
Vicks, Inc., Vicks Formula 44 Cough Control Discs por Ri-
chardson-Vicks, Inc., Vicks Formula 44 Cough Medicine por
Richardson-Vicks, Inc., Vicks Formula 44D Decongestant
35 Cough Medicine por Richardson-Vicks, Inc., Vicks Formula
44M Multi-Symptom Cough Medicine por Richardson-Vicks,

31 JUL 1992

1 Inc., Vicks NyQuil Nighttime Colds Medicine-Original &
Cherry Flavor por Richardson-Vicks, Inc., Vicks Pediatric
5 Formula 44 Cough Medicine por Richardson-Vicks, Inc.,
Vicks Pediatric Formula 44 Cough & Colds Medicine por Richardson-Vicks, Inc., Vicks Pediatric Formula 44 Cough
& Congestion Medicine por RichardsonVicks, Inc., Ambenyl-
-D Dedongestant Cough Formula por Forest Pharmaceuticals,
Bromarest DX Cough Syrup por Warner Chilcott, BromFed-DM
10 Cough Syrup por Muro, Codimal DM por Central Pharmaceuticals,
Dimetane-DX Cough Syrup por Robins, Guaifenesin
W/D-Methorphan Hydrobromide Syrup por Lederle, Humibid
DM Tablets por Adams, IoTuss-DM Liquid por Muro, Medi-
-Tuss DM por Warner Chilcott, Phenergan com Dextrometor-
fano por Wyeth-Ayerst, Poly-Histine DM Syrup por Bock,
15 Quelidrine Syrup por Abbott, Rondec-DM Oral Drops por
Ross, Rondec DM Syrup por Ross, Tusibron-DM por RAM Laboratories,
Tussar DM por Rorer Pharmaceuticals, e Tussi-
-Organidin DM Liquid por Wallace. O Delsym Cough Suppress-
20 sant Syrup por McNeil Consumer contém dextrometorfano polistirex como agente anti-tússico. Acredita-se que todos os produtos comerciais, acima contendo dextrometorfano estão incluídos em composições de pH neutro ou inferior.

25 Beckett.AH.& E.G. Triggs, "Buccal Absorption of Basic Drugs and Its Application as an In Vivo Model of Passive Drug Transfer Through Lipid Membranes" Journal of Pharmaceutics and Pharmacology Vol. 19 Suplemento (1967). pp. 31S-41S, refere que a absorção bucal de vários fármacos é substancialmente aumentada, a partir de composições tendo um pH mais elevado, quando estas composições são mantidas e circuladas na boca durante 5 minutos. Não se refere o dextrometorfano como um destes fármacos testados
30 em Beckett e Triggs. A referência de Beckett and Triggs não se esperaria ser muito apropriada a produtos líquidos que geralmente não são mantidos na boca mas engoli-

35

31. Jan 1992

1 dos rapidamente ou mesmo a produtos sólidos, tais como
pastilhas em forma de lonzango, que se deixam dissolver
na boca, onde a dissolução líquida é rapidamente engoli-
5 da.

A Patente dos E.U.A. Nº. 4.892.877, concedida a Sorrentino em 9 de Janeiro de 1990, revela composições líquidas para o tratamento da tosse, compreendendo tanto dextrometorfano como fenol, tendo as composições um pH de 5-9. A Patente dos E.U.A. Nº. 4.427.681, concedida a Munshi em 24 de Janeiro de 1984 revela composições tixótropicas para o tratamento de tosse, compreendendo tanto dextrometorfano como Avicel RC-591.^R Estas patentes são, pela presente, incorporadas como referência.

15 SUMÁRIO DO INVENTO

É um objectivo do invento em causa proporcionar composições de dextrometorfano para administração por via oral que proporcionará acção anti-tússica mais rápida do que as composições disponíveis comercialmente.

25 É ainda um objectivo do invento em causa proporcionar processos para alcançar acção anti-tússica rápida a partir das composições de dextrometorfano.

O invento em causa envolve composições farmacêuticas para administração oral que consistem essencialmente numa quantidade segura e eficaz de dextrometorfano e num transportador farmacêutico oralmente aceitável, tendo a composição um pH de 8 a 11.

35 O invento em causa envolve ainda composições farmacêuticas para administração oral que compreendem uma quantidade segura e eficaz de dextrometorfano, quantidades seguras e eficazes de um outro fármaco activo para tosse/constipação para além de fenol e um transportador farma-



31. 01. 1992

1 cêutico oralmente aceitável, tendo a composição um pH de
8 a 11.

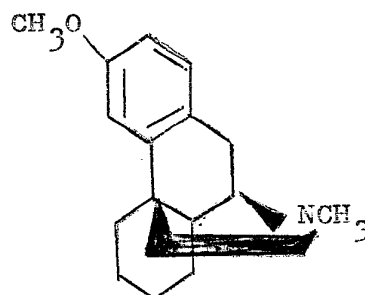
5 O invento em causa envolve ainda composições farma-
cêuticas para administração oral que compreendem uma quan-
tidade segura e eficaz de dextrometorfano, uma quantidade
segura e eficaz de fenol e um transportador farmacêutico
oralmente aceitável, tendo a composição um pH de mais do
que 9 e até 11.

10 DESCRIÇÃO DETALHADA DO INVENTO

15 As composições e processos do invento em causa com-
preendem uma quantidade segura e eficaz de dextrometorfa-
no e possivelmente, outros fármacos activos. A frase
"quantidade segura e eficaz" como aqui usada significa
uma quantidade de fármaco activo suficientemente alta pa-
ra proporcionar uma modificação positiva significativa do
20 estado a ser tratado, mas suficientemente baixa para im-
pedir efeitos colaterais significativos (numa razão benefício/ris-
co razoável), dentro do âmbito do julgamento médico fun-
damentado. Uma quantidade segura e eficaz de fármaco ac-
tivo variará com o estado em tratamento, a idade e o es-
25 tado físico do paciente em tratamento, a gravidade do es-
tado, a duração do tratamento, a natureza da terapia con-
corrente e factores semelhantes.

30 O dextrometorfano é conhecido por ter actividade
farmacológica como um agente anti-tússico. Como aqui
usado, "dextrometorfano" significa racemometorfano, 3-meto-
xi-17-metilmorfinano (d1-cis-1,3,4,9,10,10a-hexa-hidro-
-6-metoxi-11-metil-2H-10,4a-imino-etanofenantreno.

31. Mar. 1992



e seus sais farmacêuticamente aceitáveis. Sais de dextrometorfanos preferidos incluem o sal hidrobrometo.

As composições do invento em causa compreendem preferivelmente, de cerca de 1 mg a cerca de 50 mg de dextrometorfanos por dose, mais preferivelmente de cerca de 25 mg a cerca de 30 mg de dextrometorfanos por dose. As composições líquidas compreendem preferivelmente, de cerca de 0,02% a cerca de 1,5% de dextrometorfanos, mais preferivelmente de cerca de 0,05% a cerca de 1% de dextrometorfanos, ainda mais preferivelmente de cerca de 0,1% a cerca de 0,3% de dextrometorfanos. Uma dose típica para uma composição anti-tússica líquida é de cerca de 1 ml a cerca de 30 ml. Uma dose de xarope líquido para tosse é mais tipicamente, de cerca de 5 ml a cerca de 20 ml, especialmente de cerca de 15 ml. Uma dose de spray para tosse, líquida concentrado é, mais tipicamente, de cerca de 2 ml a cerca de 5 ml especialmente de cerca de 3,5 ml.

Composições preferidas do invento em causa consistem essencialmente numa quantidade segura e eficaz de dextrometorfanos e num transportador farmacêutico oralmente aceitável, tendo a composição um pH de cerca de 8 a cerca de 11, preferivelmente de cerca de 8,4 a cerca de 10, ainda mais preferivelmente de cerca de 8,5 a cerca de 9,5, e ainda mais preferivelmente de cerca de 9. Outras composições preferidas do invento em causa compreendem uma quan-



31 Jan 1992

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35

tidade segura e eficaz de dextrometorfano, quantidades seguras e eficazes de outros fármacos activos para tosse/constipação para além de fenol e um transportador farmacêutico oralmente aceitável, tendo a composição um pH de cerca de 8 a cerca de 11, preferivelmente de cerca de 8,4 a cerca de 10, ainda mais preferivelmente de cerca de 8,5 a cerca de 9,5 e ainda mais preferivelmente de cerca de 9. Outras composições preferidas do invento em causa compreendem uma quantidade segura e eficaz de dextrometorfano, uma quantidade segura e eficaz de fenol e um transportador farmacêutico oralmente aceitável, tendo a composição um pH de mais do que 9 até 11, preferivelmente de cerca de 9,5 a cerca de 10, ainda mais preferivelmente de cerca de 9,1 a cerca de 9,5.

Verificou-se que as composições do invento em causa resultam na obtenção mais rápida de níveis sanguíneos terapêuticos de dextrometorfano, manutenção desses níveis sanguíneos terapêuticos por um período mais longo e/ou níveis sanguíneos de pico mais elevado de dextrometorfano em comparação com composições de dextrometorfano de pH mais baixo, convencionais.

As composições do invento em causa têm, preferivelmente, um tampão básico suficientemente forte para superar o pH proporcionado pela saliva e membranas mucosas da boca e garganta, de modo a que a composição misturada com saliva se mantenha nas gamas de pH indicadas acima durante o período em que está na boca e garganta. Consequentemente, as composições do invento em causa têm, preferivelmente, um forte tampão básico de pelo menos cerca de 0,01 miliequivalentes (mEq) de base por dose unitária, mais preferivelmente de cerca de 0,05 mEq a cerca de 2,5 mEq por dose unitária, ainda mais preferivelmente de cerca de 0,1 mEq a cerca de 1,5 mEq por dose unitária.

31 JAN 1992

1 As composições do invento em causa compreendem um
transportador farmacêuticamente aceitável compreendendo,
preferivelmente, um sistema tampão farmacêuticamente acei
5 tável. Exemplos de sistemas tampão farmacêuticamente acei
táveis, úteis nas composições do invento em causa, inclu-
em, mas não lhes estão limitados, sistemas tampão fosfa-
to que são uma mistura de sais de mono-hidrogeno- e di-
-hidrogenofosfato, sistemas tampão hidróxido/glicina e
10 sistemas tampão carbonato e hidrogenocarbonato. Os sis-
temas tampão preferidos, úteis nas composições do inven-
to em causa, são sistemas tampão fosfato.

15 Um componente preferido do transportador das com-
posições do invento em causa é celulose microcristalina
ou uma mistura de celulose microcristalina e carboximetil
celulose de sódio. Celulose microcristalina e misturas
de celulose microcristalina e carboximetilcelulose de só-
dio estão disponíveis de FCM Corporation, sob a designa-
20 ção comercial Avicel.^R Tais misturas têm, preferivelmente
uma razão de celulose microcristalina em relação à carbo-
ximetilcelulose de sódio de cerca de 20:1 a cerca de 1:1,
mais preferivelmente de cerca de 15:1 a cerca de 3:1, ain-
da mais preferivelmente de cerca de 10:1.

25 Uma mistura preferida de celulose microcristalina
e carboximetilcelulose de sódio é Avicel^R RC591, uma ce-
lulose microcristalina disponível comercialmente, comer-
cializada pela FMC Corporation, Secção de Produtos Ali-
mentares e Farmacêuticos, Philadelphia, Pennsylvania. A Avi-
30 cel RC591 é dita ser uma forma coloidal de cerca de
89% de celulose microcristalina em gel misturada com cer-
ca de 11% de carboximetilcelulose de sódio que é seca, o
produto dispersa-se facilmente em água. É insolúvel em
água, solventes orgânicos e ácidos diluídos. É particu-
35 larmente solúvel em base diluída. As suas especificações

31. Jan. 1992

1 químicas e físicas são como se segue: perda na secagem:
menos de 6% no momento da carga metais pesados: menos do
que 10 partes por milhão; viscosidade de uma solução a
5 12%: 65 ± 1 , / tamanho de partícula: menos do que 0,1 μ retidas
num peneiro de malha 60, menos do que 20% retidas num pe-
neiro de malha 325. O tamanho médio de partícula é cerca
de 28 micra. A sua densidade aparente é cerca de 592,68
kg/m³ (37 lbs/ft³) em pacote folgado 832,96 kg/m³ (52
10 lbs/ft³) em pacote apertado. A sua gravidade específi-
ca é 1,55, o teor em cinzas é cerca de 2%, o pH de uma
dispersão em água a 2% é 6 a 8. Descreve-se mais comple-
tamente o produto no boletim da FMC Corporation I-318
"Avicel^R RC-CL Microcristaline Cellulose", que é aqui in-
corporado como referência.

15 A quantidade de celulose microcristalina ou mistura
de celulose microcristalina e carboximetilcelulose de sódio
incorporada nas composições do invento em causa é pre-
ferivelmente, de cerca de 0,5% a cerca de 3%, mais prefe-
20 rivelmente de cerca de 1% a cerca de 2%, ainda mais pre-
ferivelmente cerca de 1,5%.

25 As composições do invento em causa destinam-se a
administração po via oral. Exemplos de tais composições
incluem composições líquidas preferidas, especialmente
composições líquidas baseadas em água, tais como xaropes,
elixires, suspensões, pulverizações e gotas. Também pre-
feridas são composições sólidas que se dissolvem ou mas-
tigam na boca tais como pastilhas em forma de lozango,
30 pastilhas em forma de lozango para mastigar, pós e pasti-
lhas para mastigar. O pH de tais formas de dosagem sólí-
das determina-se por dissolução da forma de dosagem sólí-
da em saliva artificial, a uma concentração de 10% de com-
posição sólida, e determinação do pH da solução ou suspen-
35 são resultante (Revela-se a formulação da saliva artifi-
al em Fusayama, T, T. Katayon & S. Nomoto, "Artificial Saliva"



1 Journal of Dental Research, Vol.42(1963),pp. 1183-1197),
que é aqui incorporado como referência.

5 O dextrometorfano é relativamente insolúvel em água
ao pH das composições do invento em causa. Portanto, é
preferível que níveis suficientes de um ou mais co-solven-
tes sejam incorporados no transportador para proporcionar
a dissolução do dextrometorfano na composição e na cavi-
10 dade oral Co-solventes preferidos para este fim incluem
etanol, propilenoglicol, polietilenoglicol, glicerina e
sorbitol, co-solventes mais preferidos incluem etanol,
propilenoglicol e glicerina.

15 Para as composições líquidas do invento em causa,
o transportador inclui preferivelmente alguns dos ingre-
dientes opcionais seguintes: água, agentes adoçantes,
tais como sucrose, xarope de trigo, açúcar invertido, dex-
trose, sacarina de sódio, aspartamo, sorbitol, mel e "do-
ce magno" (magnaweeet), ingredientes aromáticos, tais como
20 mentol, anetol, cânfora, timol, salicilato de metilo, óleo
de eucalipto e óleo de hortelã pimenta, outros agentes
aromatizantes, agentes espessantes, tais como carboxime-
tilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, celulose, gli-
cerina e polietilenoglicol, agentes corantes, conservan-
25 tes, tais como benzoato de sódio e cloreto de cetilpiri-
dínio, ingredientes heterogêneos, tais como sorbato de
potássio, cloreto de sódio, bicarbonato de sódio, dióxido
de titânio, polissorbato 80, citrato de sódio, bicar-
bonato de sódio, hidróxido de sódio, hidróxido de alumi-
30 nio e hidróxido de magnésio.

Nas composições sólidas do invento em causa, o
transportador inclui preferivelmente um ou mais dos in-
gredientes opcionais fornecidos acima para as composições
35 líquidas e, adicionalmente, podem incluir-se nestas com-
posições os seguintes ingredientes opcionais: diluentes

31. Jan. 1992

1 sólidos, ligantes, desintegrantes e opacificantes, tais
como dióxido de silicone, talco, povidona, caulim, fos-
5 fato de di-cálcio, sulfato de cálcio, lactose e amido, e
ingredientes heterogêneos, tais como acácia, cápsico, ma-
nitol, alginato de sódio, ácido alginico, goma V, goma
de guar, gelatina, etilcelulose, estearato de magnésio,
bentonite e laurilsulfato de sódio.

10 As composições do invento em causa podem ainda com-
preender um ou mais agentes fármaco activos úteis para o
tratamento da tosse e/ou constipações (fármacos activos
para tosse/constipação). Preferem-se os fármacos activos
15 para tosse/constipação comumente combinados com agentes
anti-tússicos em produtos comerciais. Os fármacos acti-
vos para tosse/constipação úteis nas composições do in-
vento em causa incluem anti-histamínicos, broncodilata-
dores, descongestionantes, expectorantes, anestésicos lo-
cais e anti-inflamatórios/analgésicos. Exemplos preferi-
20 dos de tais fármacos activos opcionais e quantidades pre-
feridas por dose unitária nas composições do invento em
causa incluem o seguinte: anti-histamínicos, tais como
clorfeniramina (preferivelmente de cerca de 1 mg a cerca
de 8 mg, mais preferivelmente de cerca de 2 mg a cerca de
25 4 mg) e seus sais (p. ex., maleato), difenidramina (pfe-
rivelmente de cerca de 6 mg a cerca de 50 mg, mais prefe-
rivelmente de cerca de 12 mg a cerca de 25 mg) e seus sais
(p.ex.hidrocloreto), bromfeniramina (preferivelmente de
cerca de 1 mg a cerca de 8 mg, mais preferivelmente de
cerca de 2 mg a cerca de 4 mg) e seus sais, doxilamina
30 (preferivelmente de cerca de 2 mg a cerca de 20 mg, mais
preferivelmente de cerca de 6 mg a cerca de 12 mg) e seus
sais (p.x. succinato), triprolidina (preferivelmente de
cerca de 0,5 mg a cerca de 4 mg, mais preferivelmente de
cerca de 1 mg a cerca de 3 mg) e seus sais (p.ex. hidro-
35 cloreto), broncodilatadores, tais como efedrina (preferi-
velmente de cerca de 5 mg a cerca de 50 mg, mais preferi-

31. Jan 1992

1 velmente de cerca de 10 mg a cerca de 25 mg) e seus sais
(p.ex. hidrocloreto, sulfato), descongestionantes, tais
5 como pseudoefedrina (preferivelmente de cerca de 10 mg a
cerca de 100 mg, mais preferivelmente de cerca de 30 mg
a cerca de 60 mg) e seus sais (p.ex. hidrocloreto),
feniletrina (preferivelmente de cerca de 2 mg a cerca de
20 mg, mais preferivelmente de cerca de 5 mg a cerca de
10 mg) e seus sais (p.ex. hidrocloreto), fenilpropanola-
10 mina (preferivelmente de cerca de 5 mg a cerca de 50 mg,
mais preferivelmente de cerca de 12 mg a cerca de 25 mg),
e seus sais (p.ex. hidrocloreto), expectorantes, tais
como guaifenesina (preferivelmente de cerca de 50 mg a
cerca de 400 mg, mais preferivelmente de cerca de 100 mg
a cerca de 200 mg), e anestésicos locais, tais como
15 benzocaína (preferivelmente de cerca de 1 mg a cerca de
25 mg, mais preferivelmente de cerca de 2 mg a cerca de
15 mg), fenol (preferivelmente de cerca de 10 mg a cer-
ca de 150 mg, mais preferivelmente de cerca de 20 mg a
cerca de 50 mg), diclonina (preferivelmente de cerca de
20 1 mg a cerca de 10 mg, mais preferivelmente de cerca de
2 mg a cerca de 4 mg) e seus sais (p.ex. hidrocloreto),
lidocaína (preferivelmente de cerca de 2 mg a cerca de
20 mg, mais preferivelmente de cerca de 4 mg a cerca
de 10 mg) e seus sais (p.ex. hidrocloreto), butocaína
25 (preferivelmente de cerca de 5 mg a cerca de 50 mg,
mais preferivelmente de cerca de 10 mg a cerca de 20 mg)
e seus sais (p.ex. sulfato hidrocloreto), álcool benzílico
(preferivelmente de cerca de 50 mg a cerca de 750 mg, mais
preferivelmente de cerca de 100 mg a cerca de 500 mg),
30 dibucaína (preferivelmente de cerca de 0,1 mg a cerca
de 4 mg, mais preferivelmente de cerca de 0,5 mg a cerca
de 2 mg) e seus sais (p.ex. hidrocloreto), tetracaína
(preferivelmente de cerca de 0,1 mg a cerca de 4 mg, mais
preferivelmente de cerca de 0,5 mg a cerca de 2 mg) e
seus sais (p.ex. hidrocloreto), fenolato de sódio (pefe-
35 rivelmente de cerca de 10 mg a cerca de 150 mg, mais pre-

31 JAN 1992

1 ferivelmente de cerca de 20 mg a cerca de 50 mg) ., álcool
salicílico (preferivelmente de cerca de 20 mg a cerca de
200 mg, mais preferivelmente de cerca de 50 mg a cerca de
5 100 mg), hexilresorcinol (preferivelmente de cerca de 1
mg a cerca de 10 mg, mais preferivelmente de cerca de 2
mg a cerca de 4 mg) e mentol (preferivelmente de cerca
de 2 mg a cerca de 50 mg, mais preferivelmente de cerca
de 5 mg a cerca de 25 mg); antiinflamatório, tais como
10 acetaminofeno (preferivelmente de cerca de 60 mg a cerca
de 1000 mg, mais preferivelmente de cerca de 300 mg a cer
ca de 650 mg) ibuprofeno (preferivelmente de cerca de 100
mg a cerca de 800 mg, mais preferivelmente de cerca de
200 mg a cerca de 400 mg) e seus sais (p.ex.sódio), aspi-
15 rina (preferivelmente de cerca de 75 mg a cerca de 1000
mg, mais preferivelmente de cerca de 300 mg a cerca de
650 mg) e seus sais (p.ex., sódio) e naproxeno (pre-
ferivelmente de cerca de 75 mg a cerca de 500 mg, mais
preferivelmente de cerca de 125 mg a cerca de 300 mg) e
seus sais (p.ex., sódio).

O invento em causa inclui ainda processos para o
tratamento ou prevenção da tosse em humanos ou animais
inferiores por administração oral de uma composição aqui
revelada abaixo. Nos processos do invento em causa a do-
25 sagem diária de dextrometorfano é preferivelmente, de cer
ca de 0,1 mg/kg a cerca de 10 mg/kg de peso corporal, mais
preferivelmente de cerca de 0,5 mg/kg a cerca de 5 mg/kg,
ainda mais preferivelmente de cerca de 1 mg/kg a cerca
de 3 mg/kg. Nos processos do invento em causa prefere-se
30 que uma composição de dextrometorfano seja administrada
oralmente a um paciente de cerca de 1 a 10 vezes diaria-
mente, mais preferivelmente de cerca de de 2 a 8 vezes
diariamente, ainda mais preferivelmente de cerca de 3 a
6 vezes diariamente.

31 JAN 1992

EXEMPLOS

Proporcionam-se os seguintes exemplos não limitativos com o objectivo de ilustrar o invento em causa. As composições de pastilhas em forma de losango e liquidas produzem-se por processos convencionais.

EXEMPLO IComposição Líquida para Tosse

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade/Dose de 15ml</u>
Dextrometorfano HBr	30,0 mg
Propilenoglicol	1,74g
Etanol (95%)	1,5 ml
Mentol, Natural	12,5 mg
Óleo de Eucalipto	7,55 mg
Aromatizantes	0,05 ml
Sucrose	7,65 g
Carboximetilcelulose (CMC)	7,5 mg
Celulose Microcristalina e CMC de Sódio (Avicel ^R RC591, FMC)	187,5 mg
Polissorbato 80	3,0 mg
Glicerina	300,0 mg
Sorbitol	300,0 mg
Vermelho F.D & C #40	3,0 mg
Glicerina	28,2 mg
Hidroxido de Sódio	7,8 mg
Água Purificada	q.s

Um processo típico de fabrico para a produção da composição líquida para tosse, acima, é preparar fases líquidas separadas misturando os seguintes ingredientes (1) dextrometorfano HBr, propilenoglicol, etanol, mentol,

31. JAN. 1992

1 óleo de eucalipto e aromatizante, (2) sucrose, CMC. Avi-
cel, polissorbato 80, glicerina, sorbitol e parte da água
e (3) corante, glicina, hidróxido de sódio e parte da água.
5 As três fases líquidas são então misturadas com o restan-
te da água para produzir a composição líquida para a tosse.

EXEMPLO IIComposição Líquida para Tosse

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade/Dose de 15ml</u>
Dextrometorfano HBr	15,0 mg
Propilenoglicol	777,0 mg
Etanol (95%)	1,5 ml
Polietilenoglicol (Carbowax 400	759,0 mg
Aromatizantes	0,05 mg
20 Vermelho F,D & C X 40	5,1 mg
Fosfato de Sódio Di-básico	231,0 mg
Sacarina de Sódio	22,5 mg
Água, Purificada	q.s.

EXEMPLO IIIComposição Líquida para Tosse

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade/Dose de 15 ml</u>
30 Dextrometorfano HBr	30,0 mg
Propilenoglicol	1,74 g
Etanol (95%)	1,5 ml
Mentol, Natural	22,5 mg
35 Óleo de Eucalipto	7,5 mg

63972

Case 4278

31. JAN. 1992

1

EXEMPLO III (Continuação)Composição Líquida para Tosse

5

IngredientesQuantidade/Dose de 15 ml

10

Aromatizantes	0,05 ml
Vermelho F.D.&C# 40	5,1 mg
Fosfato de Sódio Di-básico	231,0 mg
Sacarina de Sódio	30, mg
Sucrose	8,16 g
Glicerina	750,0 mg
Hidróxido de Sódio	3,0 mg
Água, Purificada	q.s.

15

EXEMPLO IVComposição Líquida para Tosse

20

IngredientesQuantidade/Dose de 15 ml

25

Dextrometorfano HBr	30,0 mg
Sucrose	8,16 g
Carboximetilcelulose(CMC)	7,5 mg
Celulose Microcristalina e CMC de Sódio(Avicel ^R RC591, FMC)	187,5 mg
Polissorbato 80	3,0 mg
Glicerina	300,0 mg
Sorbitol	300,0 mg
Vermelho F.D.&C#40	3,0 mg
Fosfato de Sódio Di-básico	231,0 mg
Hidróxido de Sódio	3,6 mg
Sacarina de Sódio	30,0 mg
Propilenoglicol	1,74 g
Etanol (95%)	1,5 ml

35

63972

Case 4273

31 JAN 1992

EXEMPLO IV (Continuação)Composição Líquida para Tosse

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade/Dose de 15 ml</u>
Mentol	22,5 mg
Óleo de Eucalipto	7,5 mg
Aromatizantes	0,05 ml
Água Purificada	q.s.

EXEMPLO VComposição Líquida para Tosse

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade/Dose de 15 ml</u>
Dextrometorfano HBr	20,0 mg
Sucrose	8,16 g
CMc	7,5 mg
Celulose Microcristalina e CMC de Sódio(Avicel ^R RC591,FMC)	187,5 mg
Polissorbato 80	3,0 mg
Glicerina	300,0 mg
Sorbitol	300,0 mg
Vermelho F.D & C 40	3,0 mg
Fosfato de Sódio Di-básico	231,0 mg
Hidróxido de Sódio	5,0 mg
Sacarina de Sódio	30,0 mg
Propilenoglicol	1,74 g
Fenol	100,0 mg
Etanol (95%)	1,5 ml
Mentol	22,5 mg
Óleo de Eucalipto	7,5 mg
Aromatizantes	0,05 ml
Água Purificada	q.s

63972

Case 4278

31. JAN 1992

EXEMPLO VIComposição Líquida para Tosse

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade/Dose de 15 ml</u>
Dextrometorfano HBr	30,0 mg
Propilenoglicol	777,0 mg
Etanol (95%)	1,5 ml
Sucrose	8,16 g
CMC	7,5 mg
Celulose Microcristalina e CMC de Sódio (Avicel ^R RC591, FMC)	187,5 mg
Polissorbato 80	3,0 mg
Glicerina	300,0 mg
Aromatizantes	0,05 ml
Vermelho F.D & C ^{#40}	5,1 mg
Fosfato de Sódio Di-básico	231,0 mg
Hidróxido de Sódio	3,6 mg
Sacarina de Sódio	22,5 mg
Água Purificada	q.s

EXEMPLO VIIComposição Líquida para Tosse

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade/Dose de 15 ml</u>
Dextrometorfano HBr	30,0 mg
Propilenoglicol	1,74 g
Etanol (95%)	1,5 ml

63972

Case 4278

31 JAN 1992

EXEMPLO VII (Continuação)

Composição Líquida para Tosse

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade/Dose de 15 ml</u>
Mentol, Natural	22,5 mg
Óleo de Eucalipto	7,5 mg
Sucrose	8,16 g
CMC	7,5 mg
Celulose Microcristalina e CMC de Sódio(Avicel ^R RC591, FMC)	187,5 mg
Polissorbato 80	3,0 mg
Aromatizantes	0,05 ml
Vermelho F.D & C//40	5,1 mg
Fosfato de Sódio Di-básico	231,0 mg
Sacarina de Sódio	30,0 mg
Glicerina	300,0 mg
Hidróxido de Sódio	3,6 mg
Água Purificada	q.s.

EXEMPLO VIIIComposição Líquida para Tosse

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade/Dose de 15 ml</u>
Dextrometorfano HBr	25,0 mg
Sucrose	8,16 g
Glicerina	300,0 mg

31 JAN 1992

EXEMPLO VIII (Continuação)

Composição Líquida para Tosse

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade/Dose de 15 ml</u>
Sorbitol	300,0 mg
Vermelho F,D&C 40	3,0 mg
Fosfato de Sódio Di-básico	231,0 mg
Hidróxido de Sódio	3,6 mg
Sacarina de Sódio	30,0 mg
Propilenoglicol	1,74 g
Etanol(95%)	1,5 ml
Mentol	22,5 mg
Óleo de Eucalipto	7,5 mg
Aromatizantes	0,05 ml
Água, Purificada	q,s

EXEMPLO IX

Composição Líquida para Tosse

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade/Dose de 15 ml</u>
Dextrometorfano HBr	30,0 mg
Sucrose	8,16 g
Glicerina	300,0 mg
Sorbitol	300,0 mg
Vermelho F.D.&C 40	3,0 mg
Fosfato de Sódio Di-básico	231,0 mg

63972

Case 4278

31.3.1992

EXEMPLO IX (Continuação)Composição Líquida para Tosse

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade/Dose de 15 ml</u>
Hidróxido de Sódio	3,6 mg
Sacarina de Sódio	30,0 mg
Propilenoglicol	1,74 g
Fenol	100,0 mg
Etanol (95%)	1,5 ml
Mentol	22,5 mg
Óleo de Eucalipto	7,5 mg
Aromatizantes	0,05 ml
Água Purificada	q.s.

EXEMPLO XComposição em Pastilha Comprimida

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade/2,25 g de Pastilha em</u>	<u>Forma de Lozango</u>
Dextrometorfano Base	5,0 mg	
Benzocaína	1,25 mg	
Talco	90,0 mg	
Aromatizantes	15,8 ml	
Caramelo B&C #40	69,4 mg	
Fosfato Tri-Sódico, Dodeca-hidrato	40,0 mg	

63972

Case 4278

31. JAN. 1992

EXEMPLO X (Continuação)Composição em Pastilha Comprimida

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade/2,25 g de Pastilha em Forma de Lozango</u>
Destearato de Magnésio	45,0 mg
Sacarina	15,0 mg
Emdex	q.s

EXEMPLO XIComposição Líquida em Spray para Tosse

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade/Dose de 3,5ml</u>
Dextrometorfano Base	25,0 mg
Propilenoglicol	0,7 ml
Etanol (95%)	1,05 ml
Poli-etilenoglicol (Carbowax 400)	0,7 ml
Sacarina de Sódio	5,25 mg
Aromatizantes	0,012 ml
Vermelho F,D &C /740	1,19 mg
Fenol	75,0 mg
Água Purificada	q s.

EXEMPLO XIIComposição Líquida em Spray para Tosse

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade/Dose de 3,5</u>
Dextrometorfano Base	10,0 mg
Propilenoglicol	0,7 ml

EXEMPLO XII (Continuação)Composição Líquida em Spray para Tosse

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade/Dose de 3,5ml</u>
Etanol(95%)	0,7 ml
Polietilenoglicol (Carbowax 400)	0,7 ml
Fosfato de Sódio Monobásico	8,4 mg
Sacarina de Sódio	7,0 mg
Aromatizantes	0,14 ml
Vermelho F,D & C # 40	1,19 mg
Água Purificada	q.s.

O líquido do Exemplo XII é produzido por adição de dextrometorfano base, ao propilenoglicol com agitação. Adicionam-se polietilenoglicol, álcool, aromatizantes e sacarina de sódio em incrementos com agitação. Adiciona-se o fosfato de sódio monobásico como uma solução a 10% em água purificada com agitação. Adiciona-se o pigmento como uma solução aquosa com agitação. Adiciona-se água purificada para perfazer o volume total com agitação. Conquanto se tenham descrito realizações particulares do invento em causa será óbvio para os peritos na arte que se podem fazer várias alterações e modificações sem se afastar do espírito do invento. Pretende-se cobrir, nas reivindicações apensas, todas essas modificações que estão dentro do âmbito do invento.

Lisboa, 31. JAN. 1992

Por THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

O Agente Oficial

ENG.º MANUEL MONIZ PEREIRA

Adjunto do ACP/ Eng.º Vasco Leite

Arco da Conceição, 3-1.º - 1100 LISBOA

31 JAN 1992

- R E I V I N D I C A Ç Õ E S -

1ª. - Processo para a preparação de uma composição anti-tússica, para seres humanos em forma de unidade de dosagem, para administração por via oral caracterizado por compreender de cerca de 1 mg a cerca de 50 mg de dextrometorfano por dose e um transportador farmacêutico oralmente aceitável, tendo a composição um pH de 8 a 11, preferivelmente de 8,4 a 10.

2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por compreender de cerca de 1 mg a cerca de 50mg de dextrometorfano, e um outro fármaco activo para tosse/constipação, para além de fenol, preferivelmente um anti-histamínico, um broncodilatador, um descongestionante, um expectorante, um anestésico local ou um anti-inflamatório/analgésico; e um transportador farmacêutico oralmente aceitável, tendo a composição um pH de 8 a 11, preferivelmente de 8,4 a 10.

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por compreender de cerca de 1 mg a cerca de 50mg de dextrometorfano; uma quantidade segura e eficaz, preferivelmente de 20 mg a 50mg, por dose, de fenol; e um transportador farmacêutico oralmente aceitável; tendo a composição um pH de mais do que 9 a 11, preferivelmente de mais do que 9 a 10.

4ª. - Processo de acordo com quaisquer das reivindicações 1-3, caracterizado por a composição ter um forte tampão básico de pelo menos 0,01 preferivelmente de 0,05 a 2,5 mEq de base, por dose, e de 1 mg a 50 mg, preferivelmente de 2,5 mg a 30 mg, de dextrometorfano, por dose.

1
5
5ª. - Processo de acordo com quaisquer das reivindicações 1-4, caracterizado por a composição ser um líquido aquoso básico que, preferivelmente, compreende ainda de 0,5% a 8% de Avicel[®] RC591.

10
15
20
25
30
35
6ª. - Processo de acordo com quaisquer das reivindicações 1-5, caracterizado por a composição compreender ainda um outro fármaco activo para tosse/constipação seleccionado de 1 mg a 8 mg de clorfeniramina por dose, de 6 mg a 50 mg de difenidramina por dose, de 1 mg a 8 mg de bromfeniramina por dose, de 2 mg a 20 mg doxilamina por dose, de 0,5 mg a 4 mg de triprolidina, de 5 mg a 50 mg de efedrina por dose, de 10 mg a 100 mg de pseudo-efedrina por dose, de 2 mg a 20 mg de fenilefrina por dose, de 5 mg a 50 mg de fenilpropanolamina por dose, de 50 mg a 400 mg de guaifenesina por dose, de 1 mg a 25 mg de benzocaína por dose, de 1 mg a 10 mg de diclonina por dose, de 2 mg a 20 mg de lidocaína por dose, de 5 mg a 50 mg de butacaína por dose, de 50 mg a 750 mg de álcool benzílico por dose; de 0,1 mg a 4 mg de dibucaína por dose, de 0,1 mg a 4 mg de tetracaína por dose, de 10 mg a 150 mg fenolato de sódio por dose, de 20 mg a 200 mg de álcool salicílico por dose, de 1 mg a 10 mg de hexilresorcinol por dose, de 2 mg a 50 mg de mentol por dose, de 60 mg a 100 mg de acetaminógeno por dose, de 100 mg a 800 mg de ibuprofeno por dose, de 75 mg a 1000 mg de aspirina por dose, de 75 mg a 500 mg de naproxeno por dose, e suas misturas.

30
Lisboa, 31. JAN. 1992

Por THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
O AGENTE OFICIAL

35
-26-
ENG.º MANUEL MONTE PEREIRA

Adjunto do ACP Eng.º Vasco Leite

Arco da Conceição, 3-1 - 1100 LISBOA