



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112015021403-7 B1

(22) Data do Depósito: 11/03/2014

(45) Data de Concessão: 14/02/2023

(54) Título: COMPOSIÇÃO ORAL SÓLIDA ANTITUSSÍGENA DE LIBERAÇÃO MODIFICADA COMPREENDENDO BENZONATATO EM UMA MATRIZ

(51) Int.Cl.: A61K 9/14; A61K 9/16; A61K 9/20; A61K 9/28; A61K 9/50; (...).

(30) Prioridade Unionista: 13/03/2013 US 61/780,689; 30/08/2013 US 61/872,019.

(73) Titular(es): TRIS PHARMA, INC..

(72) Inventor(es): ANDREA NELSON; QUIN-ZENE CHEN; HARSH MEHTA; YU-HSING TU.

(86) Pedido PCT: PCT US2014023106 de 11/03/2014

(87) Publicação PCT: WO 2014/159340 de 02/10/2014

(85) Data do Início da Fase Nacional: 02/09/2015

(57) Resumo: CÁPSULAS E COMPRIMIDOS SÓLIDOS DE BENZONATATO DE LIBERAÇÃO MODIFICADA Trata-se de uma cápsula ou comprimido sólido antitussígeno de liberação modificada de 12 horas que compreende um benzonatato em uma matriz com uma quantidade suficiente de uma ou mais substâncias independentes de pH de liberação modificada farmaceuticamente aceitável para fornecer um perfil de liberação modificada de 12 horas ao benzonatato, em que não há substancialmente nenhuma liberação de benzonatato a partir do comprimido ou da cápsula na cavidade bucal e não mais do que cerca de 25% de liberação do benzonatato dentro de 1 hora conforme determinado em um ensaio de dissolução in vitro. A liberação modificada pode ser fornecida por (a) uma substância cerosa ou cera insolúvel em água de alta temperatura de fusão, (b) um polímero hidrofílico de baixa viscosidade tal como uma hidroxipropil metilcelulose, (c) um revestimento entérico inverso ou combinações dos mesmos. O benzonatato pode estar em um adsorbato com uma sílica ou silicato ou em um complexo com um complexo de resina de troca de íon ácido fraco.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÃO ORAL SÓLIDA ANTITUSSÍGENA DE LIBERAÇÃO MODIFICADA COMPREENDENDO BENZONATATO EM UMA MATRIZ**".

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0001] O benzonatato é um supressor de tosse ou antitussígeno oral não narcótico com efeitos terapêuticos que duram cerca de 6 a 8 horas após a entrega de uma composição de liberação imediata. Seu nome formal é para-butilaminobenzoato de 2,5,8,11,14,17,20,23,26-nonaoxaoctacosan-28-ila. Como não é um opioide, o benzonatato não é propenso a abuso potencial como alguns outros medicamentos para tosse, tal como codeína. Consulte, por exemplo, a Patente nº 8.357.398. O benzonatato foi aprovado pela Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) dos EUA em 1958 para administração como um antitusígeno. [www.medicinenet.com/Benzonatate/article.htm, acessado em 12 de março de 2013].

[0002] O benzonatato é uma butilamina, relacionada quimicamente a outros anestésicos locais de éster, tal como procaína e tetracaína. Relata-se que o benzonatato atua como um anestésico local, diminuindo a sensibilidade de receptores de extensão nas vias aéreas inferiores e nos pulmões, reduzindo, assim, a vontade de tossir após respirar fundo. Consulte, por exemplo, a Patente US nº 4.775.694. Como um antitusígeno, relata-se que o benzonatato reduz a tosse em várias afecções respiratórias, tal como bronquite, enfisema, influenza e pneumonia. Consulte, por exemplo, <http://www.medicalook.com/reviews/Benzonatate.html>, acessado em 12 de março de 2013.

[0003] As Patentes US nºs 8.357.398, WO 2012/054067, US 2013/0096191A1, US 2011/0091509, todas de Howard et al, descrevem formas de doses orais de benzonatato declaradas como úteis para aplicações de antitusígeno. Howard et al descrevem a ligação de benzonatato a uma resina de troca de íon para os propósitos descritos

de redução do risco de engasgamento e sabor ruim de benzonatato.

[0004] A Patente U.S. nº 6.793.934, Burnside et al, descreve o uso de aluminometsilicato de magnésio granulado sozinho ou em conjunto com fosfato de cálcio dibásico para converter um fármaco líquido, tal como benzonatato, em um pó. A Patente U.S. nº 6.793.934 descreve a mistura de benzonatato com álcool etílico para reduzir sua viscosidade antes da mescla com a combinação de aluminometsilicato de magnésio granulado, fosfato de cálcio dibásico e estearato de magnésio. O álcool etílico é removido durante o processamento do pó resultante.

[0005] A Patente US nº 4.775.694, Press et al, reivindica uma emulsão de óleo em água com uma fase de água contínua e uma fase de óleo descontínua. Essencialmente, todo o benzonatato está presente na fase de óleo descontínua da emulsão.

[0006] O Pedido de Patente US nº 2008/0176955 A1, Heck et al, descreve composições farmacêuticas que contêm uma combinação de benzonatato e guaifenesina que são projetadas para fornecer alívio de tosse a indivíduos sensíveis a opiatos, incluindo crianças e outros pacientes pediátricos.

[0007] O benzonatato está comercialmente disponível atualmente na forma de liberação intermediária como cápsulas de softgel de 100 mg e 200 mg. A dose inicial é uma cápsula de gel de 100 mg por mês, 3 vezes ao dia (efeito de 8 horas). A dosagem pode ser aumentada conforme necessário, até um máximo de 600 mg por dia. Devido a sua potência e toxicidade potencial, as cápsulas precisam ser engolidas intactas a fim de permitir liberação mais lenta do medicamento. A absorção excessiva de benzonatato (um anestésico local) na mucosa oral resultará no rápido desenvolvimento de dormência da boca e garganta. Em casos extremos, a boca e a faringe podem tornar-se tão dormentes que aspiração pulmonar pode ocorrer. A absorção excessiva de benzonatato pode ocorrer se as cápsulas de gel forem mastiga-

das ou deixadas dissolver na boca. Isso pode levar a uma superdose do fármaco.

[0008] São necessárias na técnica composições de benzonatato que evitem os efeitos colaterais indesejáveis associados à liberação desse fármaco na cavidade bucal.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0009] São descritas no presente documento composições sólidas de benzonatato de liberação modificada. Reduzindo-se o número de doses que são tomadas por dia, as composições no presente documento fornecem benefícios adicionais, incluindo conveniência, para o paciente. Adicionalmente, as composições fornecidas no presente documento evitam a liberação na cavidade bucal e fornecem uma liberação modificada do benzonatato para reduzir o número de doses exigidas por dia, evitando, assim, efeitos colaterais indesejáveis e potencialmente sérios associados ao benzonatato. Adicionalmente, é um objetivo das composições fornecidas no presente documento fornecer uma taxa de liberação estável *in vitro* e *in vivo* por pelo menos a duração de condições e tempos de armazenamento de vida de prateleira convencionais.

[0010] Em um aspecto, é fornecida uma composição oral sólida de liberação modificada que compreende (a) benzonatato em uma matriz, em que a dita matriz é uma dispersão sólida homogênea que compreende (i) um componente de benzonatato e (ii) pelo menos uma substância de formação de matriz hidrofílica ou hidrofóbica independente de pH de liberação modificada farmaceuticamente aceitável em uma quantidade eficaz para fornecer um perfil de liberação modificada ao benzonatato e (b) um revestimento entérico inverso sobre o benzonatato em uma matriz (a), em que não há mais do que cerca de 50%, de preferência menos do que cerca de 40%, com mais preferência menos do que cerca de 25%, do benzonatato liberado da composição dentro

de 1 hora, cerca de 50% a cerca de 80% do benzonatato liberado da composição dentro de cerca de 6 horas e não menos do que cerca de 80% liberado da composição em cerca de 12 horas, conforme determinado em um teste de dissolução *in vitro* e substancialmente nenhuma liberação de benzonatato da composição na cavidade bucal ou esôfago.

[0011] Em outro aspecto, é fornecida uma composição antitussígena de cápsula ou comprimido sólido de liberação modificada que compreende benzonatato em uma matriz, em que a dita matriz é uma dispersão sólida homogênea que compreende (a) um componente de benzonatato selecionado a partir do grupo que consiste em (i) um adsorbato que compreende benzonatato e um adsorvente ou (ii) um complexo de benzonatato e resina de troca de íon ácido fraco e (b) pelo menos uma substância cerosa ou cera insolúvel em água formadora de matriz, de alta temperatura de fusão, independente de pH, de liberação modificada farmaceuticamente aceitável em uma quantidade eficaz para fornecer um perfil de liberação modificada ao benzonatato, em que não há mais do que cerca de 50% de liberação do benzonatato da composição dentro de 1 hora conforme determinado em um ensaio de dissolução *in vitro* e substancialmente nenhuma liberação de benzonatato da composição na cavidade bucal ou esôfago. Em uma modalidade, o adsorbato de benzonatato compreende benzonatato e uma sílica ou silicato. Um exemplo adequado de um silicato é silicato de cálcio.

[0012] Em um aspecto adicional, é descrita uma composição antitussígena de cápsula ou comprimido sólido de liberação modificada que compreende benzonatato em uma matriz, em que a dita matriz é uma dispersão sólida homogênea que compreende (a) um adsorbato que compreende um benzonatato e uma sílica com base não metálica e (b) cerca de 5% em p/p a cerca de 30% em p/p de behenato de gli-

cerila, em que não há mais do que cerca de 25% de liberação do benzonatato da composição dentro de 1 hora conforme determinado em um ensaio de dissolução *in vitro* e substancialmente nenhuma liberação de benzonatato da composição na cavidade bucal ou esôfago.

[0013] Em ainda um aspecto adicional, é descrito um comprimido sólido antitussígeno de liberação modificada que compreende uma dispersão homogênea que compreende adsorbato de benzonatato e silicato de cálcio e pelo menos uma substância cerosa ou cera insolúvel em água de formação de matriz, de alta temperatura de fusão, independente de pH de liberação modificada farmaceuticamente aceitável em uma quantidade eficaz para fornecer um perfil de liberação modificada ao benzonatato, em que não há mais do que cerca de 25% de liberação do benzonatato dentro de 1 hora conforme determinado em um ensaio de dissolução *in vitro* e substancialmente nenhuma liberação de benzonatato da composição na cavidade bucal ou esôfago.

[0014] Em outro aspecto, é descrito um comprimido oral sólido antitussígeno de liberação modificada que compreende um núcleo e um revestimento entérico inverso sobre o núcleo. O núcleo compreende benzonatato em uma matriz, em que a dita matriz é uma dispersão sólida homogênea que compreende (a) um adsorbato que compreende benzonatato e uma sílica, em que a porcentagem em peso de benzonatato no adsorbato é cerca de 50% em peso de benzonatato a cerca de 75% em peso de benzonatato, com base no peso do adsorbato, (b) cerca de 4% a cerca de 20% de um material de formação de matriz hidrofílica ou hidrofóbica, em peso com base no peso do núcleo, e em que a razão entre adsorbato de benzonatato e polímero é cerca de 8:1 a cerca de 1:1, ou razões entre, por exemplo, cerca de 6:1 a cerca de 2:1. O comprimido compreende, adicionalmente, 5% a cerca de 20% em peso de um revestimento entérico inverso em que a porcentagem em peso de revestimento é baseada no comprimido revestido total an-

tes de qualquer revestimento de vedação opcional, em que não há substancialmente nenhuma liberação de benzonatato do comprimido na cavidade bucal ou esôfago e não mais do que cerca de 25% de liberação do benzonatato dentro de 1 hora conforme determinado em um ensaio de dissolução *in vitro*.

[0015] Em ainda um aspecto adicional, é descrita uma composição antitussígena de cápsula ou comprimido sólido de liberação modificada de 12 horas que compreende benzonatato em uma matriz, em que a dita matriz é uma dispersão sólida homogênea que compreende (a) um complexo de benzonatato e resina de troca de íon ácido fraco e (b) pelo menos uma substância cerosa ou cera insolúvel em água de formação de matriz, de alta temperatura de fusão, independente de pH de liberação modificada farmaceuticamente aceitável em uma quantidade eficaz para fornecer um perfil de liberação modificada de 12 horas ao benzonatato, em que não há mais do que cerca de 25% de liberação do benzonatato dentro de 1 hora conforme determinado em um ensaio de dissolução *in vitro* e substancialmente nenhuma liberação de benzonatato a composição in na cavidade bucal e esôfago.

[0016] Em ainda um aspecto adicional, é fornecida uma composição sólida antitussígena de liberação modificada de 12 horas que compreende benzonatato. Essa composição sólida fornece um perfil farmacocinético para benzonatato em que sua concentração plasmática máxima em média geométrica tem uma área sob a curva (AUC)_{inf} de cerca de 110 a cerca de 170 ng·h/ml, uma C_{max} de cerca de 15 a cerca de 25 ng/ml e um T_{max} de cerca de 12 a 20 horas, após uma administração oral diária da dita composição sólida (equivalente em dose única a 300 mg de benzonatato em adultos/2x/dia ou 600 mg por dia). Em outra modalidade, essa composição fornece uma liberação *in vitro*, em que não há mais do que cerca de 25% de liberação do benzonatato dentro de 1 hora, não mais do que cerca de 80% de liberação

dentro de 6 horas e não menos do que cerca de 80% de liberação em 12 horas, conforme determinado em um ensaio de dissolução *in vitro* e substancialmente nenhuma liberação de benzonatato da composição na cavidade bucal ou esôfago.

[0017] Em ainda um aspecto adicional, é fornecida uma cápsula ou comprimido sólido antitussígeno de liberação modificada de 12 horas que compreende benzonatato. Esse comprimido ou pó fornece um perfil farmacocinético para benzonatato em que sua concentração plasmática máxima em média geométrica tem uma área sob a curva (AUC)_{inf} de cerca de 121 a cerca de 245 ng·h/ml, uma C_{max} de cerca de 28 a cerca de 34 ng/ml e um T_{max} de cerca de 8 a 16 horas, após uma administração oral diária da dita composição sólida (equivalente em dose única a 300 mg de benzonatato em adultos/2x/dia ou 600 mg por dia).

[0018] Ainda outras vantagens e aspectos da invenção serão facilmente aparentes a partir da descrição detalhada a seguir da invenção.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0019] A Figura 1A é um gráfico que fornece os resultados de um bioestudo que compara perfis de tempo e concentração plasmática média de benzonatato para um comprimido de liberação estendida de benzonatato (150 mg, administrados 2x, q12h) em comparação a um fármaco de referência comercialmente disponível (Tessalon® Perles (2x 100 mg q8h); Pfizer Inc). O número de indivíduos foi 14. O fármaco de teste foi administrado em 0 e 12 horas e o fármaco de referência foi administrado em 0, 8 e 16 horas.

[0020] A Figura 1B é um gráfico que fornece os resultados de um bioestudo que compara perfis de tempo e concentração plasmática média de benzonatato para um comprimido de liberação estendida de benzonatato (150 mg, administrados 2x, q12h) em comparação a um fármaco de referência comercialmente disponível (Tessalon® Perles

(2x 100 mg q8h); Pfizer Inc). O número de indivíduos foi 14. O fármaco de teste foi administrado em 0 e 12 horas e o fármaco de referência foi administrado em 0, 12 e 16 horas.

DESCRÍÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0021] É fornecida uma composição sólida antitussígena de liberação modificada que compreende um componente de benzonatato em uma matriz que é uma dispersão sólida homogênea caracterizada por liberação de não mais do que cerca de 55%, não mais do que cerca de 50%, não mais do que cerca de 40%, não mais do que cerca de 30% ou não mais do que cerca de 25% do benzonatato da composição, ou liberação de menos do que 25% do benzonatato na composição dentro de 1 hora conforme determinado em um ensaio de dissolução *in vitro*. Em uma modalidade, a matriz é formada mediante mistura por adição e/ou compressão de um componente de benzonatato com uma substância cerosa ou cera hidrofóbica ou polímero hidrofílico de liberação modificada. O componente de benzonatato pode ser um adsorbato de benzonatato sólido ou benzonatato – resina de troca de íon. A composição pode ter um revestimento entérico inverso. Uma composição sólida de benzonatato de liberação modificada fornecida no presente documento é projetada para evitar efeitos colaterais indesejados associados à liberação de benzonatato na cavidade bucal e para fornecer perfis de liberação *in vitro* e/ou *in vivo* estáveis.

[0022] As composições sólidas fornecidas no presente documento podem ser um comprimido, um pó em cápsula ou minicomprimidos carregados em uma cápsula.

[0023] Conforme definido no presente documento, um perfil de liberação *in vitro* e/ou *in vivo* "estável" significa que o perfil de dissolução *in vitro* e/ou o perfil farmacocinético *in vivo* de uma composição sólida de benzonatato de liberação modificada descrita no presente documento é o mesmo ou substancialmente o mesmo após armaze-

namento da composição durante um período de até pelo menos cerca de 6 meses, cerca de 12 meses, cerca de 18 meses, cerca de 24 meses sob condições ambientes em comparação a quando avaliado de modo substancialmente imediato após a preparação da composição. Um perfil de liberação de dissolução *in vitro* pode ser avaliado com o uso de um ensaio adequado, tais como aqueles conhecidos por aqueles versados na técnica ou descritos no presente documento. Um perfil farmacocinético *in vivo* da composição pode ser avaliado com o uso de parâmetros conhecidos na técnica, incluindo, por exemplo, a área sob a curva (AUC), Cmax e Tmax. "Substancialmente o mesmo" refere-se a uma variação de menos do que cerca de 5%, menos do que cerca de 3% ou menos do que cerca de 1%, entre o perfil selecionado da composição armazenada e o perfil da composição antes do armazenamento.



[0025] Uma composição de benzonatato de liberação imediata tipicamente fornece um efeito de cerca de 6 a 8 horas (por exemplo, Tessalon®). Portanto, um benzonatato de liberação modificada, tal como descrito no presente documento, é caracterizado por ter níveis plasmáticos terapeuticamente eficazes de benzonatato por pelo menos

cerca de 10 a pelo menos cerca de 12 horas após a administração e até cerca de 24 horas.

[0026] As composições descritas no presente documento ajudam a evitar um efeito colateral indesejado associado à liberação de benzonatato na cavidade bucal ou esôfago, em que os efeitos colaterais incluem anestesia local potencialmente letal temporária da mucosa oral, engasgamento ou reações de hipervisibilidade severas; anestesia orofaríngea pode desenvolver-se rapidamente com administração não apropriada. Conforme usado no presente documento, a frase "substancialmente nenhuma liberação de benzonatato" na cavidade bucal significa que nenhuma quantidade de benzonatato e/ou nenhuma quantidade de benzonatato que cause efeitos colaterais é liberada na cavidade bucal. Conforme usado no presente documento, o termo "cavidade bucal" refere-se à boca, isto é, a área ligada pelos lábios, bochechas e língua.

[0027] É fornecida uma composição sólida de liberação modificada que compreende benzonatato. Em uma modalidade, a composição fornece uma cápsula ou comprimido de 12 horas com um perfil farmacocinético para benzonatato em que sua concentração plasmática máxima em média geométrica tem uma área sob a curva (AUC)_{inf} de cerca de 110 a cerca de 170 ng·h/ml, uma C_{max} de cerca de 15 a cerca de 25 ng/ml e um T_{max} de cerca de 12 a 20 horas, após uma administração oral diária de benzonatato (equivalente em dose única a 300 mg, 2x/dia) em adultos. Em outra modalidade, essa composição fornece uma liberação *in vitro*, em que não há mais do que cerca de 25% de liberação do benzonatato dentro de 1 hora, não mais do que cerca de 80% de liberação dentro de 6 horas e não menos do que cerca de 80% de liberação em 12 horas, conforme determinado em um ensaio de dissolução *in vitro* e substancialmente nenhuma liberação de benzonatato da composição na cavidade bucal ou esôfago.

[0028] Em uma modalidade, uma composição antitussígena de cápsula ou comprimido oral sólido de liberação modificada contém benzonatato em uma matriz. A matriz é uma dispersão sólida homogênea que compreende um componente de benzonatato selecionado a partir do grupo que consiste em (i) um pó de adsorbato de benzonatato compressível de fluxo livre não aderente seco ou (ii) um complexo de benzonatato e resina de troca de cátion ácido fraco e (b) pelo menos uma substância cerosa ou cera insolúvel em água de formação de matriz, de alta temperatura hidrofóbica ou polímero hidrofílico de formação de matriz, independente de pH de liberação modificada farmacologicamente aceitável em uma quantidade eficaz para fornecer um perfil de liberação modificada ao benzonatato, caracterizado pela liberação de não mais do que cerca de 55%, não mais do que cerca de 40%, não mais do que cerca de 30% ou não mais do que cerca de 25% do benzonatato da composição, ou liberação de menos do que 25% do benzonatato na composição dentro de 1 hora. Essa taxa de liberação pode ser determinada em um ensaio de dissolução *in vitro* tal como aquele descrito no presente documento. Em uma modalidade, o adsorbato compreende um benzonatato e pelo menos um adsorvente que é uma sílica com base não metálica ou silicato.

[0029] Em outra modalidade, é fornecida uma cápsula ou comprimido sólido de liberação modificada de benzonatato de 12 horas que compreende benzonatato, em que o benzonatato tem um perfil farmacocinético da Figura 1A ou da Figura 1B a uma dose equivalente a uma dose de 300 mg por dia de benzonatato (administrados 2x/dia, equivalente diário total a 600 mg de benzonatato) em um adulto. Em outra modalidade, a cápsula ou comprimido sólido de liberação modificada de benzonatato de 12 horas é caracterizada por fornecer benzonatato com uma concentração plasmática máxima em média geométrica que tem uma área sob a curva (AUC)_{inf} de cerca de 121 a cerca

de 245 ng-h/ml, uma Cmax de cerca de 28 a cerca de 34 ng/ml e um Tmax de cerca de 8 a 16 horas, após uma administração oral única do dito comprimido a uma dose equivalente a 300 mg de benzonatato em adultos. Em um exemplo, o comprimido ou cápsula fornece um benzonatato que tem um perfil farmacocinético caracterizado por uma concentração plasmática máxima em média geométrica que tem uma área sob a curva (AUC)inf de cerca de 150 ng-h/ml, uma Cmax de cerca de 30 ng/ml e um Tmax de cerca de 12 horas.

[0030] Conforme usado no presente documento, a "substância cerosa ou cera insolúvel em água de formação de matriz de alta temperatura de fusão independente de pH" inclui ceras hidrofóbica ou substâncias similares a cera que são sólidas à temperatura ambiente. Apesar de as ceras que têm pontos de fusão na faixa de cerca de 30°C a cerca de 50°C poderem ser utilizadas, mescla ou outro processamento pode precisar ser realizado em temperaturas frias para opor o calor gerado durante o processamento para ceras ou substâncias similares a cera que têm pontos de fusão mais baixos. Particularmente, são desejadas ceras e substâncias similares à cera que têm ponto de fusão na faixa de cerca de 50°C a cerca de 80°C. Os exemplos de uma substância cerosa ou cera insolúvel em água, de formação de matriz, de alta temperatura de fusão, independente de pH adequada incluem, por exemplo, álcool estearílico, álcool acetílico, palmitoestearto de glicerila, monoestearato de glicerila; e cercas selecionadas a partir de um ou mais dentre cera de carnaúba, cera de abelha, cera de candelila, cera microcristalina, cera de ozoquerita, cercas de parafina, behenato de glicerila, estearato de glicerila, oleato de glicerila, miristato de glicerila, palmitato de cetila, caprato de cetila, palmitato de estearila, estearato de estearila, derivados e misturas dos mesmos. Em uma modalidade, behenato de glicerila é usado. O behenato de glicerila está disponível sob o nome comercial de Compritol® 888 ATO (Gattefosse,

França) e tem um ponto de fusão de aproximadamente 70° C e um valor de HLB de 2. Em outra modalidade, palmitoestearato de glicerila ou behenato de glicerila é usado. O palmitoestearato de glicerila sob o nome comercial de Precirol® ATO 5 (Gattefosse, França) é um excipiente líquido do tipo cera com um ponto de fusão de aproximadamente 56°C e um valor de HLB de 2. Em ainda outra modalidade, álcool ce-toestearílico é usado, que tem um ponto de fusão na faixa de cerca de 48°C a cerca de 56°C, ou cerca de 52°C. Em um exemplo adicional, álcool acetílico, que tem um ponto de fusão na faixa de cerca de 45°C a cerca de 52°C pode ser usado sozinho ou em combinação com uma ou mais ceras ou substâncias cerasas. Adequadamente, ceras ou substâncias cerasas de grau farmacêutico são usadas nas composições.

[0031] Conforme descrito no presente documento, a quantidade da pelo menos uma substância cerosa ou cera insolúvel em água de formação de matriz de alta temperatura de fusão independente de pH eficaz para fornecer ao benzonatato o perfil de liberação de 12 horas descrito no presente documento é, de modo geral, a quantidade de cerca de 4 % em p/p a 60% em p/p, cerca de 4% em p/p a cerca de 20% em p/p, ou cerca de 4% em p/p a cerca de 10% em p/p da pelo menos uma cera com base no peso da composição total. Alternativamente, a quantidade eficaz pode ser determinada com base na razão entre o adsorbato de benzonatato e a pelo menos uma cera, que está na faixa de cerca de 5:1 a cerca de 2:1, ou cerca de 4:1 a cerca de 3:1. Em ainda outra alternativa, a quantidade eficaz da cera de formação de matriz pode ser determinada com base na razão entre complexo de benzonatato e resina de troca de íon e cera de formação de matriz, que está na faixa de cerca de 5:1 a cerca de 2:1, ou cerca de 3:1. Esses componentes de liberação modificada de benzonatato são descritos em mais detalhes neste relatório descritivo.

[0032] Conforme usado no presente documento, os "polímeros hi-

drofílicos de liberação modificada de formação de matriz de baixa viscosidade independente de pH" incluem polímeros hidrofílicos que são sólidos à temperatura ambiente e que, quando comprimidos em uma matriz, proporcionam propriedades de liberação modificada a um fármaco dentro da matriz que é assim formada. Os polímeros adequados podem incluir gomas naturais, tais como coma tragacanto de acácia, goma de alfarroba, goma guar, goma caraia, celuloses modificadas, incluindo metilcelulose, hidroximetilcelulose (HMC), Hidroxipropil celulose (HPC), hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose, Hidroxipropil metilcelulose (hipromelose ou HPMC), ágar, pectina, carragena, alginato, carboxipolimetileno, gelatina, caseína e derivados de amido modificados ou combinações dos mesmos. Uma variedade de polímeros hidrofílicos de grau alimentício e grau farmacêutico estão comercialmente disponíveis. Por exemplo, HPMCs de grau alimentício do tipo K METHOCEL™, incluindo, por exemplo, K100M, K15M, F4M, K4M, K100LV, K3, E15LV, E5 e E3. Para propósitos de ilustração apenas, esses podem ter viscosidades médias de cerca de 4000 mPa-s (K4M), cerca de 15.000 mPa-s (K15M) ou cerca de 100.000 mPa-S. Uma hidroxipropil celulose [LXF, Ashland Chemical] é caracterizada por um peso molecular de 95.000 e uma viscosidade de 75 a 150 mPa-S. Outra HPC ilustrativa é caracterizada por uma viscosidade de 300 a 600 mPa-s e um peso molecular de cerca de 80kDa. Combinações de polímeros hidrofílicos podem ser utilizadas, incluindo uma combinação de dois ou mais polímeros hidrofílicos dentro da mesma classe, mas que têm diferentes viscosidade ou pesos moleculares (por exemplo, duas HPMCs) ou dois ou mais polímeros hidrofílicos de classes diferentes (por exemplo, uma HPC e uma HPMC).

[0033] Conforme descrito no presente documento, a quantidade do pelo menos um polímero hidrofílico de liberação modificada de formação de matriz independente de pH descrito no presente documento é,

de modo geral, a quantidade total de cerca de 4 % em p/p a 60% em p/p, cerca de 4% em p/p a cerca de 20% em p/p, ou cerca de 4% em p/p a cerca de 10% em p/p do pelo menos um polímero com base no peso da composição total. Alternativamente, a quantidade eficaz pode ser determinada com base na razão entre o adsorbato de benzonatato e o pelo menos um polímero hidrofílico de formação de matriz, que está na faixa de cerca de 8:1 a cerca de 1:1, ou cerca de 7:1 a cerca de 5:1 ou cerca de 6:1. Em ainda outra alternativa, a quantidade eficaz da cera de formação de matriz pode ser determinada com base na razão entre complexo de benzonatato e resina de troca de íon e cera de formação de matriz, que está na faixa de cerca de 5:1 a cerca de 2:1, ou cerca de 3:1. Esses componentes de liberação modificada de benzonatato são descritos em mais detalhes neste relatório descriptivo.

[0034] Em ainda uma modalidade adicional, uma composição de benzonatato pode conter uma combinação de pelo menos uma cera ou substância similar à cera hidrofóbica de liberação modificada e pelo menos um polímero hidrofílico de liberação modificada hidrofílica. Em tal modalidade, o total combinado de cera ou substância similar à cera hidrofóbica e polímeros hidrofílicos de formação de matriz de liberação estendida está na quantidade de cerca de 4 % em p/p a 60% em p/p, cerca de 4% em p/p a cerca de 20% em p/p, ou cerca de 4% em p/p a cerca de 10% em p/p da pelo menos uma cera com base no peso da composição total. Alternativamente, a quantidade eficaz pode ser determinada com base na razão entre o adsorbato de benzonatato e o pelo menos um polímero de formação de matriz hidrofóbica ou hidrofílica, que está na faixa de cerca de 8:1 a cerca de 1:1, ou cerca de 4:1 a cerca de 3:1.

[0035] Os termos "compreender", "compreende" e "que comprehende" devem ser interpretados de modo inclusivo em vez de modo exclusivo. Os termos "consistir", "que consiste" e suas variantes devem

ser interpretados de modo exclusivo em vez de inclusivo.

[0036] Conforme usado no presente documento em referência a valores numéricos fornecidos no presente documento, o termo "cerca de" pode indicar uma variabilidade de no máximo 10%.

ADSORBATO DE BENZONATATO

[0037] É fornecida uma composição de benzonatato de liberação modificada que contém dispersão sólida que compreende um adsorvente de benzonatato em uma matriz. De modo vantajoso, adsorvendo-se o benzonatato líquido oleoso em um material absorvente, tal como descrito no presente documento, o benzonatato torna-se uma composição em pó, o que reduz o risco associado a efeitos colaterais orofaríngeos associados à liberação bucal de benzonatato líquido.

[0038] Conforme usado no presente documento, o termo "adsorvente" refere-se a uma substância ou um carreador que pode aderir benzonatato líquido em um pó compressível de fluxo livre, não aderente, seco. Um pó é de fluxo livre se atender características de processamento, tal como no processo de produção de comprimidos, em que os pesos de comprimido resultantes são uniformes. Ademais, um pó é considerado compressível se o comprimido resultante tiver a dureza que pode sustentar <1% de fragilidade com o uso do método de teste USP.

[0039] Os adsorventes adequados para o benzonatato são aqueles com uma capacidade (carga) de absorvência relativamente alta para benzonatato e podem ser selecionados dentre silicato de cálcio (por exemplo, disponível como ZeoPharm® 600), sílica, incluindo sílica amorfa precipitada (disponível como RxCipient GL100) e dióxido de silício (disponível como ZeoFree Plus 5193® 600). Apesar de quantidades mais baixas poderem ser utilizadas, esses adsorventes podem adsorver tanto quanto cerca de 55%, ou tanto quanto cerca de 60%, cerca de 65% em p/p ou até cerca de 70% em p/p de benzonatato. Outros adsorventes podem ser selecionados dentre, por exemplo, fos-

fato de tricálcio (disponível como "Tri-tab" ou fosfato de tricálcio DC) e bentonita (disponível como Bentonite Albagel Premium NF). Esses adsorventes, de modo geral, têm uma capacidade máxima de carga na faixa de cerca de 30% em p/p a cerca de 40% em p/p. No entanto, foi observado que quando o fosfato de tricálcio está disponível ou moído a um tamanho de partícula menor, sua capacidade adsorvente (carga) aumenta de uma capacidade baixa relativa de cerca de 20% em p/p a cerca de 25% em p/p para uma capacidade de carga intermediária de cerca de 35% em p/p a cerca de 40% em p/p. Portanto, acredita-se que a moagem dos adsorventes com uma capacidade de carga baixa, ou ainda intermediária, a um tamanho de partícula menor aumentará a absorvência para benzonatato.

[0040] Por exemplo, os materiais adsorventes têm um tamanho médio de partícula de cerca de 1 μm a cerca de 500 μm . No entanto, na extremidade inferior extrema dessa faixa, as partículas podem exibir propriedades lubrificantes maiores e na extremidade superior extrema dessa faixa, as partículas maiores podem, na verdade, ter área de superfície inferior e, assim, capacidades de carga mais baixas. Assim, as partículas mais tipicamente selecionadas a partir de tamanho de partícula médio podem ser cerca de 5 μm a cerca de 200 μm , ou cerca de 10 μm a cerca de 50 μm . No entanto, partículas na faixa de até cerca de 325 micra, ou até cerca de 420 micra podem ser usadas.

[0041] Silicato de cálcio, caracterizado pela fórmula Ca_2SiO_4 , é particularmente bem adequado para as composições descritas no presente documento devido a sua capacidade de carga relativamente alta e sua facilidade de uso durante processamento. Tanto as sílicas como o dióxido de silício tendem a ter propriedades de fluxo similares a um lubrificante, o que pode ser prejudicial durante a compressão em um comprimido e é uma propriedade não característica de silicato de cálcio. No entanto, um ou mais desses componentes podem ser mesclados e essa

mescla usada como material adsorvente. Em uma modalidade, magnésio ou outro aluminometassilicato de alcalino terroso pode ser usado sozinho ou em combinação com outros dos adsorventes descritos no presente documento. Em outra modalidade, aluminometassilicatos são excluídos das composições fornecidas no presente documento.

[0042] Os exemplos de outros adsorbatos incluem, por exemplo, aluminometassilicato de magnésio e fosfato de cálcio dibásico. Ainda outros adsorventes incluem, por exemplo, celulose microcristalina, óxido de magnésio, maltodextrinas, bentonita, argila, celuloses, dióxido e silício, dióxido de silício coloidal, sílica amorfa precipitada, caulin, polietileno glicol, talco, trissilicato de magnésio, fosfato de mono ou dicálcio, fosfato de tricálcio, copovidona, montmorilonita, saponita, carbonato de magnésio, sulfato de cálcio, estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearato de sódio, ácido esteárico, Gelucire 44/14, Gelucire 50/13, Croscarmelose sódica, polivinilpirrolidona, ciclodextrinas, gelatina, diatomita (kieselguhr), alginatos, óxidos de metal.

[0043] Em geral, o benzonatato é misturado por adição (granulado) com um ou mais materiais adsorventes conforme descrito presente documento para formar um adsorbato de benzonatato. Para mistura por adição, a razão entre benzonatato e adsorvente é, de modo geral, uma razão de cerca de 5:1 a cerca de 1:10, ou cerca de 4:1 a cerca de 1:1, ou cerca de 3:1 a cerca de 2:1, ou cerca de 2:1 a cerca de 1:1. O adsorbato de benzonatato pode ser preparado separadamente da formação da matriz com a substância hidrofóbica ou hidrofílica de formação de matriz de liberação modificada ou o adsorbato pode ser formado de modo substancialmente simultâneo. Por exemplo, o benzonatato líquido pode ser misturado por adição com água e o material de adsorbato. Alternativamente, o benzonatato e o material adsorvente podem ser misturados juntamente com pelo menos um dos componentes de formação de matriz. No caso de uma cera, o(s) componente(s) é

fundido por um tempo suficiente para formar a matriz de adsorbato de benzonatato. A temperatura de fusão está, de modo geral, na faixa de cerca de 50°C a cerca de 80°C, ou cerca de 55°C a cerca de 75°C, mas pode ser mais baixa ou mais alta, considerando-se a temperatura de fusão da cera(s) ou substância(s) cerosa(s).

[0044] A fim de facilitar a produção e mesmo a distribuição do adsorbato na matriz, os grânulos em pó de adsorbato de benzonatato são tipicamente passados através de uma peneira de cerca de 10 mesh, que permite que grânulos de menos do que cerca de 2.000 µm passem através da mesma, ou cerca de 25 mesh, que permite que grânulos de menos do que cerca de 710 µm passem através da mesma, cerca de 30 mesh, que permite de grânulos que têm um tamanho médio de menos do que cerca de 590 µm passem através da mesma, ou cerca de 40 mesh, que permite de grânulos que têm um tamanho médio de menos do que cerca de 420 µm passem através da mesma.

[0045] Nos casos em que o adsorbato de benzonatato é formado separadamente da matriz, o adsorbato de benzonatato pode ser misturado por adição com a substância de formação de matriz antes da adição de quaisquer excipientes de formação de comprimido ou outros componentes (por exemplo, um ingrediente farmaceuticamente ativo adicionalmente ao benzonatato). Alternativamente, o adsorbato de benzonatato e a substância de formação de matriz, assim como um ou mais excipientes e/ou um componente farmaceuticamente ativo adicional, são combinados substancialmente ao mesmo tempo; em cujo caso a matriz compreende, adicionalmente, excipientes e um componente farmaceuticamente ativo adicional opcional. Ainda outras técnicas de produção podem ser projetadas por um versado na técnica em vista das informações fornecidas no presente documento.

[0046] A fim de facilitar o processamento, os grânulos de matriz de adsorbato de benzonatato podem ser passados através de uma penei-

ra de cerca de 10 mesh, que permite que grânulos ou partículas de menos do que cerca de 2.000 µm passem através da mesma, ou cerca de 25 mesh, que permite que grânulos ou partículas de menos do que cerca de 710 µm passem através da mesma, cerca de 30 mesh, que permite de grânulos ou partículas que têm um tamanho médio de menos do que cerca de 590 µm passem através da mesma, ou cerca de 40 mesh, que permite de grânulos ou partículas que têm um tamanho médio de menos do que cerca de 420 µm passem através da mesma.

[0047] Em uma modalidade, o adsorbato de benzonatato compreende cerca de 10% em p/p a cerca de 80% em p/p benzonatato, cerca de 20% em p/p a cerca de 70% em p/p, cerca de 50% em p/p a cerca de 70% em p/p, cerca de 50%, ou cerca de 25% a cerca de 30% em p/p de adsorbato de benzonatato (por exemplo, silicato de cálcio). Em um exemplo, a matriz que compreende o adsorbato de benzonatato compreende behenato de glicerila, em que a razão entre adsorbato de benzonatato e cera ou substância cera hidrofóbica, polímero hidrofóbico, ou combinações dos mesmos, é cerca de 6:1 a cerca de 2:1 ou cerca de 5:1 a cerca de 4:1. Nos casos em que a cera hidrofóbica é behenato de glicerila, a razão entre adsorbato de benzonatato e behenato de glicerila é cerca de 6:1 a cerca de 2:1, cerca de 5:1 a cerca de 4:1, ou cerca de 3,7:1 a cerca de 3,4, 1, com base no peso na composição. Em outro exemplo, a matriz que compreende o adsorbato de benzonatato e silicato de cálcio compreende uma combinação de álcool cetílico e álcool estearílico. A razão entre álcool cetílico e álcool estearílico pode ser cerca de 2:1 a cerca de 1:2, ou cerca de 1,5:1 a cerca de 1:1. Quando medida com base no benzonatato sozinho, a razão ponderal entre benzonatato e o peso combinado de álcool cetílico e álcool estearílico é cerca de 5 1 a cerca de 3: 1. Em uma modalidade, a matriz compreende cerca de 30% em p/p de benzonatato, cerca de 3,5 a cerca de 3,75% de álcool cetílico e cerca de 4,25% a cerca

de 4,6% de álcool estearílico. Em outra modalidade, a matriz que compreende o adsorbato de benzonatato e silicato compreende álcool cetílico, que é um álcool graxo com a fórmula $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{OH}$, também conhecido como 1-Hexadecanol ou álcool palmitílico. O álcool cetílico de grau farmacêutico pode ser adquirido, por exemplo, junto à Loba Chemie ou Sigma Aldrich. Em ainda outra modalidade, a composição compreende um polímero hidrofílico e a razão entre adsorbato de benzonatato e HPMC, HPC, ou mesclas dos mesmos, é cerca de 2 partes em peso de adsorbato de benzonatato a cerca de 0,5 a cerca de 1 parte em peso de polímero(s) hidrofílico(s) ou cerca de 0,7 a cerca de 0,75 parte em peso de HPMC (ou HPC ou mesclas dos mesmos). Em ainda outra modalidade, a composição compreende o adsorbato de benzonatato compreende o polímero hidrofílico HPMC (ou HPC ou mesclas dos mesmos), em que a razão entre adsorbato de benzonatato e HPMC (ou HPC ou mesclas dos mesmos) é cerca de 1 parte em peso de adsorbato de benzonatato a cerca de 0,5 a cerca de 1 parte em peso de HPMC (ou HPC ou mesclas dos mesmos) ou cerca de 0,7 a cerca de 0,75 parte em peso de HPMC (ou HPC ou mesclas dos mesmos). Em ainda outra modalidade, a composição compreende uma mescla de cera/substâncias similares a cera hidrofóbicas e polímeros hidrofílicos.

[0048] Conforme descrito no presente documento, uma composição é um comprimido prensado ou uma composição de cápsula. Tal composição pode conter um ou mais excipientes, tais como são descritos no presente documento. Adicionalmente, uma composição pode compreender, adicionalmente, um ou mais componentes farmaceuticamente ativos adicionalmente ao benzonatato. Tais componentes são descritos em mais detalhes em outra parte no presente documento.

[0049] Em uma modalidade, uma composição em pó ou comprimido de benzonatato, conforme definida no presente documento, é ca-

racterizada por ter um perfil farmacocinético conforme segue: uma Cmax (média aritmética) de cerca de 30 ng/ml a cerca de 35 ng/ml, ou cerca de 33 a 33 ng/ml; uma Cmax (média geométrica) de cerca de 28 ng/ml a cerca de 32 ng/ml, ou cerca de 30 ng/ml; uma AUCinf (média aritmética) de cerca de 180 a cerca de 185 ng·h/ml, ou cerca de 182 ng·h/ml; uma AUC inf (média geométrica) de cerca de 145 ng·h/ml a cerca de 155 ng·h/ml, ou cerca de 150 ng·h/ml; e Tmax de cerca de 10 a cerca de 15 horas, ou cerca de 12 horas, com base em um equivalente de uma dose única de cerca de 300 mg de benzonatato administrados em intervalos de 12 horas (duas vezes) em um período de 24 horas (dose diária total de cerca de 600 mg de benzonatato).

[0050] Em outra modalidade, uma composição em pó ou comprimido de benzonatato, conforme definida no presente documento, é caracterizada por ter um perfil *in vitro* conforme segue: Em 0,5 hora, a % de liberação é cerca de 15 a cerca de 17% de liberação, ou cerca de 16% de liberação, em 1 hora, a liberação percentual é cerca de 25 a cerca de 28% de liberação, ou cerca de 27% de liberação, em 2 horas, a liberação percentual é cerca de 42 a cerca de 46% de liberação, ou cerca de 44% de liberação, em 3 horas, a liberação percentual é cerca de 56 a cerca de 65% de liberação, ou cerca de 61% de liberação, em 4 horas, a liberação percentual é cerca de 75 a cerca de 87% de liberação, ou cerca de 82% de liberação, em 6 horas, a liberação percentual é cerca de 92 a cerca de 99%, ou cerca de 97%, em 8 horas, a liberação percentual de benzonatato é cerca de 97 a cerca de 99%, ou cerca de 99% e em 12 horas, a liberação de benzonatato é cerca de 98 a cerca de 100% de liberação, ou cerca de 100% de liberação.

[0051] Em ainda outra modalidade, uma composição sólida antitussígena de liberação modificada de 12 horas que compreende benzonatato fornece um perfil farmacocinético para benzonatato em que sua concentração plasmática máxima em média geométrica tem uma

área sob a curva (AUC)_{inf} de cerca de 110 a cerca de 170 ng·h/ml, uma C_{max} de cerca de 15 a cerca de 25 ng/ml e um T_{max} de cerca de 12 a 20 horas, após uma administração oral diária (2x/doa) de um equivalente em dose única a 300 mg de benzonatato em adultos (equivalente total a 600 mg/dia). Em outra modalidade, uma composição de benzonatato de liberação modificada fornece uma liberação *in vitro*, em que não há mais do que cerca de 50% de liberação do benzonatato dentro de 1 hora, não mais do que cerca de 50% a cerca de 80% de liberação dentro de 6 horas e não menos do que cerca de 80% de liberação em 12 horas, conforme determinado em um ensaio de dissolução *in vitro* e substancialmente nenhuma liberação de benzonatato da composição na cavidade bucal ou esôfago. Em outro exemplo, uma composição de benzonatato conforme descrita no presente documento fornece uma liberação *in vitro*, em que não há mais do que cerca de 40% de liberação do benzonatato dentro de 1 hora, não mais do que cerca de 50% a cerca de 70% de liberação dentro de 6 horas e não menos do que cerca de 85% de liberação em 12 horas, conforme determinado em um ensaio de dissolução *in vitro* e substancialmente nenhuma liberação de benzonatato da composição na cavidade bucal ou esôfago. Em ainda uma modalidade adicional, uma composição de benzonatato fornece uma liberação *in vitro*, em que não há mais do que cerca de 25% de liberação do benzonatato dentro de 1 hora, não mais do que cerca de 80% de liberação dentro de 6 horas e não menos do que cerca de 85% de liberação em 12 horas, conforme determinado em um ensaio de dissolução *in vitro* e substancialmente nenhuma liberação de benzonatato da composição na cavidade bucal ou esôfago. Em ainda uma modalidade adicional, essa composição fornece uma liberação *in vitro*, em que não há mais do que cerca de 15% a 20% de liberação do benzonatato dentro de 1 hora, não mais do que cerca de 45 a 80% de liberação dentro de 6 horas e não

menos do que cerca de 85% a cerca de 99% de liberação, conforme determinado em um ensaio de dissolução *in vitro* e substancialmente nenhuma liberação de benzonatato da composição na cavidade bucal ou esôfago.

[0052] Em uma modalidade, esse perfil de dissolução *in vitro* é aquele do comprimido com revestimento entérico inverso que comprehende um adsorbato de benzonatato. Isso pode ser avaliado com o uso da Pá App (II) a cerca de 50 rpm, em um meio de dissolução de cerca de 500 ml de HCl a 0,1 N por cerca de 1 hora, que é então ajustado a um pH de cerca de 6,8 com um tampão fosfato, a uma temperatura de 37°C.

COMPLEXO DE BENZONATATO E RESINA DE TROCA DE CÁTION ÁCIDO FRACO

[0053] Embora submetidas a uma capacidade de carga de benzonatato mais baixa que os materiais adsorventes descritos no presente documento, as composições descritas no presente documento abrangem uma cápsula ou comprimido sólido antitussígeno de liberação prolongada de 12 horas que compreende um benzonatato e resina de troca de íon ácido fraco em uma matriz com uma quantidade eficaz de uma ou mais substâncias ceras ou cera insolúvel em água, de alta temperatura de fusão, independente de pH, de liberação modificada, farmaceuticamente aceitável para fornecer um perfil de liberação modificada de 12 horas ao benzonatato.

[0054] As resinas de troca de íon adequadas para uso nas composições descritas no presente documento são insolúveis em água e comprehendem uma matriz orgânica e/ou inorgânica, de preferência, farmaceuticamente inerte que compreende grupos funcionais que são iônicos que podem ser ionizados sob condições apropriadas de pH. A matriz orgânica pode ser sintética (por exemplo, polímeros ou copolímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico, estireno sulfonado, divinilbenzeno sulfonado) ou parcialmente sintética (por exemplo, celulose

modificada e dextrans). A matriz inorgânica, de preferência, compreende gel de sílica modificado pela adição de grupos iônicos. Os grupos iônicos ligados de modo covalente podem ser fortemente ácidos (por exemplo, ácido sulfônico, ácido fosfórico), fracamente ácidos (por exemplo, ácido carboxílico), fortemente básicos (por exemplo, amina primária), fracamente básicos (por exemplo, amônio quaternário) ou uma combinação de grupos ácidos e básicos. Tipicamente, o tamanho das partículas de troca de íon é de cerca de 1 micrôn a cerca de 900 micra, em outra modalidade, cerca de 5 micra a 750 micra e, em ainda outra modalidade, o tamanho de partícula está dentro da faixa de cerca de 40 micra a cerca de 250 micra para formas de dosagem líquidas, embora partículas até cerca de 1.000 micra possam ser suadas para formas de dosagem sólidas, por exemplo, comprimidos e cápsulas. As resinas são, de modo geral, adquiridas com um tamanho na faixa de cerca de 25 micra a cerca de 400 micra. No entanto, outros tamanhos podem ser selecionados ou partículas com tamanho maior podem ser moídas para fornecer partículas com tamanho menor.

[0055] As resinas de troca catiônica variam em força, isto é, em sua capacidade de trocar cátions. Uma resina de troca de íon ácido fraco é bem adequada para preparar um complexo de benzonatato e resina de troca de íon. Uma constante de dissociação de ácido, pKa, (também conhecida como constante de acidez ou constante de ionização ácida) é uma medida quantitativa da força de um ácido em solução. Quanto maior o valor de pKa, menor a extensão da dissociação. Um pKa de um ácido forte, tal como SO_3H , é aproximadamente 0. Um ácido fraco, tal como COOH, tem pKa na faixa de cerca de 4 a cerca de 7. Acredita-se que Amberlite® IRP64 tenha valor de pKa maior do que 4 e é uma resina de ácido fraco (trocando o átomo H do grupo ácido carboxílico (COOH)). Amberlite® IRP64 (uma resina poliacrilex de copolímero de ácido metacrílico e divinilbenzeno, Rohm e Haas,

com um tamanho de partícula na faixa de 100 a 400 mesh (equivalente a 35 micra a 150 micra, tamanho padrão ASTM), capacidade de aproximadamente 10 meq/g em peso seco). Outra resina de troca catiônica pode ser selecionada, por exemplo, Amberlite ® IRP88 [Rohm e Haas, um copolímero reticulado de ácido metacrílico e divinilbenzeno)], uma resina de troca de cátion ácido fraco (ión de potássio) com 4% de metacrilato reticulado (100 a 500 mesh, equivalente a cerca de 150 micra a cerca de 27 micra, padrão ASTM). Partículas com formato regular ou irregular podem ser usadas como resinas de troca catiônica conforme descrito no presente documento. As partículas com formato regular são aquelas partículas que se conformam substancialmente aos formatos geométricos, tal como esférico, elíptico, cilíndrico e similares. As partículas com formato irregular são todas as partículas não consideradas como tendo formato regular, tal como partículas com formatos amorfos e partículas com área superficial aumentada devido a canais ou distorções superficiais.

[0056] O benzonatato pode ser complexado à resina de troca de cátion fraco com o uso dos métodos descritos no presente documento e aqueles conhecidos na técnica para carregar ou complexar outros fármacos a resinas de troca de íon. Consulte, por exemplo, os documentos US 8.062.667 e US 8.337.890, que são incorporados ao presente a título de referência. Em suma, o benzonatato pode ser misturado por adição com água antes da combinação com a resina de troca de íon ou a resina de troca de íon pode ser misturada por adição com água separadamente ou ao mesmo tempo em que é combinada com benzonatato a fim de facilitar a reação e a granulação. O benzonatato e a resina de troca de cátion fraco são misturados por adição por um tempo suficiente a fim de permitir que um complexo de benzonatato e resina de troca de cátion ácido fraco se forme. Tipicamente, o complexo de benzonatato e resina de troca de cátion ácido fraco é seco até

um teor de umidade de menos do que cerca de 10%, menos do que cerca de 5% ou menos do que cerca de 3%. O complexo seco pode ser passado através de uma peneira de um tamanho não maior do que cerca de 40 mesh de modo que o tamanho de partícula do complexo seja menor do que cerca de 420 micra. Adequadamente, o complexo de benzonatato e resina de troca de cátion ácido fraco é então misturado por adição com a substância cerosa ou cera de formação de matriz por um tempo suficiente para preparar uma dispersão sólida substancialmente homogênea. Pode haver opcionalmente um ou mais excipientes ou ingredientes ativos farmacêuticos adicionalmente ao benzonatato incluído no estágio de mistura por adição e, assim, na matriz formada. A etapa de formação de matriz e a preparação das dosagens orais finais podem ser realizadas com o uso das mesmas condições conforme descritas para o adsorbato de benzonatato.

[0057] Em outra modalidade, uma composição em pó ou comprimido de benzonatato, conforme definida no presente documento, é caracterizada por ter um perfil *in vitro* conforme segue: Em 0,5 hora, a % de liberação é cerca de 15 a cerca de 17% de liberação, ou cerca de 16% de liberação, em 1 hora, a liberação percentual é cerca de 25 a cerca de 28% de liberação ou cerca de 27% de liberação, em 2 horas, a liberação percentual é cerca de 42 a cerca de 46% de liberação, ou cerca de 44% de liberação, em 3 horas, a liberação percentual é cerca de 56 a cerca de 65% de liberação, ou cerca de 61% de liberação, em 4 horas, a liberação percentual é cerca de 75 a cerca de 87% de liberação, ou cerca de 82% de liberação, em 6 horas, a liberação percentual é cerca de 92 a cerca de 99%, ou cerca de 97%, em 8 horas, a liberação percentual de benzonatato é cerca de 97 a cerca de 99%, ou cerca de 99% e em 12 horas, a liberação de benzonatato é cerca de 98 a cerca de 100% de liberação, ou cerca de 100% de liberação. Em uma modalidade, esse perfil de dissolução *in vitro* é um

complexo de benzonatato e resina de troca catiônica em uma matriz, conforme definido no presente documento.

FORMAS DE DOSAGEM DE COMPOSIÇÕES ACABADAS

[0058] Uma composição de benzonatato conforme descrita no presente documento pode ser um comprimido prensado, que pode ser revestido ou opcionalmente revestido ou uma composição em cápsula. Os comprimidos prensados podem ser minicomprimidos que são carregados em invólucros de cápsulas ou projetados para serem de um tamanho para administração direta a um paciente. Adequadamente, as composições sólidas descritas no presente documento são preparadas como dispersão sólida uniforme única e são inchadas como um todo.

[0059] Adicionalmente às composições descritas no presente documento em que benzonatato é o único ingrediente ativo, a composição de benzonatato pode compreender, adicionalmente, um ou mais componentes farmaceuticamente ativos. Cada um desses fármacos ativos adicionais pode estar independentemente na forma de liberação imediata, liberação modificada ou ambas.

[0060] Conforme anteriormente descrito no presente documento, um benzonatato de liberação modificada fornece níveis plasmáticos de benzonatato terapeuticamente eficazes ao longo de um período em excesso do perfil de benzonatato de liberação imediata; em que na liberação imediata fornece benzonatato por cerca de 6 a 8 horas. Assim, uma composição de liberação modificada fornece uma quantidade eficaz de benzonatato por pelo menos cerca de 10 horas a cerca de 12 horas, até cerca de 24 horas. Conforme usado no presente documento em conexão com outros fármacos farmaceuticamente ativos que podem ser combinados com o benzonatato, o termo "liberação modificada" refere-se às composições que fornecem quantidades eficazes de pelo menos um dos componentes ativos (além de benzonatato) durante um período de pelo menos cerca de 8 horas e, de preferência, até

cerca de 24 horas. Para um produto de liberação de 24 horas, em um aspecto, menos do que 50% de um componente ativo é liberado em cerca de 12 horas a partir da administração. Em outro aspecto, menos do que 60% de um componente ativo é liberado em cerca de 12 horas a partir da administração. Em ainda outro aspecto, menos do que 70% de um componente ativo é liberado em cerca de 12 horas. Em ainda outras modalidades, menos do que 80% ou mais de um componente ativo é liberado em cerca de 12 horas. O termo "liberação modificada" pode incluir, por exemplo, composições que são formulações de liberação estendida, formulações de liberação prolongada ou formulações de liberação retardada. O perfil de liberação pode ser avaliado com o uso de ensaios de dissolução *in vitro* conhecidos por aqueles versados na técnica [por exemplo, método da cesta USP, Método das Pás, método de fluxo de canal]. O perfil de liberação pode ser avaliado *in vivo* (por exemplo, para determinações de biodisponibilidade), com o uso de concentrações plasmáticas para avaliar a concentração máxima (C_{max}) e a área sob a curva (AUC). Tais ensaios são bem conhecidos por aqueles versados na técnica.

[0061] Por "liberação imediata", quer-se dizer que a formulação contendo o(s) agente(s) terapeuticamente ativo(s) atende os requisitos de desintegração e/ou dissolução para liberação imediata do(s) agente(s) terapeuticamente ativo(s) particular(es), conforme apresentado na USP XXII, 1990 (A Farmacopeia Norte-americana). De modo geral, o termo "liberação imediata" é a liberação de um ingrediente ativo de uma formulação farmacêutica em que a taxa de liberação do ingrediente farmacêutico ativo da formulação farmacêutica não é retardada por meio de uma matriz de liberação controlada ou outros tais meios e em que os componentes da formulação farmacêutica são projetados de modo que, mediante a ingestão, a exposição máxima do dito ingrediente farmacêutico ativo aos tecidos corporais ocorra no período mí-

nimo de tempo. Em uma modalidade para fármacos diferentes de benzonatato, a liberação imediata fornece pelo menos cerca de 85% do fármaco a ser liberado em menos do que cerca de uma hora após a administração a um paciente e cerca de 90% do fármaco de liberação imediata a ser liberado em cerca de 2 horas após a administração a um paciente. Por exemplo, um fármaco pode ser liberado em cerca de 10 minutos a cerca de 45 minutos, ou cerca de 30 minutos. Em outro exemplo, pelo menos cerca de 85%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, ou mais, podem ser liberados dentro de cerca de 2 horas após a administração a um paciente.

[0062] Opcionalmente, uma composição de benzonatato pode conter um "componente de benzonatato de liberação imediata". Em uma modalidade, uma composição de benzonatato conforme fornecida no presente documento contém um componente de benzonatato de liberação imediata adicionalmente ao componente de benzonatato de liberação modificada. Em uma modalidade, o benzonatato de liberação imediata é um adsorbato de benzonatato ou um complexo de benzonatato e resina de troca de íon que não libera benzonatato na cavidade bucal ou esôfago, mas libera imediatamente no estômago e intestino. Tal adsorbato de benzonatato ou complexo de benzonatato e resina de troca de íon de liberação imediata pode carecer de um material de formação de matriz hidrofílica ou hidrofóbica e carece, adicionalmente, de qualquer liberação modificada e/ou qualquer camada de revestimento entérico inverso. Adequadamente, tal composição contém cerca de 5:1 a cerca de 2,5:1 de componente de benzonatato de liberação modificada e liberação imediata. Em outra modalidade, uma composição de benzonatato pode conter um componente farmaceuticamente ativo diferente na forma de liberação imediata.

[0063] A fim de combinar um componente de liberação imediata em uma composição de benzonatato fornecida no presente documen-

to, o componente de liberação imediata poderia ser aplicado como uma camada separada em um comprimido de bicamada, por exemplo, a dispersão homogênea que compreende a matriz de adsorbato de benzonatato forma um núcleo e um camada superior é uma liberação imediata. Alternativamente, os grânulos de matriz de adsorbato de benzonatato são misturados por adição com um componente de liberação imediata e preenchidos em uma cápsula. Ainda outros métodos para atingir essa liberação imediata serão percebidos por um versado na técnica dada a orientação fornecida no presente documento. Opcionalmente, um ou mais ingredientes ativos adicionais são misturados por adição na matriz e formam parte da dispersão homogênea formada com o componente de benzonatato e a cera de formação de matriz. Alternativamente, o um ou mais ingredientes ativos adicionais são mesclados com a matriz de adsorbato de benzonatato ou a matriz de complexo de benzonatato e resina de troca de íon já formada e formados no comprimido. Ainda outros métodos para combinar esses componentes ativos adicionais no comprimido ou cápsula podem ser selecionados por um versado na técnica.

[0064] As classes particularmente adequadas de fármacos farmaceuticamente ativos para combinação com o benzonatato incluem um antipirético, um analgésico, uma anti-histamina, um expectorante e um descongestionante. Os exemplos de analgésico antipiréticos adequados incluem, por exemplo, salicilato de sódio e ácido salicílico, fármacos inflamatórios não esteroides (NSAID), incluindo ibuprofeno, naproxeno, aspirina, salicilato de magnésio, diclofenaco, etodolaco, indometacina, nabumetona, sulindaco, tolmetina, cetoprofeno, ácido mefenâmico, ácido meclofenâmico, fenilbutazona, piroxicam, meloxicam, celecoxibe, parecoxibe, rofecoxibe, valdecoxibe e sais dos mesmos. Os exemplos de fármacos analgésicos opioides, tais como alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, benzilmorfina, bezitran-

mida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, ciclazocina, desmorfina, dextromoramida, dexozina, diampromida, diidrocodeína, diidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxafernilbutirato, dipipanona, eptazocina, etozeptazina, etilmelitiambuteno, etilmorfina, etonitazeno fentanila, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levalorfano, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, sulfato de morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadonel, nalorfina, normorfina, norpipanona, ópio, oxicodona, oxmimorfona, papavertum, pentazocina, fenadoxona, fenmorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proeftazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tramadol, tilina, sais dos mesmos, misturas de qualquer um dos anteriores, mu-agonistas/antagonistas misturados, combinações de mu-antagonistas. Os exemplos de anti-histaminas adequados incluem tanto anti-histaminas sedativas como não sedativas, por exemplo, fexofenadina HCl- ou dl-clorfeniramina maleato, difenidramina, loratadina, desloratadina, meclizina, feniramina, cetirizina e prometazina. Os exemplos de expectorantes antitusígenos incluem, por exemplo, tal guaifenesina, fosfato de diidrocodeína, fosfato de codeína, cloridrato de noscapina, cloridrato de fenilpropanolamina, guaiacolsulfonato de potássio, fendizoato de cloperastina, bromidrato de dextrometorfano e cloridrato de cloperastina. Os exemplos de broncodilatadores incluem, por exemplo, cloridrato de dl-metilefedrina e sacarinato de dl-metilefedrina. Os exemplos de descongestionantes incluem, por exemplo, cloridrato de pseudoefedrina, bitartrato de fenilefrina e sulfato de pseudoefedrina.

[0065] Uma combinação adequada inclui guaifenesina.

[0066] Uma composição de benzonatato de liberação modificada conforme descrita no presente documento pode conter um ou mais

excipientes selecionados dentre um ou mais agentes de volume, ligantes e lubrificantes. Por exemplo, o agente de volume é selecionado dentre celulose microcristalina e mono-hidrato de lactose. Em outra modalidade, o ligante é copovidona. Em ainda outra modalidade, o lubrificante é selecionado dentre dióxido de silicone e estearato de magnésio.

[0067] Tipicamente, uma composição de benzonatato conforme fornecida no presente documento pode conter uma carga ou uma mistura de cargas na faixa de cerca de 10% em p/p a cerca de 50% em p/p, cerca de 20% em p/p a cerca de 40% em p/p, ou cerca de 30% em p/p do peso total do comprimido ou cápsula. As cargas adequadas podem incluir, por exemplo, manitol, lactose, maltose, frutose, sacarose, xilitol, maltitol, celulose microcristalina, fosfato de dicálcio, goma guar, goma xantana, goma tragacanto, amido pré-gelatinizado, açúcar compressível, carbonato de cálcio, carbonato de magnésio, sulfato de cálcio, dextrans, maltodextrina. Em uma modalidade, um comprimido de benzonatato contém uma mescla de celulose microcristalina e mono-hidrato de lactose.

[0068] O ligante para uma composição conforme fornecida no presente documento pode estar ausente (isto é, 0%), ou opcionalmente, presente em uma quantidade de cerca de 1% em p/p a cerca de 15% em p/p do peso total do comprimido. Os exemplos de ligantes adequados incluem polivinilpirrolidona (povidona), hidroxipropil metil celulose, hidroxipropil celulose, hidroxietil celulose, metil celulose, álcool polivinílico, amido, acácia, ácido algínico, alginato de sódio.

[0069] Opcionalmente, um colorante pode ser fornecido ao comprimido para fornecer um atrativo visual ou uma identidade visual desejada. Tais colorantes podem ser adicionado na faixa de cerca de 0,001% em p/p a cerca de 1% em p/p, ou cerca de 0,01% em p/p a cerca de 0,08% em p/p ou cerca de 0,05% em p/p, com base no

peso total do comprimido (excluindo qualquer revestimento não funcional). Tais colorantes estão disponíveis a partir de uma variedade de fontes comerciais, incluindo, por exemplo, Colorcon, Noveon e Spectra.

[0070] A fim de facilitar a produção de uma composição de benzonatato conforme fornecida no presente documento, excipientes, tais como lubrificantes e deslizantes, podem ser utilizados. Um lubrificante pode ser utilizado em uma quantidade de cerca de 0,1% em p/p a cerca de 5% em p/p, cerca de 0,2% em p/p a cerca de 4,5% em p/p, ou cerca de 1,5% em p/p a cerca de 3% em p/p do peso total do comprimido. Os exemplos de lubrificantes podem incluir, por exemplo, talco, estearato de magnésio, estearil fumarato de sódio, ácido esteárico, estearato de zinco, estearato de cálcio, trissilicato de magnésio, polietilenoglicol e mesclas dos mesmos. Os exemplos de deslizantes adequados incluem, por exemplo, dióxido de silício e fosfato de cálcio tri-básico. Em uma modalidade, o deslizante é dióxido de silício que é usado em uma quantidade de cerca de 0,001% em p/p a cerca de 0,1% em p/p ou cerca de 0,05% em p/p.

[0071] Opcionalmente, outros excipientes podem ser selecionados dentre carreadores ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis convencionais e técnicas bem estabelecidas. Sem limitação, tais carreadores ou excipientes convencionais incluem diluentes, ligantes e adesivos (isto é, derivados de celulose e derivados acrílicos), lubrificantes (isto é, estearato de magnésio ou cálcio, ou óleos vegetais, polietilenoglicóis, talco, lauril sulfato de sódio, monoestearato de políoxi etileno), espessantes, solubilizantes, umectantes, desintegradores, colorantes, saborizantes, agentes de estabilização, adocantes e materiais variados, tais como tampões e adsorventes, a fim de preparar uma composição farmacêutica particular. Os agentes de estabilização podem incluir conservantes e antioxidantes, entre ou-

etros componentes que serão facilmente percebidos por um versado na técnica.

[0072] As composições sólidas de benzonatato descritas no presente documento podem conter um dentre a seguinte combinação de componentes em seu núcleo. Os componentes listados com um * são excipientes opcionais. * Componentes são opcionais. Os valores são dados nas tabelas a seguir.

Componente	Faixa ampla p/p	Faixa mais estreita p/p
Faixa de benzonatato para silicato em adsorbato	50 a 70% em peso de benzonatato com base no peso total de adsorbato	55 a 65% em peso de benzonatato com base no peso total de adsorbato
Adsorbato de benzonatato	20 a 40% em peso (com base no peso total de adsorbato no comprimido total antes de desorbato no revestimento entérico inverso opcional)	25 a 35% em peso (com base no peso total de adsorbato no comprimido total antes de revestimento entérico inverso opcional)
Substância de formação de matriz de liberação modificada: (a) Cera/substância cerosa hidrofóbica, (b) Polímero hidrofílico, ou Combinações	5 a 40% em peso (com base no peso total no comprimido antes de revestimento entérico inverso opcional)	5 a 20 %
*Carga(s)/agente(s) de volume Celulose microcristalina Mono-hidrato de lactose	10% a 50% 5 a 20% (12% a 16%) 5 a 35%	15% a 40%
*Ligante(s)	1% a 15%	3 % a 10%
*Lubrificante(s) Dióxido de Silício Esterato de Magnésio	0,1% a 2 % 0,5% a 2 % 0,1% a 1 %	0,6% a 1 % 0,7% a 1,5% 0,3% a 0,8 %
*Colorante	0,01% a 0,5%	0,02% a 0,08%

[0073] Em outro exemplo ilustrativo, uma composição de benzonatato conforme fornecida no presente documento tem os componentes a seguir:

Componente	Faixa ampla p/p	Faixa mais estreita
B. Complexo de benzonatato e resina de troca de íon ácido fraco em matriz com cera ou polímero hidrofílico de liberação modificada	25% a 100%	30% a 60%
C. Matriz (opcional) de complexo de benzonatato e resina de troca de íon revestida (revestimento de etilcelulose à base de solvente sobre a matriz)	25% a 1.020%	30% a 60%
*Carga(s)/agente(s) de volume Celulose microcristalina Mono-hidrato de lactose	10% a 50% 5% a 15% 5% a 35%	15% a 40%
*Ligante(s)	1% a 15%	3% a 10%
*Lubrificante(s) Dióxido de Silício Esterato de Magnésio	0,1% a 2% 0,5% a 1,6% 0,1% a 1%	0,6% a 1% 0,7% a 1% 0,3% a 0,8%
*Colorante	0,01% a 0,5%	0,02% a 0,08%

[0074] Em uma modalidade, o comprimido tem uma dureza de cerca de 49,03 Newtons (N) (5 quilograma-força (kgf)) a cerca de 245,17 N (25 kgf), cerca de 78,45 N (8 kgf) a cerca de 196,13 N (20 kgf), ou 98,07 N (10 kgf) a cerca de 156,91 N (16 kgf). Um (1) quilograma-força é um quilograma de força (kgf). Newtons (N) são a unidade de SI de força e o padrão do SI para testagem de dureza de comprimido. 1 quilograma-força (kp) é igual a 9,80665 Newtons (N). Apresentado em Newton arredondado ao múltiplo de cinco mais próximo, o comprimido mastigável tem uma dureza de cerca de 45 N a cerca de 245 N, cerca de 75 N a cerca de 200 N ou cerca de 95 N a cerca de 160 N. Opcionalmente, a dureza pode ser proporcional à dose, com dose mais baixas tendo níveis de dureza mais baixos. Por exemplo,

um comprimido de 20 mg pode ter uma dureza na faixa de cerca de 98 N a cerca de 118 N (cerca de 10 a cerca de 12 kgf), um comprimido de 30 mg pode ter uma dureza na faixa de cerca de 118 N a cerca de 137 N (cerca de 12 a cerca de 14 kgf) e um comprimido de 40 mg pode ter uma dureza na faixa de cerca de 137 N a cerca de 156 N (cerca de 14 kgf a cerca de 16 kgf). Em uma modalidade, a dureza é determinada após a compressão e antes da aplicação de qualquer cor ou outro revestimento de comprimido não funcional conforme definido no presente documento. Em uma modalidade, os comprimidos atendem o requisito de fragilidade da USP. Em uma modalidade, a fragilidade tanto do comprimido intacto como das porções de comprimido é menor do que cerca de 1. Consulte, por exemplo, USP35, General Information/(1216) Tablet Friability, página 867 a 868, US Pharmacopiea (1 de dezembro de 2012).

[0075] Um revestimento funcional, tal como um revestimento entérico inverso, pode ser aplicado a um comprimido conforme descrito no presente documento. O comprimido pode ser carregado em uma cápsula sozinho ou fabricado como minicomprimidos que são carregados em um invólucro de cápsula. Alternativamente, o pó pode ser carregado em uma cápsula, em que o invólucro de cápsula é dotado do revestimento entérico inverso. Em contraste a um revestimento entérico que é projetado para evitar dissolução no pH ácido do estômago, um revestimento entérico inverso é projetado para solubilizar ou inchar na presença de ambientes pouco ácidos (por exemplo, menos do que cerca de pH 4, ou menos do que cerca de pH 3,5 ou menos do que cerca de pH 3). Um revestimento entérico inverso é dependente de pH e projetado para não solubilizar ou inchar em pH maior do que cerca de pH 4, ou maior do que cerca de 4,5. Um polímero entérico inverso adequado é um polímero ou copolímero de acrilato. Os revestimentos entéricos inversos particularmente adequados incluem aqueles políme-

ros que podem ser aplicados como dispersões aquosas. Uma dispersão aquosa adequada é baseada em copolímero de metacrilato de metila e metacrilato de dietilaminoetila. Um exemplo de tal revestimento entérico inverso é Kollicoat® Smartseal 30D, que é uma dispersão polimérica aquosa com uma concentração de sólidos de aproximadamente 30%. O mesmo contém copolímero de metacrilato de metila e metacrilato de dietilaminoetila estabilizado com aproximadamente 0,6% de éter cetostearílico de macrogol e 0,8% de lauril sulfato de sódio. Ainda outros polímeros entéricos inversos incluem, por exemplo, Eudragit® E 100 (Evonik), Eudragit® EPO (Evonik), metacrilato de metila, etil metacrilato de hidroxila e um terpolímero aleatório à base de metacrilato de metila, metacrilato de 2-hidróxi etila e 4-vinilpiridina. O EUDRAGIT® EPO é Poli(butil metacrilato-co-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-co-metil metacrilato) 1:2:1 (Número CAS: 24938 – 16 – 7), isto é, um copolímero catiônico a base de metacrilato de dimetilaminoetila, metacrilato de butila e metacrilato de metila. A mistura pronta de Eudragit® EPO comercial consiste em copolímero de metacrilato butilado básico, lauril sulfato de sódio, ácido esteárico e talco. No entanto, outros tensoativos, incluindo outros tensoativos aniónicos, podem ser substituídos por lauril sulfato de sódio em outras formulações. Os exemplos de tensoativos adequados diferentes do tensoativo aniónico lauril sulfato de sódio são conhecidos pelo versado na técnica. Similarmente, lubrificantes além de ácido esteárico e deslizantes além de talco são conhecidos na técnica e podem ser selecionados. Ainda outros polímeros entéricos inversos são descritos e podem ser produzidos, conforme descrito, por exemplo, nos documentos US 2006/062844 (2006); US 2005/0136114, US 7294347, cuja revelação é incorporada ao presente a título de referência. As porcentagens ponderais desses revestimentos, quando presentes, são fornecidas como peso adicionado, em uma quantidade de cerca de 5% a cerca de 60%, ou cerca de 5% a cerca

de 20%, ou cerca de 8% a cerca de 12% em peso adicionado ao comprimido ou cápsula acabado.

[0076] Conforme usado no presente documento, um "revestimento não funcional" refere-se a um revestimento que contribui com funções de liberação modificada não detectáveis. O revestimento não funcional pode ser um polímero que pode servir como uma barreira de hidratação para a integridade do comprimido durante o armazenamento ou para facilitar a aplicação de uma camada de revestimento colorida. Adicional ou alternativamente, o revestimento não funcional pode fornecer uma camada de revestimento colorido ou aprimorar a "maciez" ou sensação bucal do comprimido. Em uma modalidade, o revestimento não funcional pode aumentar a dureza do comprimido. As porcentagens ponderais desses revestimentos não funcionais, quando presentes, são fornecidas como peso adicionado, em uma quantidade de cerca de 1% a cerca de 20%, ou cerca de 2% a cerca de 10%, ou cerca de 3% a cerca de 5% em peso adicionado ao comprimido acabado.

[0077] Em uma modalidade, uma composição de benzonatato de 12 horas conforme fornecida no presente documento é caracterizada por ter uma dissolução *in vitro*, em que não mais do que cerca de 20% é liberado dentro de 30 minutos, não mais do que cerca de 25% é liberado dentro de cerca de 1 hora, não mais do que cerca de 45% é liberado dentro de 3 horas, não mais do que cerca de 70% é libertado dentro de 6 horas e não mais do que cerca de 95% é liberado dentro de 12 horas. Em outra modalidade, cerca de 15% são liberados dentro de cerca de 30 minutos, cerca de 20% são liberados dentro de 1 hora, cerca de 41% são liberados dentro de cerca de 3 horas, cerca de 64% são liberados dentro de cerca de 6 horas e cerca de 90% são liberados dentro de cerca de 12 horas. A liberação percentual nos diferentes tempos pode ser avaliada com o uso dos seguintes parâmetros de dissolução: Pá App (II), 50 rpm, Meio: Fosfato de sódio a 0,05 M, pH 6,8

(900 ml), Temp 37°C, ou outro ensaio adequado. Consulte, por exemplo, o Exemplo 5.

[0078] Em outra modalidade, em vez de ser comprimido em um comprimido, o pó de liberação modificada de benzonatato pode ser carregado em uma cápsula de invólucro mole ou duro. As cápsulas de invólucro adequadas incluem cápsulas de gelatina de duas peças padrão que tipicamente estão na faixa de cerca de 10 a cerca de 88 mm quando encaixadas juntas (travadas). As cápsulas de invólucro duro podem estar na mesma faixa de tamanho. Apesar de as cápsulas poderem ter risco aumentado de desuso, tais cápsulas facilitam a combinação de um ingrediente farmaceuticamente ativo que está na forma de liberação imediata ou em uma forma modificada, mas que não está dentro da dispersão sólida da matriz cerosa. Um versado na técnica pode preparar facilmente essas cápsulas dadas as orientações fornecidas presente documento, em vista daquilo que é conhecido pelos versados na técnica.

COMPRIMIDOS DE BENZONATATO REVESTIDOS

[0079] Opcionalmente, um comprimido ou cápsula de benzonatato conforme descrito no presente documento compreende um complexo de benzonatato e resina de troca de cátion fraco que é revestido com uma quantidade suficiente de um revestimento de barreira permeável à água, insolúvel em água, independente de pH, de etilcelulose à base de solvente, não aquoso para fornecer o perfil de liberação de 12 horas que evita a liberação de qualquer quantidade deletério de benzonatato na cavidade bucal e que é caracterizado por menos do que cerca de 35% do benzonatato ser liberado em 45 minutos no meio de dissolução *in vitro* de padrão USP e menos do que cerca de 60% do benzonatato ser liberado dentro de cerca de uma hora, conforme determinado com o uso de um teste das pás de dissolução *in vitro* descrito no presente documento.

[0080] O complexo de benzonatato e resina de troca de cátion fraco é preparado conforme descrito acima. Opcionalmente, após a formação de complexo, todo ou uma porção do complexo resultante pode ser granulado com um agente de impregnação adequado para reduzir o inchamento antes do revestimento com um revestimento de etilcelulose à base de solvente. O agente de impregnação (solvatação) é um agente hidrofílico (solúvel em água) exemplificado por aqueles materiais descritos, por exemplo, na Patente nº 4.221.778 e no Publicação de Pedido de Patente publicada nº U.S. US 2003/009971 A1, cujos conteúdos são incorporados ao presente a título de referência. Os exemplos específicos de agentes de impregnação adequados incluem propileno glicol, polietileno glicol, álcool polivinílico, polivinil pirrolidona (por exemplo, KOLLIDON™ K30), manitol, metil celulose, hidroxipropil metilcelulose, hidroxipropil celulose, e sorbitol. Tipicamente, tais agentes de impregnação são usados a uma razão ponderal de cerca de 5% em peso a cerca de 30% em peso de agente de impregnação para benzonatato e resina de troca de cátion fraco. Opcionalmente, os grânulos resultantes são passados através de uma peneira de 40 mesh para fornecer partículas de não mais do que cerca de 420 micra. Eses grânulos são então revestidos com um revestimento de etilcelulose à base de solvente. Em uma modalidade, cerca de 5% em p/p a cerca de 20% em p/p de um plastificante adequado são adicionados ao revestimento de etilcelulose.

[0081] Em uma modalidade, a etilcelulose à base de solvente não aquoso [tal como está comercialmente disponível como a linha de produtos ETHOCEL™ junto à Dow] é usada. O site da web da Dow descreve três desses produtos, Std 7 (viscosidade de 6 a 8 mPa-s (CP); Std 10 (9 a 11 mPa-s (CP); Std 20 (18 a 22 mPa-S), cada um dos quais tem um teor de etoxila de 48,0 a 49,5%) conforme seja útil para o revestimento de comprimido. Ademais, a combinação opcional

de um desses polímeros em combinação com um excipiente solúvel em água e/ou ativo solúvel em água, tal como um éter de celulose METHOCEL™ e/ou polietilenoglicóis CARBOWAX™, é adicionadamente descrita. Opcionalmente, tal revestimento pode ser modificado a fim de atingir as características de perfil de liberação preferenciais definidas no presente documento, por exemplo, por adição de uma quantidade suficiente de plastificante para aprimorar a flexibilidade e/ou por cura a uma temperatura suficiente para atingir a taxa de liberação desejada.

[0082] Um revestimento conforme descrito no presente documento pode ser aplicado com o uso de técnicas descritas pelo fabricante do polímero e/ou técnicas que são conhecidas por aqueles versados no campo. Métodos e aparelhos adequados têm sido descritos na literatura de patente e não patente e incluem, por exemplo, aspersão em um processador de leito fluido. Pode ser realizada aspersão da solução de revestimento em um processador de leito fluido (por exemplo, processador de leito fluido VECTOR™ FLM-1) com o uso do processo de Wurster. O complexo revestido pode ser então seco. A matriz opcional de complexo de benzonatato e resina de troca de cátion ácido fraco revestido seco, opcionalmente curado, pode ser passada através de uma peneira adequada a fim de garantir que o tamanho de partícula esteja na faixa desejada, por exemplo, com capacidade para passar através de uma peneira de 40 mesh padrão. Em uma modalidade, os grânulos de matriz de complexo de resina de troca de íon revestidos, secos, opcionalmente curados, têm um tamanho médio de partícula na faixa de cerca de 100 micra a cerca de 450 micra, ou cerca de 150 a cerca de 300 micra.

[0083] Esse complexo de benzonatato e resina de troca de íon revestido com etilcelulose pode ser comprimido em um comprimido ou preenchido em uma cápsula conforme descrita no presente documen-

to. Opcionalmente, essas composições podem ser preparadas com o uso de excipientes e métodos descritos acima.

MÉTODO PARA TRATAR TOSSE E SINTOMAS DE RESFRIADO

[0084] Em um aspecto, as composições descritas no presente documento são úteis na supressão de tosses por pelo menos cerca de 12 horas após a administração de uma única dose oral de uma composição de cápsula ou comprimido oral sólido de liberação modificada de benzonatato conforme descrito no presente documento. As composições fornecem conveniência para pacientes com sintomas de tosse, já que as composições de liberação imediata atualmente disponíveis são produtos de 8 horas. Ademais, como as composições fornecem o benzonatato de liberação modificada na forma de comprimido ou pó, essas composições reduzem o risco de efeitos colaterais de anestesia orofaríngea resultantes de mastigação ou Trituração acidental associada às formas de softgel de benzonatato.

[0085] Em uma modalidade, o paciente recebe uma dose única de 12 horas contendo cerca de 100 a cerca de 200 mg de benzonatato em uma composição oral sólida conforme fornecida no presente documento. Uma composição antitussígena de cápsula ou comprimido oral sólido de liberação modificada de 12 horas conforme descrita no presente documento fornece benzonatato em uma matriz, opcionalmente com revestimento entérico inverso. A matriz é uma dispersão sólida homogênea que compreende um componente de benzonatato em uma matriz formada com polímero hidrofílico que formar uma matriz de liberação modificada ou substância similar à cera ou cera hidrofóbica. Em uma modalidade, o componente de benzonatato é um adsorbato que compreende um benzonatato e um ou mais adsorventes (por exemplo, uma sílica com base não metálica ou silicato). Em uma modalidade, o componente de benzonatato é um complexo de benzonatato e resina de troca de íon ácido fraco. O polímero de

formação de matriz pode ser pelo menos uma substância cerosa ou cera insolúvel em água, de formação de matriz, de alta temperatura de fusão, independente de pH, de liberação modificada, farmaceuticamente aceitável em uma quantidade eficaz para fornecer um perfil de liberação modificada de 12 horas ao benzonatato. Adicional ou alternativamente, o polímero de formação de matriz é um polímero hidrofílico independente de pH conforme definido anteriormente neste relatório descriptivo. Adequadamente, não há substancialmente nenhuma liberação de benzonatato da composição na cavidade bucal ou esôfago e não mais do que cerca de 55%, não mais do que cerca de 45%, não mais do que cerca de 30%, ou não mais do que cerca de 25%, ou não mais do que cerca de 20% do benzonatato é liberado dentro de 1 hora após a administração. Adequadamente, esse perfil de liberação faz com que a maior parte do benzonatato seja liberada fora da cavidade bucal ou esôfago com a liberação começando no estômago.

[0086] Os exemplos a seguir são fornecidos para ilustrar mais especificamente as composições da presente invenção e não pretendem ser limitantes. Os mesmos são para propósitos ilustrativos apenas e percebe-se que alterações e variações podem ser feitas sem afastamento do espírito e do escopo da invenção.

EXEMPLOS

[0087] Conforme usado nos exemplos a seguir, o termo "intragranular" refere-se a granulações preparadas com benzonatato e o adsorbato e/ou cera e/ou polímero hidrofílico. "Extragranular" refere-se a excipientes adicionados externamente às granulações.

EXEMPLO 1 - COMPRIMIDO ER DE BENZONATATO DE 150 MG COM O USO DE SILICATO DE CÁLCIO COMO ADSORVENTE E BEHENATO DE GLICERILA COMO AGENTE DE LIBERAÇÃO MODIFICADA EM MATRIZ

Ingrediente	% em p/p	Qt/Comprimido (mg)
Intragranular		
Benzonatato	23,1	150,0
Behenato de glicerila (Compritol 888 ATO)	6,2	40,0
Silicato de cálcio (Zeopharm 600)	11,1	72,0
Extragranular		
Mono-hidrato de lactose (Flowlac 100)	8,9	58,0
Fosfato de tricálcio (Tri-tab)	33,8	220,0
Copovidona (Kollidon VA64)	3,1	20,0
Behenato de glicerila (Compritol 888 ATO)	13,1	85,0
Dióxido de silício (Sylloid)	0,8	5,0
TOTAL	100,0	650,0

Tamanho do Lote: aproximadamente 60 comprimidos

[0088] Para preparar a mescla de adsorbato de benzonatato, behenato de glicerila e silicato de cálcio adsorbato (intragranular), o behenato de glicerila (6,2% em p/p) foi fundido a 75°C e o benzonatato (23.1 % em p/p) foi lentamente incorporado ao mesmo. Após misturar o Benzonatato-Behenato de glicerila acima por 5 minutos, 11,1% em p/p de silicato de cálcio foram adicionados ao mesmo e misturados uniformemente à temperatura ambiente. A mistura foi passada através de uma peneira de 710 micra (rede nº 25). A mescla de adsorbato de benzonatato e behenato de glicerol intragranular resultante foi combinada com mescla de pó extragranular preparado conforme segue.

[0089] Para preparar a mescla de pó extragranular, mono-hidrato de lactose (8,9% em p/p), fosfato de tricálcio (33,8% em p/p), copovidona (3,1% em p/p), behenato de glicerila (13,1% em p/p) foram passados através de uma peneira de 600 micra (rede nº 30) e misturados com a mescla de benzonatato, adsorbato de silicato de cálcio e behenato de glicerila por 10 minutos para formar uma mescla final. O dióxi-

do de silício foi passado através de uma peneira de 600 micra (rede nº 30) e misturado com a mescla por 2 minutos. A mescla final compreendendo a matriz de benzonatato, adsorbato de silicato de cálcio e behenato de glicerol foi comprimida em uma prensa giratória com ferramenta: cápsula de 7,37 x 16,05 mm (0,2900 x 0,6320 polegadas) moldada (Dureza: 5 kP).

EXEMPLO 2 - COMPRIMIDO ER DE BENZONATATO ALTERNATIVO DE 150 MG COM O USO DE SILICATO DE CÁLCIO COMO ADSORVENTE E BEHENATO DE GLICERILA COMO AGENTE DE LIBERAÇÃO MODIFICADA EM MATRIZ

A. ADSORÇÃO DE BENZONATATO COM SILICATO DE CÁLCIO ("ADSORBATO DE BENZONATATO E SILICATO DE CÁLCIO")

Ingredientes	% em p/p	Quantidade (g)
Benzonatato	60,0	240,0
Silicato de cálcio (ZeoPharm® 600)	40,0	160,0
Total	100,0	400,00

[0090] Com o uso dos ingredientes e quantidades na tabela anterior, silicato de cálcio foi misturado em velocidade lenta em um granulador de alto cisalhamento (Impulsor: 250 rpm e Obturador: 3.200 rpm). O benzonatato líquido foi adicionado a essa mistura em velocidade lenta (Impulsor: 250 rpm e Obturador: 3.200 rpm) a uma taxa de aproximadamente 7 g/minuto. Os grânulos de adsorbato de benzonatato e silicato de cálcio formados foram passados através de uma peneira de 425 micra.

[0091] A quantidade de benzonatato em um adsorbato pode ser determinada com o uso de um ensaio adequado. O ensaio usado para os cálculos descritos no presente documento envolve comparar as áreas de pico cromatográfico em relação ao padrão de referência por injeção de 15 µl de amostra em um sistema de HPLC equipado com

uma coluna de C₁₈ mantida a 40°C e um detector de UV ajustado em 310 nm. A fase móvel consistiu em fase móvel A (65% de O-Fosfórico a 0,015 M:35% de Acetonitrila em v/v) e móvel B (30% de Ácido O-Fosfórico a 0,015 M: 70% de Acetonitrila em v/v), em que um programa de gradiente mostrado na tabela abaixo foi executado a uma taxa de fluxo de 2 ml/min.

Tempo, min	Fase móvel A, %	Fase móvel B, %
0	100	0
8	100	0
20	35	65
21	100	0
30	100	0

B. ETAPA 2: PREPARAÇÃO DE COMPRIMIDO:

	Ingrediente	% em p/p	Qt/Comprimido (mg)
Intragranular			
1	adsorbato de Benzonatato-Silicato de cálcio (Ensaio 60,88%) – da Etapa A	37,9	246,4
2	Mono-hidrato de lactose, NF (Flow Lac 100)	24,9	162,1
3	Celulose microcristalina (Celolus 711)	12,3	80,0
4	Copovidona (Kollidon VA 64)	10,8	70,0
Extragranular			
5	Behenato de glicerila (Compritol 888 ATO)	13,1	85,0
6	Dióxido de silício (Syloid 244)	1,0	6,5
	TOTAL	100,0	650,0

Tamanho do Lote: 120 comprimidos

[0092] O adsorbato de benzonatato e silicato de cálcio da Parte A desse exemplo, mono-hidrato de lactose, celulose microcristalina e copovidona foram passados através de uma peneira de 600 micra (30 mesh) e misturados por 10 minutos. A mescla foi passada através do compactador de rolete com os parâmetros a seguir: Velocidade de rolo: 1 rpm, Velocidade de Rosca: 8 rpm, Pressão de Rolo: 12,41 MPa (1.800 psi). As lâminas compactadas foram passadas através de uma peneira de 850 micra (20 mesh). Os grânulos foram passados através do compactador de rolete novamente com o uso dos parâmetros acima. As lâminas compactadas foram peneiradas através de uma peneira de 850 micra.

[0093] O behenato de glicerila foi passado através de uma peneira de 850 micra e misturado com os grânulos preparados acima por 10 minutes para formar uma mescla final que compreende a matriz de adsorbato benzonatato e silicato de cálcio e behenato de glicerila. O dióxido de silício foi passado, então, através de uma peneira de 600 micra e misturado com a mescla por 2 minutos. A mescla foi comprimida com a Ferramenta: 7,37 mm x 16,05 mm ("K 60" e Simples); Dureza: 8 Kp

[0094] A dissolução *in vitro* do comprimido prensado foi avaliada com o uso dos parâmetros de ensaio a seguir. Os parâmetros de dissolução: Pá App (II), 50 rpm, 0,05 M de Fosfato de Sódio, pH 6,8 (900 ml), Temp 37°C):

Tempo	30 min	1 h	3 h	6 h	12 h
% de liberação	16	20	41	64	91

EXEMPLO 3 - COMPRIMIDO ER DE BENZONATATO DE 150 MG COM O USO DE SILICATO DE CÁLCIO COMO ADSORVENTE E COMBINAÇÃO DE ÁLCOOL CETÍLICO E ÁLCOOL ESTEARÍLICO COMO AGENTE DE LIBERAÇÃO MODIFICADA EM MATRIZ

Ingrediente	% em p/p	Qt/Comprimido (mg)
Intragranular		
Benzonatato	30,0	150,0
Álcool cetílico (Alfol 16 NF)	3,6	18,0
Álcool estearílico (Alfol 18 NF)	4,4	22,0
Extragranular		
Silicato de cálcio (Zeopharm 600)	14,0	70,0
Celulose microcristalina PH 102 (Avicel 102)	5,0	25,0
Mono-hidrato de lactose NF (Flow Lac 100)	41,4	207,0
Dióxido de silício (Sylloid)	1,0	5,0
Estearato de magnésio (Hyqual)	0,6	3,0
TOTAL	100,0	500,0

[0095] Álcool cetílico (3,6% em p/p) e álcool estearílico (4,4% em p/p) foram fundidos a 50°C e benzonatato (30,0% em p/p) foi lentamente incorporado na mistura cerosa fundida. O silicato de cálcio, celulose microcristalina e mono-hidrato de lactose foram granulados com a mistura fundida. A matriz de adsorbato resultante foi passa através de uma peneira de 710 micra. Após essa etapa, dióxido de silício foi passado através de uma peneira de 600 micra e misturado com a mescla de matriz de adsorbato acima por 2 minutos em um béquer. O estearato de magnésio foi passado através de uma peneira de 600 micra e misturado com a mescla de matriz de adsorbato e dióxido de silício por 2 minutos. A mescla final foi então comprimida em uma prensa giratória com Ferramenta: cápsula de 6,93 x 15,11 mm (0,2730 x 0,5950 polegadas) moldada (Dureza: 5 kp)

EXEMPLO 4 - COMPRIMIDO ER DE BENZONATATO DE 150 MG COM O USO DE RESINA AMBERLITE IRP64 COMO ADSORVENTE E BEHENATO DE GLICERILA COMO AGENTE DE LIBERAÇÃO MODIFICADA EM MATRIZ (COMPRESSÃO DIRETA)

**A. COMPLEXO DE BENZONATATO E RESINA DE TROCA DE ÍON
(RESINA DE BENZONATATO)**

Ingredientes	% em p/p	Quantidade (g)
Água purificada	40,0	266,7
Benzonatato	30,0	200
Amberlite™ IRP64	30,0	200

[0096] O benzonatato e a água foram misturados para dissolver o benzonatato líquido. A solução resultante foi aspergida em resina Amberlite™ IRP64 com mistura contínua no granulador de cisalhamento Key High™ para formar uma massa uniforme (velocidade de impulsor: 250 rpm; velocidade de obturador: 3.200 rpm; taxa de aspersão: 30 g/min). Os grânulos de complexo de benzonatato e resina de troca de íon formados foram secos em um forno a 40°C de um dia para o outro. Os grânulos de complexo de benzonatato e resina de troca de íon foram finalmente passados através de uma peneira de 425 micra.

B. FORMULAÇÃO PARA COMPRIMIDO ER DE BENZONATATO DE 150 MG COM O USO DE BENZONATATO E RESINA DE TROCA DE ÍON E BEHENATO DE GLICERILA

Ingrediente	% em p/p	Qt/Comprimido (mg)
Complexo de benzonatato e resina de troca de íon da Parte A	33,5	301,8
Mono-hidrato de lactose (Flow Lac 100)	30,1	271,2
Celulose microcristalina 102 (Avicel PH 102)	11,4	103,0
Behenato de glicerila (Compritol 888 ATO)	13,9	125,0
Copovidona (Kollidon VA64)	10,0	90,0
Dióxido de silício (Sylloid)	1,0	9,0
TOTAL	100,0	900,0

Tamanho do Lote: 60 comprimidos

[0097] O complexo de benzonatato e resina de troca de íon da Parte A, mono-hidrato de lactose, celulose microcristalina, behenato de glicerila e copovidona foram passados através de uma peneira de 710 micra e misturados por 10 minutos. O dióxido de silício foi passado através de uma peneira de 600 micra e misturado com a mescla acima por mais 2 minutos para fornecer a matriz de complexo de benzonatato e resina de troca de íon. A mescla final foi comprimida em uma prensa de comprimido giratória com ferramenta de pílula de 8,41 x 18,331 mm (0,3310 x 0,7210 polegadas) (Dureza: 6 a 7 kP).

EXEMPLO 5 – COMPRIMIDO ER DE BENZONATATO DE 150 MG QUE USA ALUMINOSSILICATO DE MAGNÉSIO COMO ADSORVENTE E BEHENATO DE GLICERILA COMO O AGENTE DE LIBERAÇÃO MODIFICADA NA MATRIZ (COMPRESSÃO DIRETA)

A. ADSORBATO DE BENZONATATO E ALUMINOSSILICATO DE MAGNÉSIO

Ingredientes	% em p/p	Quantidade (g)
Água purificada	40,0	160,0
Benzonatato	30,0	240,0
Aluminometassilicato de Magnésio (Neusilin® UFL2)	30,0	160,0
Total	100,0	460,0

[0098] Benzonatato líquido e água purificada foram misturados para dissolver o benzonatato. A solução de benzonatato foi aspergida no Aluminometassilicato de Magnésio com mistura contínua no granulador de cisalhamento Key High™ com o uso das mesmas velocidades de obturador e impulsor que no Exemplo 4 para formar uma massa uniforme. Os grânulos de adsorbato de benzonatato e silicato foram secos em equipamento de leito fluido para teor de umidade entre 1 a 3%. Os grânulos de adsorbato foram passados através de uma peneira de 425 micra. Os grânulos de adsorbato retidos foram passados

através da faca de moinho Fitz Mill a 3.200 rpm com o uso de peneiras de malha 0033 (840 micra) e 0020 (510 micra). Os grânulos de adsorbato foram passados finamente através de uma peneira de 425 micra de novo.

B. COMPRIMIDO ER DE BENZONATATO DE 150 MG QUE USA ADSORBATO DE BENZONATATO E ALUMINOSSILICATO DE MAGNÉSIO E BEHENATO DE GLICERILA

Ingrediente	%em p/p	Quantidade/Comprimido (mg)
Adsorbato de Benzonatato e Aluminossilicato de Magnésio de Parte A	28,7	244,3
Mono-hidrato de lactose (Supertab 11SD)	32,8	278,7
Celulose Microcristalina 102 (Avicel PH 102)	12,1	103,0
Behenato de Glicerila (Compritol 888 ATO)	14,7	125,0
Copovidona (Kollidon VA64)	10,6	90,0
Dióxido de Silício (Syloid)	1,1	9,0
TOTAL	100,0	850,0

Tamanho de Lote: 60 comprimidos

[0099] Todos os ingredientes exceto dióxido de silício foram passados primeiramente através de uma peneira de 710 micra e misturados por 10 minutos. O dióxido de silício foi passado através de uma peneira de 600 micra e misturado com a mescla acima por outros 2 minutos. A matriz de adsorbato de benzonatato e aluminossilicato de magnésio final foi comprimida em uma prensa de comprimido rotatória com ferramenta oval de 0,91 x 1,9 cm (0,3600 x 0,7480 polegada) (Dureza: 6 a 7 kP).

[00100] A dissolução *in vitro* desse comprimido foi avaliada com o uso dos parâmetros de dissolução a seguir: App (II), Pá, 50 rpm, Meio: Fosfato de Sódio de 0,05 M, pH 6,8 (900 ml), Temperatura 37°C.

Tempo (horas)	30 min	1	3	6	12
% de Liberação	16	23	41	63	91

EXEMPLO 6 – COMPRIMIDOS ER DE BENZONATATO DE 150 MG QUE USAM COMPLEXO DE BENZONATATO E RESINA DE TROCA DE CÁTION ÁCIDO FRACO REVESTIDO COM REVESTIMENTO DE BARREIRA DE ETILCELULOSE NÃO AQUOSO

A. COMPLEXAÇÃO DE BENZONATATO (RESINA DE BENZONATATO)

Ingredientes	% em p/p	Quantidade (g)
Água purificada	40,0	266,7
Benzonatato	30,0	200
Amberlite IRP64	30,0	200

[00101] A água purificada foi ponderada e o Benzonatato foi misturado por adição na mesma. Essa solução foi aspergida na resina de troca de cátion ácido fraco Amberlite IRP64 com mistura contínua no granulador de cisalhamento Key High (velocidade de impulsor 250 rpm, velocidade de obturador 3.200 rpm, taxa de aspersão 30 g/min) para formar uma massa uniforme. Os grânulos formados foram secos em um forno a 40°C de um dia para o outro. Finalmente, os grânulos foram passados através de uma peneira de 425 micra.

B. GRANULAÇÃO DO COMPLEXO DE BENZONATATO E RESINA DE TROCA CATIÔNICA DE ÁCIDO FRACO (MATRIZ DE COMPLEXO DE BENZONATATO E RESINA DE TROCA DE ÍON)

Ingredientes	% em p/p	Quantidade (g)
Hipromelose (Methocel E5)	1,7	12,5
Etanol 190 Proof	31,7	237,5
Resina de Benzonatato e Troca de Cátion de Parte A	66,7	500

Total	100,0	750,0
--------------	--------------	--------------

[00102] Hipromelose foi lentamente adicionada ao Etanol e misturada até ser completamente dissolvida para gerar a ‘solução de Hipromelose’. O complexo de benzonatato e resina troca de cátion preparado na etapa (A)1 foi misturado a uma velocidade lenta no granulador de cisalhamento Key High (Impulsor 250 rpm, Obturador 3.200 rpm). A solução de Hipromelose preparada acima foi aspergida a uma velocidade lenta na resina de Benzonatato (Impulsor 250 rpm, Obturador 3.200 rpm). A matriz de complexo de benzonatato e resina de troca de cátion granulada foi passada através de uma peneira de 500 milímetros. A secagem não foi exigida na medida em que o teor de umidade foi apenas 9,49%.

C. MATRIZ DE COMPLEXO DE BENZONATATO DE REVESTIMENTO E RESINA DE TROCA DE ÍON COM ETIL CELULOSE A NÍVEL 20% (RESINA DE BENZONATATO ME20)

Ingredientes de solução de revestimento	% em p/v	Quantidade (g)
Triacetina	1,0	11,0
Etanol 190 Proof	89,0	979,0
Etil celulose (Ethocel 10 Premium)	10,0	110,0
Total	100,0	1.100,0

Revestimento de Ethocel a 20%:

Ingredientes	Quantidade (g)
Matriz de complexo de Benzonatato e resina de troca de íon de Parte B	450
Solução de Revestimento	818

[00103] Para preparar a solução de revestimento, a triacetina foi dissolvida em etanol. Etil celulose foi adicionada lentamente e misturada até ter sido completamente dissolvida. A solução de revestimento preparada foi aspergida na matriz de complexo de benzonatato e resi-

na de troca de cátion preparada de acordo com a Parte B no equipamento de leito fluido de modo que o teor de sólido de 20% tenha sido carregado na matriz de complexo de benzonatato – resina de troca de cátion. A temperatura de matriz de complexo de benzonatato e resina de troca de cátion revestida foi mantida a aproximadamente 35°C no equipamento de leito fluido.

D. FORMAÇÃO DO COMPRIMIDO ER DE BENZONATATO DE 150 MG

Ingrediente	% em p/p	Quantidade/ Comprimido (mg)
Matriz de complexo de Benzonatato e resina de troca de cátion revestida de Parte C	27,0	243,4
Complexo de Benzonatato e resina de troca de cátion de Parte A	11,2	100,6
Mono-hidrato de lactose (Supertab® 11SD)	27,6	248,5
Celulose microcristalina 102 (Avicel® 102)	31,1	280,0
Povidona K90F (Kollidon 90)	1,7	15,0
Dióxido de silício (Sylloid®)	0,6	5,0
Esteárate de Magnésio (Hyqual®)	0,8	7,5
TOTAL	100,0	900,0

Tamanho de Lote: 100 Comprimidos

[00104] A matriz de complexo de benzonatato e resina de troca de cátion revestida de Parte C, o complexo de benzonatato e resina de troca de cátion de Parte A, mono-hidrato de lactose, celulose microcristalina e polivinilpirrolidona K90F foram passados através de uma peneira de 710 micra por 10 minutos. O dióxido de silício foi passado através de uma peneira de 600 micra e misturado com a mescla acima por 2 minutos. O esteárate de magnésio foi passado através de uma peneira de 600 micra e misturado com a mescla acima por outros 2 minutos. A mescla final foi comprimida na prensa de comprimido rotatória com ferramenta oblônica de 0,84 x 1,83 cm (0,3310 x 0,7210 polegada) (Dureza: 8 a 10 kP)

[00105] O perfil de dissolução *in vitro* do comprimido foi avaliado com o uso dos parâmetros de dissolução a seguir App (II), Pá, 50 rpm,

em um meio de dissolução de Fosfato de Sódio a 0,05 M, pH 6,8 (900 ml), a uma temperatura de 37°C.

Tempo (horas)	0,5	1	2	3	4	6	8	12
% de Liberação	47	56	67	73	76	78	78	74

[00106] Para propósitos comparativos, a dissolução *in vitro* foi também avaliada em Água de Meio USP 900 ml App II, Pá, 50 rpm.

Minutos	10	20	30	45
% de Liberação	23	29	31	34

EXEMPLO 7 - COMPRIMIDO ER DE BENZONATATO DE 150 MG QUE USA SILICATO DE CÁLCIO COMO ADSORVENTE E BEHENATO DE GLICERILA COMO AGENTE DE LIBERAÇÃO MODIFICADA NA MATRIZ E REVESTIMENTO ENTÉRICO INVERSO

ETAPA 1: ADSORÇÃO DE BENZONATATO COM SILICATO DE CÁLCIO ("ADSORBATO DE BENZONATATO E SILICATO DE CÁLCIO")

nº	Ingredientes	% em p/p	Quantidade (g)
1	Benzonatato	60,0	300,0
2	Silicato de cálcio (ZeoPharm® 600)	40,0	200,0
	Total	100,0	500,00

[00107] Com o uso das quantidades mostradas na tabela anterior, o silicato de cálcio foi misturado a uma velocidade lenta em um granulador de alto cisalhamento (Impulsor: 250 rpm e Obturador: 3.200 rpm). Benzonatato foi adicionado ao mesmo a uma velocidade lenta (Impulsor: 250 rpm e Obturador: 3.200 rpm) a uma taxa de aproximadamente 7 g/minuto. Os grânulos formados foram passados através de uma peneira de 425 micra.

ETAPA 2: PROCESSO DE FORMULAÇÃO:

[00108] A tabela a seguir fornece os componentes para um tamanho de lote de 1.500 comprimidos.

	Ingrediente	% em p/p	Quantidade/Comprimido (mg)	Quantidade (g)
Intragranular				
1	Adsorbato de Benzonatato e Silicato de cálcio (Ensaio 60,66%) – <i>da Etapa 1</i>	29,1	247,3	370,92
2	Mono-hidrato de lactose, NF (Flow Lac 100)	29,1	247,7	371,58
3	Celulose microcristalina (Ceolus 711)	16,7	142,0	213,00
4	Copovidona (Kollidon VA 64)	10,0	85,0	127,50
Extragranular				
5	Behenato de glicerila (Compritol 888 ATO)	13,1	111,0	166,50
6	Dióxido de silício (Syloid 244)	1,0	8,5	12,75
7	Estearato de Magnésio	1,0	8,5	12,75
	TOTAL	100,0	850,0	1.275,00

[00109] Com o uso das quantidades mostradas na tabela anterior, o adsorbato de benzonatato e silicato de cálcio preparado na etapa 1, mono-hidrato de lactose, celulose microcristalina e copovidona foram passados através de uma peneira de 600 micra e misturados por 10 minutos. A mescla resultante foi passada através do compactador de roletes com os parâmetros a seguir: Velocidade de Rolo: 1 rpm; Velocidade de Rosca: 8 a 12 rpm, Pressão de Rolo: 12,41 MPa (1.800 psi). As lâminas compactadas foram passadas através de uma peneira de 850 micra.

[00110] Em um processo separado, behenato de glicerila foi passado através de uma peneira de 600 micra e misturado com os grânulos preparados acima por 10 minutos. O dióxido de silício foi passado através de uma peneira de 600 micra e misturado com a mescla acima por 2 minutos. O estearato de magnésio foi passado através de uma peneira de 600 micra e misturado com a mescla acima por 2 minutos. A mescla foi comprimida com Ferramenta: 0,91 x 1,9 cm (0,3600" x 0,7480") (Ferramenta oval, Plana); Dureza: 4 a 5 Kp.

ETAPA 3: REVESTIMENTO COM KOLlicoat® SMARTSEAL 30D

nº de série	Ingrediente	% em p/p	Quantidade (g)
1	Dispersão polimérica aquosa de Kollicoat® Smartseal 30D*	33,3	166,65
2	Citrate de tributila (TBC)	1,5	7,50
3	Hidróxi-tolueno butilado	0,1	0,50
4	Talco	8,0	40,00
5	Água purificada	57,1	285,35
	TOTAL	100,0	500,00

* Kollicoat® Smartseal 30D é uma dispersão polimérica aquosa com uma concentração de sólidos de aproximadamente 30%. O mesmo contém copolímero de metacrilato de metila e metacrilato de dietilaminoetila estabilizado com aproximadamente 0,6% de éter cetoestearíti-

co de macrogol e 0,8% de lauril sulfato de sódio.

[00111] Com o uso das quantidades mostradas na tabela acima, o revestimento foi preparado conforme segue para fornecer um revestimento com um teor de sólido total de 19,6% e um teor de polímero total de 10%. O produto final contém uma camada de revestimento que contém o polímero total no filme seco de cerca de ~50% em p/p de polímero.

[00112] Para preparar o revestimento, hidróxi-tolueno butilado foi dissolvido em citrato de tributila com um misturador arrow por 20 minutos para formar uma Suspensão de Plastificante. Separadamente, o talco foi homogeneizado em água com o uso de um misturador de alto cisalhamento por 10 min a 3.200 rpm. O talco homogeneizado e a Suspensão de Plastificante foram lentamente vertidos na dispersão de Kollicoat enquanto agitando lentamente com um misturador arrow. Essa suspensão de revestimento foi misturada por 2 horas, seguindo o qual a suspensão de revestimento foi passada através de uma peneira de 180 micra e agitada continuamente com o uso de um agitador magnético. Os comprimidos foram revestidos por aspersão com essa suspensão de revestimento em um aparelho de leito fluido de acordo com os parâmetros a seguir e amostrado a 5% e 10% de ganho de peso de polímero total.

PARÂMETROS DE PROCESSO:

Temperatura de Entrada: 48°C a 55°C

Temperatura de Escape: 38°C a 40°C

Fluxo de ar: 69 cfm

Taxa de aspersão: 1 a 2 g/min

[00113] Os comprimidos revestidos foram curados a 50°C por 2 horas em forno de ar quente.

[00114] O perfil de dissolução *in vitro* do comprimido revestido resultante foi avaliado com o uso dos parâmetros de dissolução a seguir

App (II), Pá, 50 rpm, em um meio de dissolução de 500 ml de HCl a 0,1 N por 1 hora + 400 ml de tampão de fosfato a um pH 6,8, a uma temperatura de 37°C. As porcentagens de liberação fornecidas abaixo são uma média de quatro textos de dissolução.

Tempo	% de Liberação
0,5 hora	16
1 hora	27
2 horas	44
3 horas	61
4 horas	83
6 horas	97
8 horas	99
12 horas	100

EXEMPLO 8 – UM ESTUDO PILOTO DE UM ÚNICO DIA, DE CRUZAMENTO DE DOIS PERÍODOS, RANDOMIZADO E ABERTO PARA COMPARAR A BIODISPONIBILIDADE RELATIVA DOS COMPRIMIDOS ER DE BENZONATATO COM UMA DOSE EQUIVALENTE DE UM PRODUTO DE REFERÊNCIA (TESSALON®) SOB CONDIÇÕES DE JEJUM EM INDIVÍDUOS ADULTOS SAUDÁVEIS

[00115] A farmacocinética do benzonatato não é bem caracterizada. O fármaco começa a atuar dentro de 15 a 20 minutos após a administração de uma formulação de liberação imediata e o efeito dura 3 a 8 horas. Esse estudo avaliará a biodisponibilidade relativa de dois comprimidos de benzonatato de liberação estendida de 150 mg preparados conforme descrito no Exemplo 7, que são administrados duas vezes diariamente (b.i.d) versus duas cápsulas de 100 mg de Tessalon® Perles administradas três vezes diariamente (t.i.d.) em indivíduos adul-

tos saudáveis. Os resultados farmacocinéticos são fornecidos na Tabela abaixo e ilustrados nas Figuras 1A e 1B.

TRATAMENTOS:

Tratamento A: Os Comprimidos ER de benzonatato de teste foram preparados conforme descrito no Exemplo 7. Uma dose de 300 mg do produto de teste (2 comprimidos) foi administrada com 240 ml e água potável em 2 doses iguais (300 mg cada), em 0 e 12 horas sob condições de jejum.

Tratamento B: Uma dose de 200 mg do produto de referência (2 cápsulas) foi administrada em 3 doses iguais (200 mg cada), em 0, 8 e 16 horas sob condições de jejum.

Dose: Produto de Teste: 2 x 150 mg b.i.d. (dose total de 600 mg)

Produto de referência: 2 x 100 mg t.i.d. (dose total de 600 mg)

Administração de Fármaco: Produto de Teste: dois comprimidos de 150 mg administrados em 0 e 12 horas com 240 ml ($\pm \sim 5$ ml) de água potável

Produto de referência: duas cápsulas de 100 mg administradas em 0, 8 e 16 horas com 240 ml ($\pm \sim 5$ ml) de água potável, 14 indivíduos estavam em cada grupo.

[00116] A análise PK foi realizada nos dados disponíveis a partir de indivíduos no conjunto de dados PK. Os tempos de coleta de amostra pós-dose reais estavam na análise PK. Os parâmetros PK a seguir serão estimados para benzonatato com o uso de uma abordagem não compartimentada em SAS®: AUCinf: A área sob a concentração de analito versus a curva de tempo do tempo zero a infinito. Cmax: Concentração máxima de analito medida ao longo do período de amostragem. Tmax: Tempo da concentração máxima de analito medida ao longo do período de amostragem.

[00117] A análise da variância (ANOVA) será realizada em AUCinf e Cmax transformadas em logaritmo e em parâmetros de Tmax não

transformados. Com o uso do mesmo modelo estatístico, o meio dos mínimos quadrados, as diferenças entre os tratamentos e meios dos mínimos quadrados e os erros padrão correspondentes dessas diferenças serão estimados para os parâmetros AUCinf e Cmax transformados em logaritmo. Com base nessas estatísticas, as razões das médias geométricas para os tratamentos e os intervalos de confiança de 90% correspondentes e a força serão calculadas. Essas estatísticas serão usadas para avaliar o desempenho da formulação de teste em relação ao produto de referência.

[00118] As concentrações de benzonatato foram medidas a partir do plasma por um método analítico LC/MS/MS validado. Os parâmetros farmacocinéticos a seguir foram estimados com o uso de uma abordagem não compartimentada: AUCinf, Cmax e Tmax. Análise Estatística: ANOVA (PROC GLM) será realizada em AUCinf e Cmax transformadas em logaritmo e Tmax não transformado. Com base nos dados transformados em logaritmo, as razões das médias geométricas para os tratamentos e os intervalos de confiança de 90% correspondentes serão calculadas para AUCt, AUCinf e Cmax. Essas estatísticas serão usadas para avaliar o desempenho da formulação de teste em relação ao produto de referência.

SUMÁRIO DOS RESULTADOS DE ESTUDO COM BASE NOS NÍVEIS DE BENZONATATO DE PLASMA

Com base em Dados Brutos

Parâmetro	Trt	n	Média Aritmética		Contrast	Razão (%)	Intervalo de Confiança de 90%	Intra-Sbj CV(%)			
			(CV%)	Média Geométrica							
Cmax (ng/ml)	A	14	32,543 (43)	30,115	A vs B	57,71	47,43 a 70,21	30			
	B	14	60,243 (54)	52,188							
AUCinf (ng·h/ml)	A	11	183,051 (62)	150,268	A vs B	109,49	90,64 a 132,25	20			
	B	12	160,425 (50)	137,244							
Tmax (h)	A	14	12,00	1,00 a 16,00	Média						
					Faixa						

EXEMPLO 9 – COMPRIMIDO ER DE BENZONATATO DE 150 MG QUE USA SILICATO DE CÁLCIO COMO ADSORVENTE E REVESTIMENTO ENTÉRICO INVERSO (COPOLÍMERO CATIÔNICO COM BASE EM METACRILATO DE DIMETILAMINOETILA, METACRILATO DE BUTILA E METACRILATO DE METILA)

1. PREPARAÇÃO DO ADSORBATO DE BENZONATATO E SILICATO DE CÁLCIO

Ingredientes	% em p/p	Quantidade (g)
Silicato de cálcio (ZeoPharm® 600)	40,0	200,0
Benzonatato	60,0	300,0
Total	100,0	500,00

[00119] Com o uso das quantidades na tabela anterior, o silicato de cálcio foi misturado a uma velocidade lenta em um granulador de alto cisalhamento (Impulsor: 250 rpm; Obturador: 3.200 rpm). Benzonatato foi adicionado ao mesmo a uma velocidade lenta (Impulsor: 250 rpm; Obturador: 3.200 rpm) a uma taxa de aproximadamente 7 g/minuto. Os grânulos de adsorbato de benzonatato e silicato de cálcio formados foram passados através de uma peneira de 425 micra. Com o uso do ensaio descrito anteriormente, os exemplos mostraram 60,66% em peso de benzonatato com base no peso total do adsorbato de benzonatato e silicato de cálcio.

2. PREPARAÇÃO DO COMPRIMIDO ER DE BENZONATATO

nº	Ingrediente	% em p/p	Quantidade/Comprimido (mg)	Quantidade/Lote (g)
Intragranular				
1	Adsorbato de Benzonatato e Silicato de cálcio de Parte 1 (Ensaio 60,66%)	27,5	247,7	99,08
2	Mono-hidrato de lactose, NF (Flow Lac 100)	15,3	138,0	55,20
3	Celulose microcristalina (Ceolus 711)	16,4	148,0	59,20
4	Behenato de glicerila (Compritol 888 ATO)	6,0	54,0	21,60
Extragranular				
5	Silicato de cálcio (ZeoPharm™ 600)	6,8	60,8	24,32
6	Celulose microcristalina (Ceolus™ 711)	8,9	80,0	32,00
7	Mono-hidrato de lactose, NF (Flow Lac™ 100)	6,4	57,5	23,00
8	Copovidona (Kollidon™ VA 64)	10,0	90,0	36,00
9	Dióxido de Silício Coloidal (Aerosil™ 200)	1,1	9,5	3,80
10	Estearyl Magnésio (Hyqual Fonte Vegetal)	1,6	14,5	5,80
Total		100,0	900,0	360,00

Tamanho de Lote: 400 comprimidos

[00120] Os itens 1, 2, 3 e 4 foram misturados no granulador de alto cisalhamento KG5 [Key International] por 10 minutos (Impulsor: 250 rpm; Obturador: 3.200 rpm). Calor isolado foi ativado e a mescla foi misturada até a temperatura alcançar 80°C. A mescla foi adicionalmente misturada por 10 minutos a 80°C. A mescla foi espalhada em bandejas de aço inoxidável e resfriada por 2 horas, seguindo o qual a mescla foi passada através de uma peneira de 710 micra.

[00121] Os itens 5, 6, 7 e 8 foram separadamente passados através de uma peneira de 710 micra e misturados com a mescla acima (dos itens 1, 2, 3 e 4) por 10 minutos em um misturador em cubo. O item 10 foi passado através de uma peneira de 600 micra e 50% do mesmo foi misturado com a mescla acima por 3 minutos. A mescla foi passada através de um compactador de roletes TF mini [Vector Corporation] (velocidade de rolo 1 rpm; pressão: 4,14 MPa (600 psi); velocidade de rosca 12 rpm). As fitas foram moídas através do Moinho Fitz Mill (Velocidade de Fitz Mill: 1.200 rpm; Faca: direta; Peneira 1.650 micra (peneira 0065) (The Fitzpatrick Company)). O item 9 foi passado através de uma peneira de 600 micra e misturado com a mescla acima por 5 minutos. Os 50% restantes do Item 10 foram adicionados à mescla acima e misturados por 3 minutos. A mescla foi comprimida com Ferramenta: 0,84 x 1,83 cm (0,3310" x 0,7210") (Plana); Dureza: 10 a 12 Kp

3. REVESTIMENTO COM "MISTURA PRONTA EUDRAGIT® EPO" (REVESTIMENTO ENTÉRICO INVERSO)

Ingrediente	% em p/p	Quantidade/Lote (g)
Mistura Pronta Eudragit® EPO*	15,0	45,00
Água purificada	85,0	255,00
Total	100,0	300,00

[00122] O EUDRAGIT® EPO é um copolímero catiônico com base em metacrilato de dimetilaminoetila, metacrilato de butila e metacrilato

de metila. A Mistura Pronta Eudragit® EPO consiste em copolímero de metacrilato butilado básico, lauril sulfato de sódio, ácido esteárico e talco. A mistura de revestimento entérico inverso foi misturada com a água purificada com o uso de um misturador de alto cisalhamento por 30 minutos a 2.300 rpm a um teor de sólido total de 15%.

[00123] A suspensão foi passada através de uma peneira de 500 micra e agitada continuamente com o uso de um agitador magnético. Os comprimidos preparados foram revestidos com os parâmetros a seguir e amostrados a um nível de teor de sólido de 10%. Os comprimidos revestidos foram secos em panela a 40°C por 30 minutos.

[00124] Os parâmetros de processo eram: Temperatura de Entrada: 35°C; Temperatura de Escape: 28°C a 30°C; Fluxo de ar: 65 cfm; Taxa de aspersão: 1,5 g/min.

4. REVESTIMENTO COM "OPADRY® YS-1-19025-A" (REVESTIMENTO DE VEDAÇÃO)

No.	Ingrediente	% em p/p	Quantidade/Lote (g)
1	Opadry® YS-1-19025-A claro	7,5	22,50
2	Água purificada	92,5	277,50
Total		100.0	300,00

[00125] Uma solução de revestimento de vedação Opadry® YS-1-19025-A clara foi preparada adicionando-se o Item 1 ao Item 2 (teor de sólido total 7,5% em p/v) e misturada por 60 minutos com o uso de um misturador arrow. O revestimento foi realizado nos comprimidos revestidos entéricos inversos com os parâmetros a seguir e amostrados a um nível de teor de sólidos de 3%. Os parâmetros de processo eram: Temperatura de Entrada: 60°C a 65°C; Temperatura de Escape: 38°C a 48°C; Fluxo de ar: 63 cfm; Taxa de aspersão: 1,5 g/min.

EXEMPLO 10 - COMPRIMIDO ER DE BENZONATATO 150 MG QUE USA SILICATO DE CÁLCIO COMO O ADSORVENTE E HIPROME-

LOSE COMO O AGENTE DE LIBERAÇÃO ESTENDIDA NA MATRIZ

[00126] Essa formulação foi preparada com o uso de hipromelose (também denominada hidroxipropilmetylcelulose ou HPMC) com uma viscosidade de 2.663 a 4.970 mPa-S, 19 a 24% de metóxi, 7 a 12% de hidroxipropila, substituição 2208 e uma densidade de volume de 0,12 a 0,15 g/cm³ e um teor de umidade de 5% máximo.

1. BENZONATATO COM SILICATO DE CÁLCIO (ADSORBATO DE BEN-SILICATO DE CÁLCIO)

Ingredientes	% em p/p	Quantidade (g)
Benzonatato	61,5	320,0
Silicato de cálcio (ZeoPharm® 600)	38,5	200,0
Total	100,0	520,0

[00127] Com o uso das quantidades mostradas na tabela anterior, o silicato de cálcio foi misturado a uma velocidade lenta em um granulador de alto cisalhamento (Impulsor: 250 rpm e Obturador: 3.200 rpm). Benzonatato foi adicionado ao mesmo a uma velocidade lenta (Impulsor: 250 rpm e Obturador: 3.200 rpm) a uma taxa de aproximadamente 7 g/minuto. Os grânulos de adsorbato de benzonatato e silicato de cálcio formados foram passados através de uma peneira de 425 micra. Com o uso do ensaio descrito no presente documento, a quantidade de benzonatato foi determinada para ser 60,66% em peso de benzonatato com base no peso total do adsorbato.

2. COMPRIMIDO ER DE BENZONATATO

nº	Ingrediente	% em p/p	Quantidade/Comprimido (mg)	Quantidade/Lote(g)
1	Adsorbato de BEN-Silicato de cálcio de Parte 1 (Ensaio 60,66%)	29,5	247,7	37,16
2	Hipromelose K4M (Methocel® K4M)	32,1	270,0	40,50
3	Celulose Microcristalina (Ceolus® 711)	16,2	135,8	20,37
4	Mono-hidrato de lactose, NF (Flow Lac® 100)	8,8	74,0	11,10
5	Copovidona (Kollidon® VA 64)	10,7	90,0	13,50
6	Dióxido de Silício Coloidal (Aerosil® 200)	1,1	9,0	1,35
7	Esterato de Magnésio (Hyqual®)	1,6	13,5	2,03
Total		100,0	840,0	126,00

Tamanho de Lote: 150 comprimidos

[00128] Os Itens 1, 2, 3, 4 e 5 da tabela imediatamente anterior foram passados através de uma peneira de 710 micra e misturados em um misturador em cubo por 10 minutos. O Item 7 foi passado através de uma peneira de 600 micra e 50% do mesmo misturado com a mescla acima (Itens 1, 2, 3, 4, 5) por 2 minutos. A mescla resultante com os itens 1 a 5 e 50% do item 7 foi passada através de um mini compactador de roletes TFC (velocidade de rolo 1 rpm; pressão: 8,27 MPa (1.200 psi); velocidade de rosca 12 rpm; Vector Corporation). Os laços foram passados através de uma peneira de 710 micra. O item 6 foi passado através de uma peneira de 600 micra e misturado com a mescla acima por 2 minutos. Os 50% restantes do Item 7 foram adicionados à mescla acima e misturados por 2 minutos. A mescla final foi comprimida com a Ferramenta: 0,84 x 1,83 cm (0,3310" x 0,7210") (Plana); Dureza: 5 Kp.

3. DISSOLUÇÃO IN VITRO (500 ML DE HCL A 0,1 N POR 1 HORA + 400 ML DO TAMPÃO DE FOSFATO):

[00129] A fim de avaliar o padrão de dissolução do núcleo de comprimido antes do revestimento com um revestimento entérico inverso ou um revestimento de vedação opcional, o perfil de dissolução *in vitro* do comprimido preparado de acordo com a Parte 2 foi avaliado com o uso dos parâmetros de dissolução a seguir Pá App (II), 50 rpm, em um meio de dissolução de 500 ml de HCl a 0,1 N por 1 hora + 400 ml de tampão de fosfato a um pH de 6,8, a uma temperatura de 37°C. As porcentagens de liberação fornecidas abaixo são uma média de quatro vasos de dissolução.

Tempo (h)	0,5	1	3	6	12
% de Liberação	6	9	12	14	22

[00130] Esse núcleo de comprimido pode ser revestido com um revestimento entérico inverso e um revestimento de vedação opcional.

EXEMPLO 11 - COMPRIMIDO ER DE BENZONATATO DE 150 MG

QUE USA SILICATO DE CÁLCIO COMO ADSORVENTE E MESCLA DE HIPROMELOSES COMO O AGENTE DE LIBERAÇÃO ESTENDIDA NA MATRIZ

[00131] Essa formulação foi preparada com o uso de uma mescla de duas hipromeloses: (1) hipromelose com uma viscosidade de 2.663 a 4.970 mPa-S, 19 a 24% de metóxi, 7 a 12% de hidroxipropila, substituição 2208 e uma densidade de volume de 0,12 a 0,15 g/cm³ e um teor de umidade de 5% máximo; e (2) hidromelose com uma viscosidade de 80 a 120 mPa-S, 19 a 24% de metóxi, 7 a 12% de hidroxipropila, substituição 2208 e um teor de umidade de 5% máximo.

1. ADSORÇÃO DE BENZONATATO COM SILICATO DE CÁLCIO (ADSORBATO DE BEN-SILICATO DE CÁLCIO)

Ingredientes	% em p/p	Quantidade (g)
Benzonatato	61,5	320,0
Silicato de cálcio (ZeoPharm® 600)	38,5	200,0
Total	100,0	520,0

[00132] Com o uso dos ingredientes na tabela imediatamente anterior, o silicato de cálcio foi misturado a uma velocidade lenta em um granulador de alto cisalhamento (Impulsor: 250 rpm e Obturador: 3.200 rpm). Benzonatato foi adicionado ao mesmo a uma velocidade lenta (Impulsor: 250 rpm e Obturador: 3.200 rpm) a uma taxa de aproximadamente 7 g/minuto. Os grânulos de adsorbato de benzonatato e silicato de cálcio formados foram passados através de uma peneira de 425 micra. Com o uso do ensaio descrito no presente documento, a quantidade de benzonatato foi determinada para ser 60,66% em peso de benzonatato com base no peso total do adsorbato.

2. COMPRIMIDO ER DE BENZONATATO

nº	Ingrediente	% em p/p	Quantidade/ Comprimido (mg)	Quantidade/ Lote (g)
Intragrangular				
1	Adsorbato de BEN-Silicato de cálcio de Parte 1 (Ensaio 60,66%)	27,5	247,7	37,16
2	Hipromelose K100LV (Methocel® K100LV)	8,0	72,0	10,80
3	Hipromelose K4M (Methocel® K4M)	12,0	108,0	16,20
4	Silicato de Cálcio (Zeopharm® 600)	7,0	63,0	9,45
5	Celulose Microcristalina (Ceolus® 711)	18,5	166,3	24,95
6	Mono-hidrato de lactose, NF (Flow Lac® 100)	15,0	135,0	20,25
7	Copovidona (Kollidon® VA 64)	10,0	90,0	13,50
8	Estearato de Magnésio (Hyqual®)	0,5	4,5	0,68
Extragranular				
9	Dióxido de Silício Coloidal (Aerosil® 200)	1,0	9,0	1,35
10	Estearato de Magnésio (Hyqual®)	0,5	4,5	0,68
Total		100,0	900,0	135,00

Tamanho de Lote: 150 comprimidos

[00133] Com o uso dos ingredientes da tabela imediatamente anterior, os Itens 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7 foram passados através de uma peneira de 850 micra e misturados em um misturador em cubo por 10 minutos. O item 8 foi passado através de uma peneira de 600 micra e mescla acima por 2 minutos. A mescla foi passada através de um compactador de roletes (velocidade de rolo 1 rpm; pressão: 11,03 MPa (1.600 psi); velocidade de rosca 12 rpm). As fitas foram passadas através do moinho Fitz Mill (Faca direta, Velocidade: 1.100 rpm, Peneira 0065; Fitzpatrick Company). O item 9 foi passado através de uma peneira de 600 micra e misturado com a mescla acima por 3 minutos. O Item 10 (peneira de 600 micra) foi adicionado à mescla acima e misturado por 2 minutos. A mescla foi comprimida com Ferramenta: 0,84 x 1,83 cm (0,3310" x 0,7210") (Plana); Dureza: 6 Kp.

3. DISSOLUÇÃO IN VITRO (500 ML DE HCL A 0,1 N POR 1 HORA + 400 ML DE TAMPÃO DE FOSFATO):

[00134] A fim de avaliar o padrão de dissolução do núcleo de comprimido antes do revestimento com um revestimento entérico inverso ou um revestimento de vedação opcional, o perfil de dissolução *in vitro* do comprimido preparado de acordo com a Parte 2 foi avaliado com o uso dos parâmetros de dissolução a seguir Pá App (II), 50 rpm, em um meio de dissolução de 500 ml de HCl a 0,1 N por 1 hora + 400 ml de tampão de fosfato a um pH de 6,8, a uma temperatura de 37°C. As porcentagens de liberação fornecidas abaixo são uma média de quatro vasos de dissolução.

Tempo (h)	0,5	1	3	6	12
% de Liberação	5	8	10	14	83

[00135] Esse núcleo de comprimido pode ser revestido com um revestimento entérico inverso e um revestimento de vedação opcional.

EXEMPLO 12 –COMPRIMIDO ER DE BENZONATATO DE 150 MG COM ADSORBATO DE BENZONATATO E SILICATO DE CÁLCIO E QUE USA HIPROMELOSE DE LIBERAÇÃO CONTROLADA (CR) K100LV

[00136] Essa formulação foi preparada com o uso da hipromelose com uma viscosidade de 80 a 120 mPa-S, uma % de metóxi de 10,0 a 24,0, % de hidroxipropila de 7,0 a 12,0, (tipo de substituição 2208, uma quantidade de umidade de 5% máxima e uma densidade de volume de 0,23 a 0,35 g/cm³. A formulação foi preparada conforme descrita no exemplo anterior.

1. ADSORÇÃO DE BENZONATATO COM SILICATO DE CÁLCIO (ADSORBATO DE BEN-SILICATO DE CÁLCIO)

Ingredientes	% em p/p	Quantidade (g)
Benzonatato	61,5	320,0
Silicato de cálcio (ZeoPharm® 600)	38,5	200,0
Total	100,0	520,0

[00137] Com o uso dos ingredientes na tabela imediatamente anterior, o silicato de cálcio foi misturado a uma velocidade lenta em um granulador de alto cisalhamento (Impulsor: 250 rpm e Obturador: 3.200 rpm). Benzonatato foi adicionado ao mesmo a uma velocidade lenta (Impulsor: 250 rpm e Obturador: 3.200 rpm) a uma taxa de aproximadamente 7 g/minuto. Os grânulos de adsorbato de benzonatato e silicato de cálcio formados foram passados através de uma peneira de 425 micra. O ensaio mostrou benzonatato em uma quantidade de 60,66% em peso com base no peso total do adsorbato.

2. COMPRIMIDO ER DE BENZONATATO

nº	Ingrediente	% em p/p	Quantidade/Comprimido (mg)	Quantidade/Lote (g)
1	Adsorbato de BEN-Silicato de cálcio de Parte 1 (Ensaio a 60,66%)	27,5	247,7	24,77
2	Hipromelose CR K100LV (Methocel ® K100LV)	10,0	90,0	9,00
3	Celulose Microcristalina (Ceolus® 711)	15,0	135,0	13,50
4	Lactose Anidra (Supertab® 22AN)	37,5	337,3	33,73
5	Copovidona (Kollidon® VA 64)	8,0	72,0	7,20
6	Dióxido de Silício Coloidal (Aerosil® 200)	1,0	9,0	0,90
7	Estearato de Magnésio (Hyqual®)	1,0	9,0	0,90
Total		100,0	900,0	90,00

Tamanho de Lote: 100 comprimidos

[00138] Com o uso dos ingredientes da tabela imediatamente anterior, os Itens 1, 2, 3, 4 e 5 foram passados através de uma peneira de 710 micra e misturados em um saco plástico por 10 minutos. O item 6 foi passado através de uma peneira de 600 micra e mescla acima por 2 minutos. O Item 7 (segundo ser passado através de uma peneira de 600 micra) foi adicionado à mescla acima e misturado por 2 minutos. A mescla final foi comprimida com a Ferramenta: 0,84 x 1,83 cm (0,3310" x 0,7210") (Plana).

3. DISSOLUÇÃO IN VITRO (HCL A 0,1 N):

[00139] A fim de avaliar o padrão de dissolução do núcleo de comprimido, o perfil de dissolução *in vitro* do comprimido foi realizado em HCl a 0,1 N e avaliado em 0,5, 1 e 2 horas, com o uso dos parâmetros de dissolução a seguir Pá App (II), 50 rpm. As porcentagens de liberação fornecidas abaixo são uma média de quatro vasos de dissolução.

Tempo	0,5	1	3
% de Liberação	14	22	101

[00140] Esse núcleo de comprimido pode ser revestido com um revestimento entérico inverso e um revestimento de vedação opcional.

EXEMPLO 13 - COMPRIMIDO ER DE BENZONATATO DE 150 MG QUE USA SILICATO DE CÁLCIO COMO ADSORVENTE E HIDROXIPROPIL CELULOSE COMO AGENTE DE LIBERAÇÃO ESTENDIDA NA MATRIZ

[00141] Esse exemplo usa uma hidroxipropil celulose ilustrativa [LXF, Ashland Chemical] caracterizada por um peso molecular de 95.000, uma viscosidade de 75 a 150 mPa-S, um teor de umidade máximo de 5%, um pH de 5 a 7,5 em água, substituições de moles 3,4 a 4,4, teor de cinzas máximo de 0,2 e tamanhos de partícula (mínimo de 85% através de uma peneira de 600 micra, mínimo de 99% através de 20 mesh).

EXEMPLO 13A: FORMULAÇÃO A**1. ADSORÇÃO DE BENZONATATO COM SILICATO DE CÁLCIO
(ADSORBATO DE BEN-SILICATO DE CÁLCIO)**

nº	Ingredientes	% em p/p	Quantidade (g)
1	Benzonatato	61,5	320,0
2	Silicato de cálcio (ZeoPharm® 600)	38,5	200,0
Total		100,0	520,0

[00142] Com o uso dos ingredientes na tabela imediatamente anterior, o silicato de cálcio foi misturado a uma velocidade lenta em um granulador de alto cisalhamento (Impulsor: 250 rpm e Obturador: 3.200 rpm). Benzonatato foi adicionado ao mesmo a uma velocidade lenta (Impulsor: 250 rpm e Obturador: 3.200 rpm) a uma taxa de aproximadamente 7 g/minuto. Os grânulos de adsorbato de benzonatato e silicato de cálcio formados foram passados através de uma peneira de 425 micra e avaliados conforme descrito no exemplo anterior.

2. COMPRIMIDO ER DE BENZONATATO

Nº	Ingrediente	% em p/p	Quantida-de/Comprimido (mg)	Quantida-de/Lote (g)
1	Adsorbato de BEN-Silicato de cálcio de Parte 1 (Ensaio a 60,66%)	27,5	247,7	24,77
2	Hidroxipropil Celulose LXF (Klucel® LXF)	20,0	180,0	18,00
3	Celulose Microcristalina (Ceolus® 711)	10,0	90,0	9,00
4	Lactose Anidra (Supertab® 22AN)	32,5	292,3	29,23
5	Copovidona (Kollidon® VA 64)	8,0	72,0	7,20
6	Dióxido de silício coloidal anidro amorfo Aerosil® 200 com uma área de superfície específica de 200 m ² /g [Evonik]	1,0	9,0	0,90
7	Estearato de Magnésio	1,0	9,0	0,90
Total		100,0	900,0	90,00

Tamanho de Lote: 100 comprimidos

[00143] Com o uso dos ingredientes e quantidades na tabela anterior, os Itens 1, 2, 3, 4 e 5 foram passados através de uma peneira de 710 micra e misturados em um saco plástico por 10 minutos. O item 6 foi passado através de uma peneira de 600 micra e mescla acima por 2 minutos. O Item 7 (peneira de 600 micra) foi adicionado à mescla acima e misturado por 2 minutos. A mescla foi comprimida com Ferramenta: 0,84 x 1,83 cm (0,3310" x 0,7210") (Plana) Dureza: 11 Kp.

3. DISSOLUÇÃO IN VITRO (HCL A 0,1 N):

[00144] A fim de avaliar o padrão de dissolução do núcleo de comprimido, o perfil de dissolução *in vitro* do comprimido foi realizado em HCl a 0,1 N e avaliado nos pontos de tempo mostrados, com o uso dos parâmetros de dissolução a seguir Pá App (II), 50 rpm. As porcentagens de liberação fornecidas abaixo são uma média de quatro vasos de dissolução.

Tempo (h)	0,5	1	3	6
% de Liberação	9	14	51	96

[00145] Esse núcleo de comprimido pode ser revestido com um revestimento entérico inverso e um revestimento de vedação opcional.

EXEMPLO 13B: FORMULAÇÃO B

1. ADSORÇÃO DE BENZONATATO COM SILICATO DE CÁLCIO (ADSORBATO DE BEN-SILICATO DE CÁLCIO)

Ingredientes	% em p/p	Quantidade (g)
Benzonatato	61,5	320,0
Silicato de cálcio (ZeoPharm® 600)	38,5	200,0
Total	100,0	520,0

[00146] Com o uso dos ingredientes na tabela imediatamente anterior, o silicato de cálcio foi misturado a uma velocidade lenta em um granulador de alto cisalhamento (Impulsor: 250 rpm e Obturador: 3.200 rpm). Benzonatato foi adicionado ao mesmo a uma velocidade lenta (Impulsor: 250 rpm e Obturador: 3.200 rpm) a uma taxa de aproxima-

damente 7 g/minuto. Os grânulos de adsorbato de benzonatato e silicato de cálcio formados foram passados através de uma peneira de 425 micra.

2. COMPRIMIDO ER DE BENZONATATO

No.	Ingrediente	% em p/p	Quantidade/Comprimido (mg)	Quantidade/Lote (g)
Intragranular				
1	Adsorbato de BEN-Silicato de cálcio de acordo com o Exemplo 13B, Parte 1. (Ensaio a 60,66%)	27,5	247,7	24,77
2	Hidroxipropil Celulose LXF (Klucel® LXF)	20,0	180,0	18,00
3	Celulose Microcristalina (Ceolus® 711)	10,0	90,0	9,00
4	Lactose Anidra (Supertab® 22AN)	32,5	292,3	29,23
5	Copovidona (Kollidon® VA 64)	8,0	72,0	7,20
6	Estearato de Magnésio	0,5	4,5	0,45
Extragranular				
7	Aerosil® 200	1,0	9,0	0,90
8	Estearato de Magnésio	0,5	4,5	0,45
Total		100,0	900,0	90,00

Tamanho de Lote: 100 comprimidos

[00147] Com o uso dos ingredientes na tabela imediatamente anterior, os Itens 1, 2, 3, 4 e 5 foram passados através de uma peneira de 710 micra e misturados em um saco plástico por 10 minutos. 2. O item 6 foi passado através de uma peneira de 600 micra e mescla acima por 2 minutos. A mescla inteira foi compactada por rolete com o uso de um micro compactador de roletes (Velocidade de rolo: 1 rpm; Velocidade de rosca: 12 rpm, Pressão: 11,03 MPa (1.600 psi). As lâminas compactadas foram moídas através de um moinho Fitz Mill (Peneira: 0065, Velocidade: 1.100 rpm, faca direta). A mescla foi novamente compactada por rolete com o uso de um micro compactador de roletes (Velocidade de rolo: 1 rpm; Velocidade de rosca: 12 rpm, Pressão: 11,03 MPa (1.600 psi). As lâminas compactadas foram moídas através de um moinho Fitz Mill (Peneira: 0065, Velocidade: 1.100 rpm, faca direta). O Item 7 (peneira de 600 micra) foi adicionado à mescla acima e misturado por 2 minutos. A mescla foi comprimida com Ferramenta: 0,84 x 1,83 cm (0,3310" x 0,7210") (Plana) Dureza: 11 Kp.

[00148] A dissolução *in vitro* do núcleo de comprimido, isto é, o comprimido preparado conforme descrito no Exemplo 13B, Parte 2 antes do revestimento com um revestimento entérico inverso ou revestimento de vedação, foi avaliado em um ensaio com o meio a seguir: (500 ml de HCl a 0,1 N por 1 hora + 400 ml de Tampão de Fosfato), Aparelho-2, 50 rpm:

Tempo (h)	1	3	6	12
% de Liberação	16	24	43	76

3. REVESTIMENTO COM MISTURA PRONTA EUDRAGIT® EPO (REVESTIMENTO ENTÉRICO INVERSO)

No.	Ingrediente	% em p/p	Quantidade/Lote (g)
1	Mistura Pronta Eudragit ® EPO*	15,0	45,00
2	Água purificada	85,0	255,00
Total		100,0	300,00

Teor de sólido total = 15%

[00149] O revestimento entérico inverso (Item 1 na tabela) foi misturado com água com o uso de um misturador de alto cisalhamento por 30 minutos a 2.300 rpm. A suspensão resultante foi passada através de uma peneira de 500 micra e agitada continuamente com o uso de um agitador magnético. Os comprimidos preparados conforme descritos no Exemplo 13B, Parte 2 foram revestidos com os parâmetros de processo a seguir para alcançar um nível de revestimento entérico inverso de 10% em peso (com base no peso do comprimido antes de qualquer revestimento de vedação). Parâmetros de processo: Temperatura de Entrada: 35°C, Temperatura de Escape: 28°C a 30°C, Fluxo de ar: 65 cfm, Taxa de aspersão: 1,5 g/min. Os comprimidos revestidos foram secos em panela a 40°C por 30 minutos.

[00150] A dissolução *in vitro* do comprimido revestido entérico inverso foi avaliado em um ensaio com o meio a seguir: (500 ml de HCl a 0,1 N por 1 hora + 400 ml de Tampão de Fosfato), Aparelho-2, 50 rpm:

Tempo (h)	1	3	6	12
% de Liberação	15	23	54	84

4. REVESTIMENTO COM OPADRY® YS-1-19025-A (REVESTIMENTO DE VEDAÇÃO)

nº	Ingrediente	% em p/p	Quantidade/Lote (g)
1	Opadry YS-1-19025-A claro	7,5	22,50
2	Água purificada	92,5	277,50
Total		100,0	300,00

Teor de sólido total = 7,5%

[00151] Uma solução de revestimento de vedação clara foi preparada adicionando-se o Item 1 (Opadry ®YS-1-19025-A) ao Item 2 (água) e misturada por 60 minutos com o uso de um misturador Arrow. A solução de revestimento de vedação foi aplicada aos comprimidos revestidos entéricos inversos preparados conforme descritos no Exemplo 13B, Parte 3, com os parâmetros a seguir para alcançar 3%

em peso de nível de revestimento de vedação (com base no peso total do comprimido revestido). Parâmetros de processo: Temperatura de Entrada: 60°C a 65°C, Temperatura de Escape: 38°C a 48°C, Fluxo de ar: 63 cfm, Taxa de aspersão: 1,5 g/min.

[00152] A dissolução *in vitro* do comprimido revestido entérico inverso foi avaliado em um ensaio com o meio a seguir: (500 ml de HCl a 0,1 N por 1 hora + 400 ml de Tampão de Fosfato), Aparelho-2, 50 rpm:

Tempo (h)	1	3	6	12
% de Liberação	16	24	48	90

EXEMPLO 14 - COMPRIMIDO ER DE BENZONATATO DE 150 MG QUE USA SILICATO DE CÁLCIO COMO ADSORVENTE E COMBINAÇÃO DE BEHENATO DE GLICERILA E POLÍMERO HIDROFÍLICO COMO AGENTE DE LIBERAÇÃO ESTENDIDA NA MATRIZ

1. COMPLEXAÇÃO DE BENZONATATO COM SILICATO DE CÁLCIO (ADSORBATO DE BEN-SILICATO DE CÁLCIO)

Ingredientes	% em p/p	Quantidade (g)
Benzonatato	61,5	320,0
Silicato de cálcio (ZeoPharm® 600)	38,5	200,0
Total	100,0	520,0

[00153] O silicato de cálcio foi misturado a uma velocidade lenta em um granulador de alto cisalhamento (Impulsor: 250 rpm e Obturador: 3.200 rpm). Benzonatato foi adicionado ao mesmo a uma velocidade lenta (Impulsor: 250 rpm e Obturador: 3.200 rpm) a uma taxa de aproximadamente 7 g/minuto. Os grânulos de adsorbato de benzonatato e silicato de cálcio formados foram passados através de uma peneira de 425 micra e avaliados conforme descrito acima quanto ao teor de benzonatato.

2. COMPRIMIDO ER DE BENZONATATO

nº	Ingrediente	% em p/p	Quantidade/Comprimido (mg)	Quantidade/Lote (g)
Intragranular				
1	Adsorbato de BEN-Silicato de cálcio de Parte 1 (Ensaio a 60,66%)	27,5	247,7	99,08
2	Mono-hidrato de lactose, NF (Flow Lac® 100)	13,3	119,8	47,92
3	Celulose Microcristalina (Ceolus® 711)	15,0	135,0	54,00
4	Behenato de Glicerila (Compritol® 888 ATO)	10,0	90,0	36,00
Extragranular				
5	Hipromelose E5 LV®	5,0	45,0	18,00
6	Silicato de Cálcio (ZeoPharm® 600)	5,6	50,0	20,00
7	Celulose Microcristalina (Ceolus® 711)	7,2	65,0	26,00
8	Mono-hidrato de lactose, NF (Flow Lac® 100)	5,6	50,0	20,00
9	Copovidona (Kollidon® VA 64)	8,3	75,0	30,00
10	Dióxido de Silício Coloidal (Aerosil® 200)	1,0	9,0	3,60
11	Estearato de Magnésio (Hyqual®)	1,5	13,5	5,40
Total		100,0	900,0	360,00

Tamanho de Lote: 100 comprimidos

[00154] Com o uso dos ingredientes e quantidades na tabela anterior, os Itens 1, 2, 3 e 4 foram misturados no granulador de alto cisalhamento por 10 minutos (Imp: 250 rpm, Obturador: 3.200 rpm). Calor isolado foi ativado e se permitiu que a mescla fosse misturada até a temperatura alcançar 80°C. A mescla foi misturada por 10 minutos a 80°C. A mescla foi espalhada em bandejas de aço inoxidável e resfriada por 2 horas. A mescla foi passada através de uma peneira de 710 micra. Os Itens 5, 6, 7, 8 foram passados através de uma peneira de 710 micra e misturados com a mescla acima por 10 minutos. O item 9

foi passado através de uma peneira de 600 micra e misturado com a mescla acima por 5 minutos. O item 10 foi passado através de uma peneira de 600 micra e 50% do mesmo misturado com a mescla acima por 3 minutos. A mescla foi passada através de um compactador de roletes (velocidade de rolo 1 rpm; pressão: 3,45 MPa (500 psi); velocidade de rosca 12 rpm). As fitas foram moídas através do Moinho Fitz Mill (Velocidade: 2.300 rpm, Faca direta, peneira 0050). Os 50% restantes do Item 10 foram adicionados à mescla acima e misturados por 3 minutos. A mescla foi comprimida com Ferramenta: 91 x 1,9 cm (0,3600" x 0,7480") (Plana); Dureza: 7 Kp.

3. REVESTIMENTO COM MISTURA PRONTA EUDRAGIT ® EPO (REVESTIMENTO ENTÉRICO INVERSO)

Ingrediente	% em p/p	Quantidade/Lote (g)
Mistura Pronta Eudragit® EPO*	15,0	45,00
Água purificada	85,0	255,00
Total	100,0	300,00

*A Mistura Pronta EUDRAGIT® EPO é um copolímero catiônico com base em metacrilato de dimetilaminoetila, metacrilato de butila e metacrilato de metila. A Mistura Pronta Eudragit EPO consiste em copolímero de metacrilato butilado básico, lauril sulfato de sódio, ácido estearíco e talco.

Teor de sólido total = 15%

[00155] O revestimento entérico inverso mostrado na tabela anterior foi misturado em água com o uso de um misturador de alto cisalhamento por 30 minutos a 2.300 rpm. A suspensão foi passada através de uma peneira de 500 micra e agitada continuamente com o uso de um agitador magnético. Os comprimidos preparados foram revestidos com os parâmetros de processo a seguir e amostrados a um nível de teor de sólidos de 10%. Os parâmetros de processo eram conforme

segue: Temperatura de Entrada: 35°C, Temperatura de Escape: 28°C a 30°C, Fluxo de ar: 65 cfm, Taxa de aspersão: 1,5 g/min. Os comprimidos revestidos foram secos em panela a 40°C por 30 minutos.

4. REVESTIMENTO COM REVESTIMENTO DE VEDAÇÃO OPA-DRY® YS-1-19025-A

No.	Ingrediente	% em p/p	Quantidade/Lote (g)
1	Revestimento de vedação Opadry® YS-1-19025-A claro (hipromelose)	7,5	22,50
2	Água purificada	92,5	277,50
Total		100,0	300,00

Teor de sólido total = 7,5%

[00156] Uma solução clara de Opadry YS-1-19025-A foi preparada adicionando-se o Item 1 ao Item 2 e misturada por 60 minutos com o uso de um misturador Arrow. O revestimento foi realizado nos comprimidos revestidos entéricos inversos com os parâmetros a seguir e amostrados a um nível de teor de sólidos de 3%.

[00157] Os parâmetros de processo eram conforme segue: Temperatura de Entrada: 60°C a 65°C, Temperatura de Escape: 38°C a 48°C, Fluxo de ar: 63 cfm, Taxa de aspersão: 1,5 g/min.

5. DISSOLUÇÃO IN VITRO (500 ML DE HCL A 0,1 N POR 1 HORA + 400 ML DE TAMPÃO DE FOSFATO):

[00158] A dissolução *in vitro* foi avaliada de acordo com os parâmetros de ensaio descritos no Exemplo 7.

Tempo (h)	0,5	1	3	6	12
% de Liberação	11	20	46	89	99

EXEMPLO 15 - COMPRIMIDO ER DE BENZONATATO DE 150 MG QUE USA SILICATO DE CÁLCIO COMO ADSORVENTE E COMBINAÇÃO DE HIPROMELOSE E HIDROXIPROPIL CELULOSE COMO AGENTE DE LIBERAÇÃO ESTENDIDA NA MATRIZ

[00159] Esse exemplo ilustra a mescla de um adsorbato de benzo-

natato e silicato de cálcio com uma combinação de hipromelose e hidroxipropil celulose (HPC). A HPC ilustrada é caracterizada por: uma viscosidade de 300 a 600 mPa-S, um peso molecular de 80 kDa, um tamanho médio de partícula de cerca de 99,9% mínimo (rede 60 dos EUA), 90% mínimo (rede 80 dos EUA) e 80% (rede 100). A hipromelose tem uma viscosidade de 2.663 a 4.970 mPas e é descrita em detalhes em um exemplo anterior.

1. ADSORÇÃO DE BENZONATATO COM SILICATO DE CÁLCIO (ADSORBATO DE BEN-SILICATO DE CÁLCIO)

Ingredientes	% em p/p	Quantidade (g)
Benzonatato	61,5	320,0
Silicato de cálcio (ZeoPharm® 600)	38,5	200,0
Total	100,0	520,0

[00160] O silicato de cálcio foi misturado a uma velocidade lenta em um granulador de alto cisalhamento (Impulsor: 250 rpm e Obturador: 3.200 rpm). Benzonatato foi adicionado ao mesmo a uma velocidade lenta (Impulsor: 250 rpm e Obturador: 3.200 rpm) a uma taxa de aproximadamente 7 g/minuto. Os grânulos formados foram passados através de uma peneira de 425 micra.

2. COMPRIMIDO ER DE BENZONATATO

nº de série	Ingrediente	% em p/p	Quantidade/Comprimido (mg)	Quantidade/Lote (g)
1	Adsorbato de BEN-Silicato de cálcio da Parte 1 (Ensaio a 60,66%)	27,5	247,7	24,77
2	HPMC K4M (Methocel® K4M)	5,0	45,0	4,50
3	Hidroxipropil Celulose (HPC EXF®)	5,0	45,0	4,50
4	Celulose Microcristalina (Ceolus® 711)	12,0	108,0	10,80
5	Lactose Anidra (Supertab® 22AN)	40,5	364,3	36,43
6	Copovidona (Kollidon® VA 64)	8,0	72,0	7,20
7	Dióxido de Silício Coloidal (Aerosil® 200)	1,0	9,0	0,90
8	Estearato de Magnésio (Hyqual®)	1,0	9,0	0,90
Total		100,0	900,0	90,00

Tamanho de Lote: 100 comprimidos

[00161] A fim de preparar um comprimido com o uso do adsorbato preparado no parágrafo imediatamente anterior 1, passar os Itens 1, 2, 3, 4, 5 e 6 através de uma peneira de 500 micra e misturar em um saco plástico por 10 minutos manualmente. Passar o Item 7 através de uma peneira de 500 micra e misturar com a mescla acima por 2 minutos. Passar o Item 8 através de uma peneira de 600 micra e misturar com a mescla acima por 2 minutos. Comprimir a mescla com a Ferramenta: 0,84 x 1,83 cm (0,3310" x 0,7210") (Plana); Dureza: 11 Kp.

[00162] O comprimido resultante pode, posteriormente, ser revestido com um revestimento entérico inverso e um revestimento de vedação opcional.

EXEMPLO 17 - COMPRIMIDO ER DE BENZONATATO/CLORFENIRAMINA DE 150 MG/4 MG QUE USA SILICATO DE CÁLCIO COMO ADSORVENTE PARA BENZONATATO E HIDROXIPROPIL CELULOSE COMO AGENTE DE LIBERAÇÃO ESTENDIDA NA MATRIZ

**1. ADSORÇÃO DE BENZONATATO COM SILICATO DE CÁLCIO
(ADSORBATO DE BEN-SILICATO DE CÁLCIO)**

Ingredientes	% em p/p	Quantidade (g)
Benzonatato	61,5	320,0
Silicato de cálcio (ZeoPharm® 600)	38,5	200,0
Total	100,0	520,0

[00163] O silicato de cálcio é misturado a uma velocidade lenta em um granulador de alto cisalhamento (Impulsor: 250 rpm e Obturador: 3.200 rpm). Benzonatato é adicionado ao mesmo a uma velocidade lenta (Impulsor: 250 rpm e Obturador: 3.200 rpm) a uma taxa de aproximadamente 7 g/minuto. Os grânulos de adsorbato de benzonatato e silicato de cálcio são passados através de uma peneira de 425 micra.

2. COMPRIMIDO ER DE BENZONATATO/CLORFENIRAMINA

nº	Ingrediente	% em p/p	Quantidade/Comprimido (mg)	Quantidade/Lote(g)
1	Adsorbato de BEN-Silicato de cálcio de acordo com a Parte 1 (Ensaio a 60,66%)	27,5	247,7	24,77
2	Maleato de Clorfeniramina	0,45	4,00	0,40
3	Hidroxipropil Celulose LXF (Klucel® LXF)	20,0	180,0	18,00
4	Celulose Microcristalina (Ceolus® 711)	10,0	90,0	9,00
5	Lactose Anidra (Supertab® 22AN)	32,5	292,3	29,23
6	Copovidona (Kollidon® VA 64)	8,0	72,0	7,20
7	Aerosil® 200	1,0	9,0	0,90
8	Estearato de Magnésio	1,0	9,0	0,90
Total		100,0	900,0	90,00

Tamanho de Lote: 100 comprimidos

[00164] Os Itens 1, 2, 3, 4, 5 e 6 são passados através de uma peneira de 710 micra e são misturados em um saco plástico por 10 minutos. O Item 7 é passado através de uma peneira de 600 micra, então, adicionado à mescla acima que é misturada por 2 minutos. O Item 8 (peneira de 600 micra) é adicionado à mescla acima e é misturado por 2 minutos. A mescla foi comprimida com a Ferramenta: 0,84 x 1,83 cm (0,3310" x 0,7210") (Plana) Dureza: 11 Kp.

3. REVESTIMENTO COM MISTURA PRONTA EUDRAGIT ® EPO (REVESTIMENTO ENTÉRICO INVERSO)

nº	Ingrediente	% em p/p	Quantidade/Lote (g)
1	Mistura Pronta Eudragit® EPO*	15,0	45,00
2	Água purificada	85,0	255,00
Total		100,0	300,00

Teor de sólido total na solução de revestimento = 15%

[00165] Misturar a mistura de revestimento entérico inverso (Item 1) em água (Item 2) com o uso de um misturador de alto cisalhamento por 30 minutos a 2.300 rpm. Passar a suspensão através de uma peneira de 500 micra e agitar continuamente com o uso de um agitador magnético. Revestir os Comprimidos preparados da Parte 2 com os parâmetros de processo a seguir e revestidos a 10% em peso de revestimento entérico inverso, com base no peso do comprimido revestido entérico inverso (antes de qualquer revestimento de vedação). Parâmetros de processo: Temperatura de Entrada: 35°C, Temperatura de Escape: 28°C a 30°C, Fluxo de ar: 65 cfm, Taxa de aspersão: 1,5 g/min. Secar em panela os comprimidos revestidos entéricos inversos a 40°C por 30 minutos.

4. REVESTIMENTO COM OPADRY® YS-1-19025-A (REVESTIMENTO DE VEDAÇÃO)

nº	Ingrediente	% em p/p	Quantidade/Lote (g)
1	Opadry ® YS-1-19025-A claro	7,5	22,50
2	Água purificada	92,5	277,50
Total		100,0	300,00

Teor de sólido total em suspensão = 7,5%

[00166] Uma solução clara do revestimento de vedação é preparada combinando-se o Opadry® YS-1-19025-A (Item 1) à água (Item 2) e misturando por 60 minutos com o uso de um misturador Arrow.

[00167] Essa solução é aplicada aos comprimidos revestidos entéricos inversos com os parâmetros a seguir e amostrada a 3% em p/p de revestimento de vedação no peso total do comprimido. Parâmetros de processo: Temperatura de Entrada: 60°C a 65°C, Temperatura de Escape: 38°C a 48°C, Fluxo de ar: 63 cfm, Taxa de aspersão: 1,5 g/min

EXEMPLO 18 - COMPRIMIDO ER DE BENZONATATO/CLORFENIRAMINA 150 MG/4 MG COM UM COMPONENTE CLORFENIRAMINA IR DE QUE USA SILICATO DE CÁLCIO COMO O ADSORVENTE PARA BENZONATATO E HIDROXIPROPIL CELULOSE COMO O AGENTE DE LIBERAÇÃO ESTENDIDA NA MATRIZ

**1. ADSORÇÃO DE BENZONATATO COM SILICATO DE CÁLCIO
(ADSORBATO DE BEN-SILICATO DE CÁLCIO)**

Ingredientes	% em p/p	Quantidade (g)
Benzonatato	61,5	320,0
Silicato de cálcio (ZeoPharm® 600)	38,5	200,0
Total	100,0	520,0

[00168] O silicato de cálcio é misturado a uma velocidade lenta em um granulador de alto cisalhamento (Impulsor: 250 rpm e Obturador: 3.200 rpm). Benzonatato é adicionado ao mesmo a uma velocidade

lenta (Impulsor: 250 rpm e Obturador: 3.200 rpm) a uma taxa de aproximadamente 7 g/minuto. Os grânulos de adsorbato de benzonatato e silicato de cálcio formados foram passados através de uma peneira de 425 micra.

2. MESCLA DE CAMADA IR DE CLORFENIRAMINA

nº	Ingrediente	% em p/p	Quantidade/Comprimido (mg)	Quantidade/Lote (g)
1	Maleato de Clorfeniramina	1,00	2,00	0,90
2	Celulose Microcristalina (Ceolus® 711)	10,0	20,0	9,00
3	Lactose Anidra (Supertab® 22AN)	87,0	174,0	78,30
4	Dióxido de Silício Coloidal (Aerosil® 200)	1,0	2,0	0,90
5	Estearato de Magnésio (Hyqual®)	1,0	2,0	0,90
Total		100,0	200,0	90,00

[00169] Passar os Itens 1, 2 e 3 através de uma peneira de 710 micra e misturar em um saco plástico por 10 minutos. Passar o Item 4 através de uma peneira de 600 micra, adicionar à mescla acima e misturar por 2 minutos. Adicionar o Item 5 (peneira de 600 micra) à mescla acima e misturar por 2 minutos.

3. MESCLA DE CAMADA ER DE BENZONATATO/CLORFENIRAMINA

nº	Ingrediente	% em p/p	Quantidade/Comprimido (mg)	Quantidade/Lote (g)
1	Adsorbato de BEN-Silicato de cálcio (Ensaio a 60,66%)	27,5	247,7	24,77
2	Maleato de Clorfeniramina	0,22	2,00	0,20
3	Hidroxipropil Celulose LXF (Klucel® LXF)	20,0	180,0	18,00
4	Celulose Microcristalina (Ceolus® 711)	10,0	90,0	9,00
5	Lactose Anidra (Supertab®22AN)	32,5	292,3	29,23
6	Copovidona (Kollidon® VA 64)	8,0	72,0	7,20
7	Aerosil® 200	1,0	9,0	0,90
8	Estearato de Magnésio	1,0	9,0	0,90
Total		100,0	900,0	90,00

Tamanho de Lote: 100 comprimidos

[00170] Passar os Itens 1, 2, 3, 4, 5 e 6 através de uma peneira de 710 micra e misturar em um saco plástico por 10 minutos. Passar o Item 7 através de uma peneira de 600 micra, adicionar à mescla acima e misturar por 2 minutos. Adicionar o Item 8 (peneira de 600 micra) à mescla acima e misturar por 2 minutos.

4. COMPRIMIDO DE BICAMADA DE BENZONATATO/CLORFENIRAMINA POR COMPRESSÃO

[00171] Comprimir as duas mesclas às especificações como comprimidos de bicamada com o uso de uma prensa de comprimido de camada dupla adequada. Comprimir a acamada de liberação prolongada primeiro. Ferramenta: 0,84 x 1,83 cm (0,3310" x 0,7210") (Plana) Dureza: 11 Kp. Camada de liberação prolongada: 900 mg. Camada de liberação imediata: 200 mg.

5. REVESTIMENTO COM MISTURA PRONTA EUDRAGIT ® EPO (REVESTIMENTO ENTÉRICO INVERSO)

nº	Ingrediente	% em p/p	Quantidade/Lote (g)
1	Mistura Pronta Eudragit® EPO*	15,0	45,00
2	Água purificada	85,0	255,00
Total		100,0	300,00

Teor de sólido total = 15%

[00172] Misturar o Item 1 em água com o uso de um misturador de alto cisalhamento por 30 minutos a 2.300 rpm. Passar a suspensão através de uma peneira de 500 micra e agitar continuamente com o uso de um agitador magnético. Os Comprimidos foram revestidos com os parâmetros de processo a seguir para alcançar 10% em peso de revestimento entérico inverso nos comprimidos, com base no peso dos comprimidos revestidos (antes de qualquer revestimento de vedação). Parâmetros de processo: Temperatura de Entrada: 35°C, Temperatura de Escape: 28°C a 30°C, Fluxo de ar: 65 cfm, Taxa de aspersão: 1,5 g/min. Secar em panela os comprimidos revestidos a 40°C por 30 minutos.

6. REVESTIMENTO COM OPADRY® YS-1-19025-A (REVESTIMENTO DE VEDAÇÃO)

nº	Ingrediente	% em p/p	Quantidade/Lote (g)
1	Opadry ® YS-1-19025-A claro	7,5	22,50
2	Água purificada	92,5	277,50
Total		100,0	300,00

Teor de sólido total = 7,5%

[00173] Preparar uma solução clara do revestimento de vedação adicionando-se o Item 1 ao Item 2 e misturar por 60 minutos com o uso de um misturador Arrow. Revestir os comprimidos revestimento entéricos inversos com os parâmetros a seguir para alcançar um revestimento de vedação de 3% em peso. Parâmetros de processo: Temperatura de Entrada: 60°C a 65°C, Temperatura de Escape: 38°C a 48°C, Fluxo de Ar: 63 cfm, Taxa de aspersão: 1,5 g/min.

[00174] Todas as patentes, publicações de patentes e outras publicações listadas neste relatório descritivo são incorporadas no presente documento a título de referência. São também incorporados a título de referência no presente documento o Pedido de Patente Provisório US nº 61/780.689, depositado em 13 de março de 2013 e Pedido de Patente Provisório US nº 61/872.019, depositado em 30 de agosto de 2103, o benefício da prioridade dos quais é reivindicado. Embora a invenção tenha sido descrita em referência a uma modalidade particularmente preferencial, será observado que modificações podem ser feitas sem se afastar do espírito da invenção. Tais modificações se destinam a ser abrangidas pelo escopo das reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição oral sólida antitussígena de liberação modificada, caracterizada pelo fato de que compreende benzonatato em uma matriz,

em que a dita matriz é uma dispersão sólida homogênea que compreende:

(i) um adsorbato de benzonatato que compreende benzonatato adsorvido sobre um adsorvente que compreende pelo menos uma sílica ou silicato, e

(ii) pelo menos uma substância de formação de matriz hidrofílica farmaceuticamente aceitável para fornecer um perfil de liberação modificada ao benzonatato, que é um polímero hidrofílico de baixa viscosidade, ou

(ii) pelo menos uma substância de formação de matriz hidrofóbica farmaceuticamente aceitável para fornecer um perfil de liberação modificada ao benzonatato, que é uma substância cerosa ou cera de liberação modificada,

em que não há mais do que 55% do benzonatato liberado a partir da composição dentro de 1 hora conforme determinado em um teste de dissolução *in vitro* e substancialmente nenhuma liberação de benzonatato a partir da composição na cavidade bucal.

2. Composição oral sólida antitussígena de liberação modificada de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um revestimento sobre a dispersão sólida homogênea.

3. Composição oral sólida antitussígena de liberação modificada de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o revestimento é um revestimento dependente de pH ou um revestimento independente de pH.

4. Composição oral sólida antitussígena de liberação modi-

ficada de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um revestimento entérico inverso sobre a dispersão sólida homogênea.

5. Composição oral sólida antitussígena de liberação modificada de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que não mais do que 25% do benzonatato é liberado dentro de 1 hora conforme determinado em um ensaio de dissolução *in vitro*.

6. Composição sólida de liberação modificada antitussígena de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que a razão ponderal de benzonatato para adsorvente está na faixa de 5: 1 a 1:10 ou 3:1 a 1:1.

7. Composição oral sólida antitussígena de liberação modificada de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o adsorbato de benzonatato compreende benzonatato e pelo menos um dentre um silicato de cálcio, sílica ou dióxido de silício.

8. Composição oral sólida antitussígena de liberação modificada de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o benzonatato é adsorvido sobre silicato de cálcio; em que a razão ponderal de benzonatato para silicato de cálcio está na faixa de 2:1 a 1:1; e/ou em que o adsorbato de benzonatato compreende 60% em p/p de benzonatato, 40% em p/p de silicato de cálcio, e dióxido de silício.

9. Composição oral sólida antitussígena de liberação modificada de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o adsorvente é amorfo.

10. Composição oral sólida antitussígena de liberação modificada de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que compreende 5% em p/p a 35% em p/p ou 5% em p/p a 30% em p/p do pelo menos um polímero hidrofílico, com base no peso da composição antes do revestimento.

11. Composição oral sólida antitussígena de liberação modificada de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de que o polímero hidrofílico é uma hidroxipropil metilcelulose que tem uma viscosidade de 4.000 mPa-s a 100.000 mPa-s, ou uma mescla de polímeros que contém a dita hidroxipropil metilcelulose.

12. Composição oral sólida antitussígena de liberação modificada de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que a pelo menos uma substância de formação de matriz hidrofóbica compreende behenato de glicerila; em que a razão de componente de benzonatato para behenato de glicerila na matriz está a uma razão ponderal de 6:1 a 2:1 ou 5:1 a 4: 1.

13. Composição oral sólida antitussígena de liberação modificada de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 12, caracterizada pelo fato de que o dito revestimento entérico inverso compreende:

(a) um copolímero de metacrilato de dietilaminoetila e metacrilato de metila dependente de pH, ou

(b) um copolímero catiônico dependente de pH com base em metacrilato de dimetilaminoetila, metacrilato de butila e metacrilato de metila;

em que o dito revestimento entérico inverso compreende um copolímero catiônico dependente de pH com base em metacrilato de dimetilaminoetila, metacrilato de butila e metacrilato de metila; e/ou

em que o dito revestimento entérico inverso compreende 5% a 40% em peso, ou 8 a 20% em peso, adicionados à composição.

14. Composição oral sólida antitussígena de liberação modificada de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizada pelo fato de que é um comprimido prensado.

15. Composição oral sólida antitussígena de liberação mo-

dificada de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizada pelo fato de que é uma cápsula.

16. Composição oral sólida antitussígena de liberação modificada de acordo com a reivindicação 14 ou 15, caracterizada pelo fato de que o comprimido compreende ainda pelo menos um excipiente selecionado de um ou mais dentre:

(i) agentes de volume, selecionados a partir de um ou mais dentre celulose microcristalina e mono-hidrato de lactose;

(ii) ligantes, em que o ligante é povidona ou copovidona; e

(iii) lubrificantes, em que o lubrificante é selecionado dentre dióxido de silício e estearato de magnésio.

17. Composição oral sólida antitussígena de liberação modificada de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizada pelo fato de que o dito comprimido compreende ainda pelo menos um ou mais componentes farmaceuticamente ativos adicionais; em que pelo menos um do um ou mais componentes ativos adicionais está na matriz.

18. Composição oral sólida antitussígena de liberação modificada de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pelo fato de que os ditos pelo menos um ou mais componentes ativos adicionais são selecionados dentre um antipirético, um analgésico, um anti-histamínico, um expectorante (tal como guaifenesina) e um descongestionante;

em que os ditos pelo menos um ou mais componentes ativos adicionais estão independentemente na forma de liberação imediata, na forma de liberação modificada ou ambas.

19. Composição oral sólida antitussígena de liberação modificada, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende um comprimido oral sólido antitussígeno de liberação modificada de 12 horas, e

em que o dito comprimido compreende benzonatato em uma matriz de liberação modificada,

em que a dita matriz é uma dispersão sólida homogênea que compreende:

(a) um adsorbato que compreende benzonatato e uma sílica, em que a porcentagem em peso de benzonatato no adsorbato é 50% em peso de benzonatato a 75% em peso de benzonatato, com base no peso do adsorbato,

(b) 4% a 20% de um material de formação de matriz hidrofílica ou hidrofóbica, em peso com base no peso da liberação modificada, e

(c) um revestimento entérico inverso sobre a liberação modificada de adsorbato de benzonatato na matriz,

em que a razão de adsorbato de benzonatato para polímero é 8:1 a 1:1; e 5% a 20% em peso de um revestimento entérico inverso em que a porcentagem em peso de revestimento baseia-se no comprimido revestido total antes de qualquer revestimento de vedação opcional, em que não há substancialmente nenhuma liberação de benzonatato a partir do comprimido na cavidade bucal ou esôfago e não mais do que 25% de liberação do benzonatato dentro de 1 hora conforme determinado em um ensaio de dissolução *in vitro*.

20. Composição oral sólida antitussígena de liberação modificada de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que o adsorbato compreende partículas tendo um tamanho médio de 5 µm a 200 µm.

21. Composição oral sólida antitussígena de liberação modificada de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que o adsorbato compreende 55% p/p a 60% p/p de benzonatato.

22. Composição oral sólida antitussígena de liberação modificada, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de

que compreende um comprimido oral sólido de benzonatato que compreende:

(a) uma dispersão homogênea que compreende:

(i) um pó de adsorbato que compreende benzonatato adsorvido sobre um adsorvente amorfo selecionado de um ou mais dentre uma sílica ou dióxido de silício, em que a porcentagem em peso de benzonatato no pó de adsorbato é de 50% em peso de benzonatato a 75% em peso de benzonatato, com base no peso do pó de adsorbato,

a dita dispersão homogênea compreendendo ainda

(ii) 4% a 20% de um polímero formador de matriz hidrofílica, em peso com base no peso do núcleo, e em que a razão de adsorbato de benzonatato para polímero é de 8:1 a 1:1;

(b) 5% a 20% em peso de um revestimento entérico inverso sobre a dispersão homogênea (a), em que a porcentagem em peso do revestimento é baseada na dispersão homogênea de liberação modificada revestida total; e

(c) um revestimento de vedação opcional.

23. Composição oral sólida antitussígena de liberação modificada de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 22, caracterizada pelo fato de que o dito benzonatato é distinguido por uma concentração de plasma máxima por média geométrica que tem uma área sob a curva (AUC)_{inf} de 121 a 245 ng·h/ml, uma C_{max} de 28 a 34 ng/ml e um T_{max} de 8 a 16 horas, após uma administração diária do dito comprimido sólido a uma dose equivalente a 300 mg de benzonatato em adultos administrados duas vezes (600 mg/dia).

