

(11) *Número de Publicação:* PT 92922 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

A61K031/445 A

A61K009/08 B

A61K047/12 B

A61K047/26 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1990.01.22

(30) *Prioridade:* 1989.01.23 US 300382

(43) *Data de publicação do pedido:*
1990.07.31

(45) *Data e BPI da concessão:*
09/95 1995.09.11

(73) *Titular(es):*

MERRELL DOW PHARMACEUTICALS, INC.
2110 EAST GALBRAITH ROAD CINCINNATI, OHIO
45215 US

(72) *Inventor(es):*

JOSEPH CARL KRISTOF US
RICHARD ALAN KNIPSTEIN US
DEANNE LYNNE BYERS US

(74) *Mandatário(s):*

ANTÓNIO LUÍS LOPES VIEIRA DE SAMPAIO
RUA DE MIGUEL LUIPI 16 R/C 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS CONTENDO DERIVADOS DE PIPERIDINOALCANOL

(57) *Resumo:*

[Fig.]

MEMÓRIA DESCRITIVA
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 92.922

NOME: MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC., norte-
-americana, com sede em 2110 East Galbraith
Road, Cincinnati, Ohio 45215, Estados
Unidos da América,

EPIGRAFE: "Processo para a preparação de composições
farmacêuticas líquidas contendo derivados
de piperidinoalcanol"

INVENTORES: Joseph Carl Kristof, Richard Alan
Knipstein e DeAnne Lynne Byers

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do
artigo 4º da Convenção da União de Paris de 20 de
Março de 1883.

U.S.A. em 23.01.1989, sob o Nº 300,382

4

MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS
LÍQUIDAS CONTENDO DERIVADOS DE PIPERIDINOALCANOL"

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Nas patentes de invenção norte-americanas Nºs 3 878 217, 4 254 129 e 4 285 957 encontram-se descritos diversos derivados de piperidinoalcanol como sendo compostos utilizáveis como anti-histamínicos, agentes anti-alérgicos e broncodilatadores. Englobado no âmbito desta definição genérica dos piperidinoalcanóis encontra-se α -[4-(1,1-dimetiletíl)-fenil]-4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinobutanol o qual está comercialmente disponível como composição farmacêutica em formas de dosagem unitárias no estado sólido para o tratamento de pacientes com sintomas de rinite alérgica sazonal. Também está englobado por essa definição o ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxi-difenilmetil)-1-piperidinil]-butil]- α,α -dimetil-benzoacético, descrito como um agente anti-histamínico na patente de invenção norte-americana Nº 4 254 129 e o qual é um metabolito conhecido de α -[4-(1,1-dimetiletíl)-fenil]-4-(hidroxi-difenilmetil)-1-piperidinobutanol nos animais.

Em geral, estes derivados de piperidinoalcanol são apenas minimamente solúveis em água e por isso os ingredientes terapêuticamente inactivos numa composição farmacêutica que contenha um ou mais destes compostos são muito importantes para proporcio-

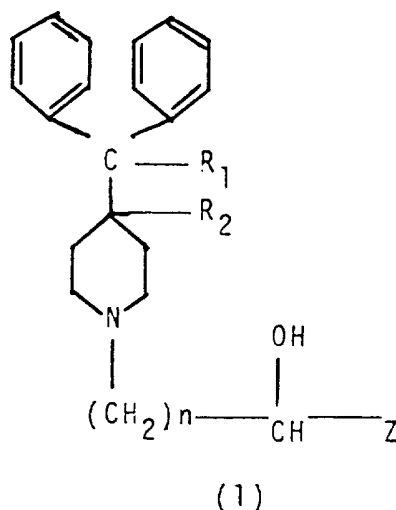
nar a sua absorção eficiente e imediata e a sua biodisponibilidade após a administração oral.

A presente invenção proporciona novas composições farmacêuticas líquidas, as quais permitem uma absorção eficiente e imediata e a biodisponibilidade destes compostos após a sua administração oral.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA PRESENTE INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas para administração oral de diversos derivados de piperidinoalcanol, os quais se encontram descritos nas patentes de invenção norte-americanas Nºs 3 878 217, 4 254 129 e 4 285 957, considerando-se aqui incorporadas as descrições completas de cada patente, como referência. Estes compostos de piperidinoalcanol são úteis como anti-histamínicos, agentes anti-alérgicos e broncodilatadores e são descritos pelas fórmulas gerais (1), (2) e (3).

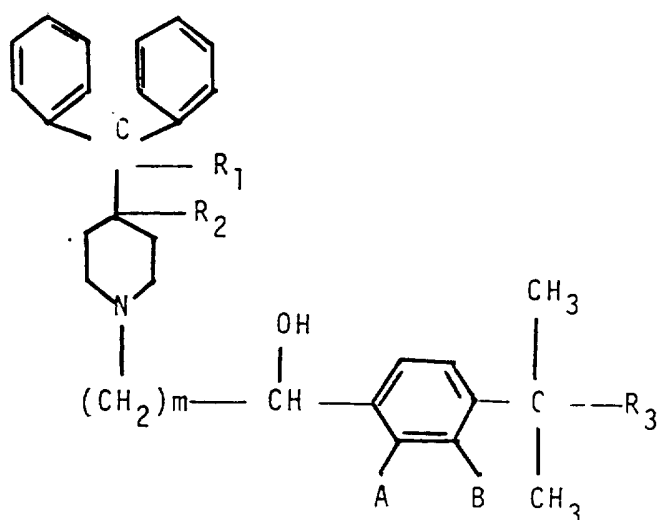
Os compostos de fórmula geral (1) são aqueles aos quais corresponde a fórmula estrutural



na qual R_1 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo hidroxil; R_2 representa um átomo de hidrogênio; ou R_1 e R_2 , considerados em conjunto formam uma segunda ligação entre os átomos de carbono aos quais estão ligados R_1 e R_2 ; n representa um inteiro positivo compreendido entre 1 e 3; Z representa um grupo tienil, fenil ou fenil substituído em que os substituintes no grupo fenil substituído podem estar ligados em posições orto, meta, ou para do núcleo fenil substituído e são seleccionados entre o grupo constituído por um átomo de halogénio, um grupo alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada com 1 a 4 átomos de carbono, um grupo alcoxi inferior com 1 a 4 átomos de carbono, um grupo dialquilo-(inferior)-amino, ou um anel heterocíclico monocíclico saturado seleccionado entre o grupo constituído por pirrolidino, piperidino, morfolino, ou N-alquilo-(inferior)-piperazino,

ou seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis.

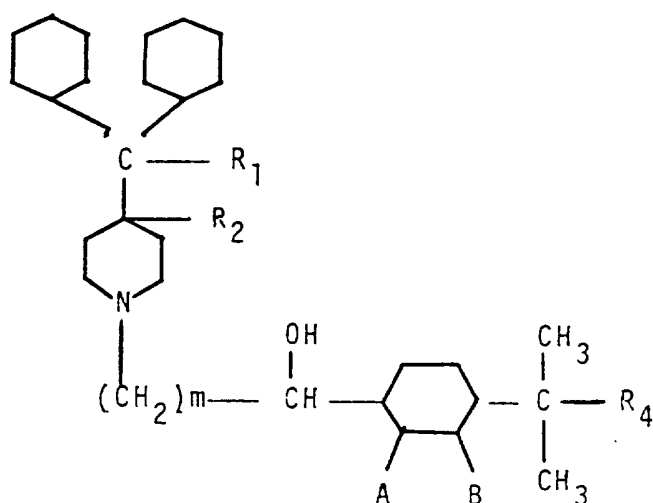
Os compostos de fórmula geral (2) são aqueles aos quais corresponde a fórmula estrutural



na qual R_1 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo hidroxil; R_2 representa um átomo de hidrogênio; ou R_1 e R_2 , considerados em conjunto, formam uma segunda ligação entre os átomos de carbono aos quais estão ligados R_1 e R_2 ; m representa um número inteiro compreendido entre 1 e 5; R_3 representa um grupo $-CH_3$, ou $-CH_2OH$; cada símbolo A e B representa um átomo de hidrogênio ou um grupo hidroxil; com as condições de pelo menos um dos símbolos A ou B representar um átomo de hidrogênio e o outro desses símbolos A ou B não representar um átomo de hidrogênio quando R_3 representar um grupo $-CH_3$;

e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis e os seus isômeros ópticos individuais.

Os compostos de fórmula geral (3) são aqueles aos quais corresponde a fórmula estrutural



(3)

na qual R_1 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo hidroxil; R_2 representa um átomo de hidrogênio; ou R_1 e R_2 , considerados em conjunto, formam uma segunda ligação entre os átomos de carbono aos quais R_1 e R_2 estão ligados; m representa um inteiro compreendido entre 1 e 5; R_4 representa um grupo $-COOH$ ou $-COO$ -alquilo em que o radical alquilo tem 1 a 6 átomos de carbono e é de cadeia linear ou ramificada; cada um dos símbolos A e B representa um átomo de hidrogênio ou um grupo hidroxil; com a condição de pelo menos um dos símbolos A ou B representar um átomo de hidrogênio;

e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis e os seus isômeros ópticos individuais.

As composições farmacêuticas líquidas proporcionadas pela presente invenção para administração oral contêm (a) um pipe-

ridinoalcanol em uma quantidade compreendida entre cerca de 2 e cerca de 25 milimolar (mM), (b) um tampão adequado seleccionado entre o grupo constituído por tampão de ácido glucônico, tampão de ácido láctico, tampão de ácido cítrico e tampão de ácido acético, em uma quantidade compreendida entre cerca de 0,001 e cerca de 0,5 molar (M) e (c) água em uma quantidade compreendida aproximadamente entre 5% e 99% em peso da composição. Além disso, as composições farmacêuticas líquidas da presente invenção podem conter opcionalmente um ou mais ingredientes terapeuticamente inertes e/ou ingredientes terapeuticamente activos diferentes, conforme preceituado e conhecido na especialidade farmacêutica.

As composições farmacêuticas líquidas da presente invenção são úteis para proporcionar uma solução de um ou mais piperidinoalcanóis, a qual pode ser administrada oralmente a um paciente que necessite de tratamento com um agente anti-histamínico. O piperidinoalcanol preferido é o α -[4-(1,1-dimetiletil)-fenil]-4-(hidroxi-difenilmetil)-1-piperidinobutanol.

A quantidade do piperidinoalcanol presente nas composições farmacêuticas líquidas da presente invenção pode variar entre cerca de 2 mM e cerca de 25 mM. A molaridade do piperidinoalcanol presente mede-se em termos de milimoles por litro de composição farmacêutica líquida. Sendo assim, esta quantidade representa uma dose terapeuticamente eficaz do piperidinoalcanol, quando administrada oralmente de acordo com um regimen normalizado e em dosagens unitárias. A quantidade preferida do derivado de piperidinoalcanol presente na composição farmacêutica líquida da presente invenção varia aproximadamente entre 2 mM e 13 mM. Quan

do o piperidinoalcanol desejado for o α -[4-(1,1-dimetiletil)-fenil]-4-(hidroxi-difenilmetil)-1-piperidinobutanol, a quantidade mais preferida desse piperidinoalcanol é de cerca de 6 mM, o que representa cerca de 3 miligramas (mg) por mililitro (ml) ou aproximadamente 30 mg por 10 ml de dose.

Os tampões adequados para utilização na composição farmacêutica líquida da presente invenção são seleccionados entre o grupo constituído por tampão de ácido glucónico, tampão de ácido láctico, tampão de ácido cítrico e tampão de ácido acético.

Tal como agora utilizado, o termo "tampão" pode significar um ou mais dos ácidos livres anteriormente referidos, isto é, o ácido glucónico, ácido láctico, ácido cítrico ou o ácido acético. O termo "tampão" também pode significar um ou mais dos derivados alcalinos dos ácidos livres anteriormente referidos tais como, por exemplo, o gluconato de sódio, lactato de sódio, citrato de sódio ou o acetato de sódio. Além disso, o termo "tampão" também pode significar uma mistura do ácido livre e de um seu derivado alcalino tal como, por exemplo, o ácido glucónico e o gluconato de sódio, o ácido láctico e o lactato de sódio, o ácido cítrico e o citrato de sódio, ou o ácido acético e o acetato de sódio. Por exemplo, a designação "tampão de ácido glucónico" pode significar (i) ácido glucónico, (ii) gluconato de sódio ou (iii) ácido glucónico e gluconato de sódio.

O tampão preferido para a composição farmacêutica líquida da presente invenção é o tampão de ácido glucónico. Os especialistas na matéria conhecem bem o facto de o ácido glucónico



poder existir em equilíbrio químico com a glucono- δ -lactona. Em consequência, é evidente que para os especialistas na matéria, o ácido glucônico tal como genericamente abrangido pela definição apresentada anteriormente para o termo "tampão", pode ser proporcionado por uma solução de glucono- δ -lactona.

O tampão preferido para a composição farmacêutica líquida da presente invenção é constituído por uma mistura de um ácido livre e de um seu derivado alcalino tal como, por exemplo, o ácido glucônico e o gluconato de sódio. Ao fazer-se o ajustamento das proporções molares entre o ácido livre e o seu derivado alcalino, obtém-se um tampão com valores de pH diferentes. Um especialista na matéria, ao fazer ajustamentos adequados das proporções molares entre o ácido livre e o seu derivado alcalino, pode obter uma composição farmacêutica líquida caracterizada por apresentar um dado valor de pH pretendido.

São preferidas as composições farmacêuticas líquidas da presente invenção caracterizadas por terem um valor de pH compreendido entre cerca de 2 e cerca de 7. São mais preferenciais as composições farmacêuticas líquidas da presente invenção caracterizadas por terem um valor de pH compreendido entre 4 e 6, aproximadamente.

A quantidade de tampão presente nas composições farmacêuticas líquidas da presente invenção pode variar entre 0,001 M e 0,5 M, aproximadamente. Mede-se a molaridade do tampão em termos de moles por litro da composição farmacêutica líquida. O intervalo anterior de variação para a concentração molar do tampão re-

flexte a soma do número de moles de cada parte do tampão presente na composição farmacêutica líquida. Por exemplo, se a composição desejada contiver simultaneamente ácido glucônico e gluconato de sódio, a soma do número de moles de ácido glucônico e do número de moles do gluconato de sódio deve estar compreendida entre 0,001 M e 0,5 M, aproximadamente. A título de exemplo adicional, se a composição desejada contiver simultaneamente tampões de ácido glucônico e de ácido láctico, a soma do número de moles de gluconato/ácido glucônico e do número de moles de lactato/ácido láctico, em conjunto, deve estar compreendida entre 0,001 M e 0,5 M, aproximadamente.

Como é sabido e evidente para os especialistas farmacêuticos, as composições farmacêuticas líquidas da presente invenção podem conter, para além dos ingredientes anteriormente referidos, um ou mais ingredientes diferentes farmacêuticamente aceitáveis tais como os que são genericamente descritos em Remington's Pharmaceutical Sciences, Easton, Pennsylvania, 16^a Edição, 1980. Os ingredientes farmacêuticamente aceitáveis são ingredientes terapeuticamente inertes tais como os normalmente utilizados na especialidade. Esses ingredientes terapeuticamente inertes englobam: agentes tensioactivos tais como ésteres de ácidos gordos de cadeia longa de polioxietileno-sorbitano incluindo o poli-sorbato 80 (também conhecido por Tween 80), diversos poloxâmeros ou derivados plurônicos incluindo o Pluronic-F68; veículos convencionais tais como a glicerina, a lactose, o propilenoglicol, os polietilenoglicóis de diversos pesos moleculares médios incluindo os Peg 400, 1000 e 3350 e seus derivados tais como os ésteres de ácidos gordos de polioxietileno incluindo o monosterato de polietileno-

glicol e semelhantes; outros excipientes tais como os óleos vegetais hidrogenados e semelhantes; agentes edulcorantes tais como o sorbitol, a sacarina, a sacarina de sódio, a sacarose, o aspartamo, o xarope de glucose hidrogenada (tal como a licasina), o manitol, o acessulfamo K, a monoamônio-glicerizina, o xarope de cereais rico em fructose, o açúcar invertido e semelhantes; agentes corantes; agentes aromatizantes; anti-oxidantes; e conservantes e agentes anti-microbianos. Estes ingredientes adicionais podem representar conjuntamente quantidades até cerca de 90% em peso da composição. A selecção de um ingrediente ou de ingredientes particulares e as quantidades utilizadas podem ser determinadas facilmente por um especialista na matéria tomando como referência as práticas e procedimentos normalizados. Existe uma combinação preferencial de ingredientes adicionais constituída por glicerina (99%), propilenoglicol, etanol (95%) e xarope de glucose hidrogenada em quantidades compreendidas, de preferência, entre cerca de 10 e 40% (v/v), entre cerca de 10 e cerca de 30% (v/v), entre cerca de 1 e cerca de 10% (v/v) e entre cerca de 20 e cerca de 50% (v/v), sendo mais preferidas, respectivamente, as percentagens de 25% (v/v), 20% (v/v), 5% (v/v) e 35% (v/v).

Como é evidente, um especialista farmacêutico sabe que as composições farmacêuticas líquidas da presente invenção podem conter também ingredientes terapeuticamente activos diferentes dos piperidinoalcanóis. Sabe-se que os anti-histamínicos podem ser benéficamente combinados com alguns descongestionantes, com supressores de tosse, com expectorantes e com agentes analgésicos numa forma de dosagem única. Encontram-se disponíveis comercialmente muitos exemplos dessas associações de produtos terapêuticos. Ana-

logamente, a composição farmacêutica líquida da presente invenção também pode ser formulada de modo a conter agentes descongestionantes tais como a pseudo-efedrina, a fenil-efedrina e semelhantes; agentes analgésicos tais como a aspirina, acetominofeno, ibuprofeno e semelhantes; agentes supressores de tosse tais como o dextrometorfano, a codeína e semelhantes; e agentes expectorantes tais como a guaifenesina e semelhantes. A escolha de um ou mais ingredientes terapeuticamente activos, para além dos piperidinoalcanóis, e as quantidades a serem utilizadas podem ser determinadas facilmente por um especialista na matéria, tomando como referência os procedimentos e práticas normalizados e os níveis de dosagem prescritos para os ingredientes terapeuticamente activos adicionais. Além disso, um especialista farmacêutico pode verificar que muitos destes ingredientes terapeuticamente activos adicionais podem ser utilizados sob a forma dos respectivos sais farmacêuticamente aceitáveis. Por exemplo, pode utilizar-se cloridrato de pseudo-efedrina, cloridrato de fenil-efedrina, bromidrato de dextrometorfano, fosfato de codeína, sulfato de codeína e semelhantes.

Os ingredientes das composições farmacêuticas líquidas de acordo com a presente invenção são formulados de acordo com práticas e procedimentos normalizados bem conhecidos na especialidade farmacêutica, utilizando técnicas de formulação e de preparação convencionais.

Em geral, as composições farmacêuticas líquidas podem ser preparadas dissolvendo o piperidinoalcanol na solução tampão aquo desejada. Prepara-se a solução tampão dissolvendo o tampão de-

sejado em água. É possível dissolver ingredientes adicionais da composição farmacêutica líquida desejada numa solução aquosa de tampão e de piperidinoalcanol. No caso de se desejar como tampão uma mistura de ácido livre e do seu derivado alcalino tal como, por exemplo, ácido glucônico e gluconato de sódio, a dissolução do derivado de piperidinoalcanol pode ser facilitada dissolvendo-se o piperidinoalcanol numa solução aquosa do ácido livre. Depois, pode adicionar-se o derivado alcalino do ácido livre à solução juntamente com os outros ingredientes. A dissolução do derivado de piperidinoalcanol na solução tampão aquosa pode ser facilitada humedecendo primeiro o derivado de piperidinoalcanol com um agente humectante tal como o etanol.

Segundo um aspecto preferido da presente invenção, as composições farmacêuticas líquidas da presente invenção são preparadas de acordo com os Exemplos 1, 2 e 3. Os exemplos que se seguem são apenas ilustrativos e não devem ser considerados como limitativos do âmbito da presente invenção por qualquer forma.

EXEMPLO 1

Formulação Farmacêutica Líquida para α -[4-(1,1-dimetiletil)-fenil]-4-(hidroxi-difenilmetil)-1-piperidinobutanol Contendo Sacarina e PEG 400

Colocou-se 6 gramas (g) de α -[4-(1,1-dimetiletil)-fenil]-4-(hidroxi-difenilmetil)-1-piperidinobutanol em pó num balão de 2000 mililitros (ml) e molhou-se o pó com 100 ml de etanol (95%, USP). Adicionou-se-lhe 13,6 ml de uma solução 2,5 molar (M) de glu

cono- δ -lactona em água purificada, adicionou-se-lhe mais 160 ml de água purificada e agitou-se até se obter uma solução límpida. Adicionou-se 200 ml de polietilenoglicol 400 e 83 ml de uma solução 2,0 M de gluconato de sódio em água purificada, enquanto se mantinha a agitação.

Adicionou-se 600 ml de lincasina (xarope de glucose hidrogenada), sob agitação. Adicionou-se 800 ml de uma solução de 10 miligramas (mg)/ml de sacarina em glicerina, sob agitação, e ajustou-se o volume (2000 ml) utilizando q.s. de água purificada.

Para se fazer a preparação da solução de sacarina/glicerina aqueceu-se uma mistura de 10 g de sacarina em 100 e 1000 ml de glicerina à temperatura de 90°C, sob agitação constante até à dissolução. Deixou-se a solução arrefecer até à temperatura ambiente antes da sua utilização.

A composição farmacêutica líquida apresentou a composição descrita no Quadro 1:

QUADRO 1

COMPOSIÇÃO DA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA LÍQUIDA CONTENDO
SACARINA E PEG 400

INGREDIENTE	QUANTIDADE EM 2000 ml	COMPOSIÇÃO
Ingrediente Terapeu- ticamente activo*	6 g	3 mg/ml ou 6,4 mM
Etanol (95%)	100 ml	5% v/v
Polietilenoglicol 400	200 ml	10% v/v
Glicerina	800 ml	40% v/v
Glucono- δ -Lactona	6,06 g	0,017 M
Gluconato de Sódio	36,2 g	0,083 M
Licasina	600 ml	30% v/v
Sacarina	8,0 g	0,4% p/v
Água	q.s. até 2000 ml	_____

* α -[4-(1,1-dimetil-etil)-fenil]-4-
 -(hidroxi-fenilmetil)-1-piperidinobutanol

EXEMPLO 2

Formulação Farmacêutica Líquida para α -[4-(1,1-dimetiletil)-fenil]-4-(hidroxi-difenilmetil)-1-piperidinobutanol Contendo Sacarina de Sódio e Propilenoglicol

Colocou-se 6 gramas (g) de α -[4-(1,1-dimetiletil)-fenil]-4-(hidroxi-difenilmetil)-1-piperidinobutanol em pó e 8 g de sacarina de sódio num balão de 2000 mililitros (ml) e molhou-se a mistura de pós com 100 ml de etanol (95%, USP). Adicionou-se-lhe 13,6 ml de uma solução 2,5 molar (M) de glucono- δ -lactona em água purificada, adicionou-se mais 160 ml de água purificada e agitou-se até se obter uma solução límpida. Adicionou-se 400 ml de propilenoglicol e 83 ml de uma solução 2,0 M de gluconato de sódio em água purificada, sob agitação.

Adicionou-se 700 ml de lícasina (xarope de glucose hidrogenada) e 500 ml de glicerina, sob agitação, e depois ajustou-se o volume (2000 ml) utilizando q.s. de água purificada.

A composição farmacêutica líquida resultante apresentou a composição descrita no Quadro 2:

QUADRO 2

COMPOSIÇÃO DA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA LÍQUIDA CONTENDO
SACARINA DE SÓDIO E PROPILENOGLICOL

INGREDIENTE	QUANTIDADE EM 2000 ml	COMPOSIÇÃO
Ingrediente terapeu- ticamente activo*	6 g	3 mg/ml ou 6,4 mM
Etanol (95%)	100 ml	5% v/v
Propilenoglicol	400 ml	20% v/v
Glicerina (99%)	500 ml	25% v/v
Glucono- δ -Lactona	6,06 g	0,017 M
Gluconato de Sódio	36,2 g	0,083 M
Licasina	700 ml	35% v/v
Sacarina de Sódio	8,0 g	0,4% p/v
Água	q.s. até 2000 ml	_____

* α -[4-(1,1-dimetil-etil)-fenil]-4-
 -(hidroxí-fenilmetil)-1-piperidinobutanol

EXEMPLO 3

Formulação Farmacêutica Líquida para α -[4-(1,1-dimetiletil)-fenil]-4-(hidroxi-difenilmetil)-1-piperidinobutanol Contendo Sorbitol

Colocou-se 6 gramas (g) de α -[4-(1,1-dimetiletil)-fenil]-4-(hidroxi-difenilmetil)-1-piperidinobutanol em pó e 8 g de sacarina de sódio num balão de 2000 mililitros (ml) e molhou-se a mistura de pós com 60 ml de etanol (95%, USP). Adicionou-se 13,6 ml de uma solução 2,5 molar (M) de glucono- δ -lactona em água purificada e adicionou-se mais 160 ml de água purificada. Adicionou-se 200 ml de polietilenoglicol 400, 83 ml de uma solução 2,0 M de gluconato de sódio em água purificada e agitou-se até se obter uma solução límpida.

Adicionou-se 800 ml de uma solução de sorbitol (USP, a 70% em água purificada), sob agitação. Adicionou-se 800 ml de glicerina (99%), sob agitação, e ajustou-se o volume (2000 ml) utilizando q.s. de água purificada.

A composição farmacêutica líquida resultante apresentou a composição descrita no Quadro 3.

QUADRO 3

COMPOSIÇÃO DA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA LÍQUIDA CONTENDO
SORBITOL

INGREDIENTE	QUANTIDADE EM 2000 ml	COMPOSIÇÃO
Ingrediente terapeu- ticamente activo*	6 g	3 mg/ml ou 6,4 mM
Etanol (95%)	100 ml	5% v/v
Poli(etilenoglicol 400	200 ml	10% v/v
Glicerina	700 ml	35% v/v
Glucono- δ -Lactona	6,06 g	0,017 M
Gluconato de Sódio	36,2 g	0,083 M
Sacarina de Sódio	8 g	0,04% p/v
Solução de Sorbitol (70%)	500 ml	25% v/v
Água	q.s. até 2000 ml	—

* α -[4-(1,1-dimetil-etil)-fenil]-4-
 -(hidroxi-fenilmetil)-1-piperidinobutanol

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas líquidas, caracterizado pelo facto de se adicionar misturando a) um piperidinoalcanol em uma quantidade compreendida entre 2 e 25 M aproximadamente; b) um tampão adequado, seleccionado no grupo constituído por ácido glucónico, ácido lático, ácido cítrico e ácido acético, em uma quantidade compreendida entre 0,001 e 0,5 M aproximadamente e c) água em uma quantidade compreendida entre cerca de 5 % e cerca de 99 % em peso da composição.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o piperidinoalcanol ser α -[4-(1,1-dimetil-etil)-fenil]-4-(hidroxi-difenilmetil)-1-piperidinobutanol.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo facto de se incorporar o α -[4-(1,1-dimetiletil)-fenil]-4-(hidroxi-difenilmetil)-1-piperidinobutanol em uma quantidade compreendida entre 2 e 13 mM aproximadamente.

4.- Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo facto de se incorporar o α -[4-(1,1-dimetiletil)-fenil]-4-(hidroxi-difenilmetil)-1-piperidinobutanol em uma quantidade de cerca de 6 mM.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo facto de o tampão adequado ser tampão de ácido glucónico.

6.- Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo facto de se incluir o tampão de ácido glucónico em uma quantidade compreendida entre 0,01 e 0,15 M aproximadamente.

7.- Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo facto de se incorporar adicionalmente glicerina (99 %) em uma quantidade de cerca de 25 % (v/v), propilenoglicol em uma quantidade de cerca de 20 % (v/v), xarope de glicose hidrogenada em uma quantidade de cerca de 35 % (v/v) e sacarina de sódio em uma quantidade de cerca de 0,4 % (p/v).

8.- Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo facto de se incorporar ainda cerca de 40 % (v/v de glicerina a 99 %, cerca de 10 % (v/v) de polietilenoglicol 400, cerca de 30 % (v/v) de xarope de glicose hidrogenada e cerca de 0,4 % (p/v) de sacarina,

Lisboa, 22 de Janeiro de 1990

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'M. J. Gomes', with a horizontal line underneath.

R E S U M O

"Processo para a preparação de composições farmacêuticas
líquidas contendo derivados de piperidinoalcanol"

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de uma composição farmacêutica líquida que consiste em misturar:

a) 2 a 25 mM aproximadamente de piperidinoalcanol; b) um tampão adequado, seleccionado no grupo constituído por tampão de ácido glucónico, tampão de ácido láctico, tampão de ácido cítrico e tampão de ácido acético, em uma quantidade compreendida entre cerca de 0,001 e 0,5 M; e c) água em uma quantidade compreendida entre cerca de 5 % e cerca de 99 % em peso da composição.

Lisboa, 22 de Janeiro de 1990

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

