

**MEMÓRIA DESCRITIVA**

**DA**

**PATENTE DE INVENÇÃO**

**Nº 93.723**

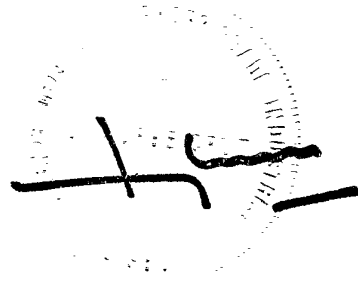
**NOME:** BEECHAM GROUP p.l.c., inglesa, industrial, com  
sede em Great West Road, Brentford, Middlesex  
TW8 9BD Inglaterra

**EPIGRAFE:** "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO  
FARMACÊUTICA CONTENDO LOPERAMIDA"

**INVENTORES:** Kenneth William James e Philip Lea

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

Reino Unido, 13 de Abril de 1989, No.8908361.2



BEECHAM GROUP p.l.c.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA  
CONTENDO LOPERAMIDA"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de uma composição farmacêutica (de preferência na forma reconstituível), que consiste em se incluir na referida composição loperamida ou um seu sal ou pró-droga farmacêuticamente aceitável (por exemplo seu sal hidrocloreto de adição de ácidos) e um agente de re-hidratação oral tal como um açúcar, ou um sal de re-hidratação oral, ou um aminoácido (em especial uma mistura de glicose, um ou mais sais cloreto, e um sal bicarbonato ou citrato) em mistura ou conjugação com um suporte ou excipiente farmacêuticamente aceitável. Estas composições são úteis no tratamento da diarreia. A loperamida pode ser usada de 0,5 a 10 mg por dose unitária, e o agente de re-hidratação oral com de 0,1 a 10 g por dose unitária.

O presente invento diz respeito a uma nova droga combinação útil no tratamento da diarreia.

O presente invento fornece uma composição farmacêutica compreendendo loperamida como um seu sal ou pro-droga farmacêuticamente aceitável e um agente de rehidratação oral em mistura ou conjugação com um suporte ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

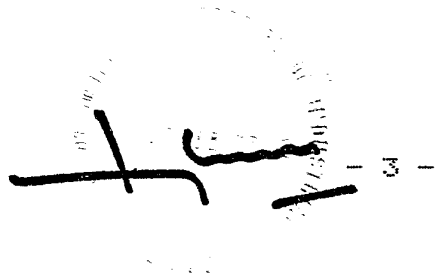
A loperamida é o composto 4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-N,N-dimetil- $\alpha,\alpha$ -difenil-1-piperidina-butanamida e é conhecido como possuindo propriedades anti-diarreia; mais especificamente, tem ambas as acções anti-mobilidade e anti-secretória no intestino, ajudando ambas no tratamento da diarreia. Pode ser usada na forma do composto pai ou origem, na forma de um seu sal ácido de adição farmacêuticamente aceitável, ou na forma de uma pro-droga.

A loperamida é vulgarmente usada na forma do seu sal ácido de adição cloreto.

O termo "pro-droga" conforme aqui usado significa qualquer derivado do composto origem ou pai o qual se partirá in vivo, i.e. no corpo humano, ou, por outras palavras, o qual é metabolizável, para originar o composto pai desejado ou um seu sal.

O termo "loperamida" conforme aqui usado inclui o composto pai ou origem e seus sais ou pro-drogas farmacêuticamente aceitáveis, excepto onde o contexto obviamente exige de outro modo. Todos os pesos, proporções, dosagens de análogos aqui especificados são calculados em relação ao composto pai ou origem respectivo.

- 3 -



De acordo com o presente invento, a loperamida é usada em combinação com um agente oral de rehidratação no tratamento da diarreia afim de ao mesmo tempo parar a diarreia e melhorar de maneira global o bem estar do doente para lá do associado ao tratamento convencional quando usamos um agente anti-diarreia ou um agente de rehidratação oral sózinho.

Os agentes orais de rehidratação ajudam na rehidratação do corpo após a perda substancial de fluido associada normalmente com a diarreia. Os agentes orais de rehidratação que podem ser usados de acordo com o presente invento incluem os conhecidos como sendo próprios para este fim em formulações de rehidratação conhecidas quer sejam usados ou não em conjunção com um agente anti-diarreia.

Exemplos de agentes de rehidratação orais apropriados incluem açucares, sais de rehidratação orais, e amino ácidos, bem como misturas de dois ou mais deles.

Exemplos de sais de rehidratação orais incluem sais bicarbonato, citrato, e cloreto. Os sais podem apropriadamente ser sais de metal alcalino, por exemplo sais de sódio ou potássio, ou sais de metal alcalino terroso, por exemplo sais de cálcio ou magnésio. Os sais usados devem ser normalmente solúveis em água.

Exemplos individuais de sais orais de rehidratação apropriados incluem bicarbonato de sódio, citrato de sódio, hidrogeno citrato de sódio, hidrogeno citrato dissódico, cloreto de sódio e cloreto de potássio.

Nalguns casos, os sais orais de rehidratação podem ser formados in situ e o termo "agente oral de rehidratação" conforme

aqui usado engloba produtos ou misturas de produtos que formarão um sal oral de rehidratação in situ, isto é, por exemplo, quer quando misturados com água imediatamente antes da administração a um doente quer quando misturados com os fluidos orgânicos dentro do doente. Um exemplo de tal produto é uma mistura de ácido cítrico e bicarbonato de sódio, os quais reagirão em solução para obtermos citrato de sódio.

Exemplos de açúcares próprios para uso como agentes de rehidratação orais incluem sacarose, frutose, e glicose (apropriadamente glicose anidra, glicose monohidratada, e incluindo polímeros de glicose).

Exemplos de amino ácidos próprios para uso como agentes de rehidratação orais incluem alanina e glicina.

Vantajosamente, uma composição de acordo com o presente invento inclui uma mistura de agentes de rehidratação orais, compreendendo glicose, um ou mais sais cloreto, e um sal bicarbonato ou citrato.

Os agentes de rehidratação orais podem apropriadamente ser usados em quantidades de 0,1 a 10 g por dose unitária. Tipicamente, a glicose pode ser usada numa quantidade de 1 a 6 g por dose unitária, sendo os sais orais de re-hidratação usados em quantidades de cerca de 0,1 a 4 g por dose unitária.

A loperamida pode apropriadamente ser administrada numa dose unitária de cerca de 0,5 a 10 mg por dose unitária, de preferência de cerca de 1 a 4 mg por dose unitária.

(Todas as doses unitárias aqui especificadas referem-se às usadas num ser humano adulto, de aproximadamente 70 kg de peso do corpo).

A composição de acordo com o invento pode ser formulada em qualquer forma adaptada para administração oral a seres humanos, mas é mais apropriadamente formulada na forma de uma formulação reconstituível, i.e na forma de um produto seco para reconstituição com água. A composição de acordo com o invento pode estar apropriadamente na forma de um pó reconstituível (por exemplo um pó não efervescente ou efervescente) numa sáquia ou análogo, contendo cada sáquia ou análogo uma dose unitária, ou na forma de pastilhas efervescentes, onde uma ou mais pastilhas constituem uma dose unitária.

As composições de acordo com o invento podem conter materiais convencionais farmacêuticamente aceitáveis, incluindo, por exemplo, diluentes, ligantes, agentes de enchimento, excipientes, corantes, fragrantes, preservativos, desintegrantes, auxiliares de caudal, lubrificantes, e agentes molhantes.

As composições de acordo com o invento presentes na forma reconstituível podem, em particular, conter auxiliares convencionais farmacêuticamente aceitáveis seleccionados entre corantes, fragrantes, auxiliares de caudal (por exemplo, sílica coloidal), e agentes molhantes (por exemplo, lauril sulfato de sódio ou lauril sulfato de magnésio).

Os pós ou pastilhas efervescentes podem, por exemplo, compreender ácido cítrico e bicarbonato de sódio para obtermos ambos os sais, efervescentes e orais de rehidratação.

As composições podem conter de 1 a 99% em peso dos ingredientes activos, designadamente loperamida e agentes orais de rehidratação, de preferencia de 50 a 99%, e em especial de 75 a 99%, em peso.

Em geral as composições de acordo com o presente invento podem ser formuladas e fabricadas da maneira convencional de acordo com a prática farmaceutica normal.

Quando as composições de acordo com o invento estão presentes na forma reconstituível, por exemplo como um pó reconstituível numa sáquia ou análogo com dose unitária ou como pastilhas efervescentes, a quantidade de água recomendada a ser usada para a reconstituição da composição dependerá em larga medida da quantidade de agente(s) de rehidratação oral na composição. De uma maneira prática, a quantidade de água para a reconstituição de uma dose unitária deverá ser de preferencia de 100 a 500 ml, e em especial de 200 a 300 ml (0,33 a 0,50 pints Imperiais (Reino Unido)).

Os exemplos seguintes ilustram uma composição de acordo com o presente invento.

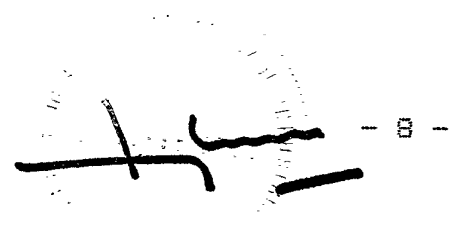
Exemplo 1

Os componentes seguintes:

cloreto de loperamida	2,0 mg
glicose anidra	3,00 g
citrato de sódio	0,44 g
cloreto de sódio	0,26 g
cloreto de potássio	0,23 g
fragrante	0,04 g
corante	4,0 mg
sacarina de sódio	6,0 mg
silica coloidal	7,5 mg
lauril sulfato de sódio	1,0 mg

são misturados em conjunto da maneira convencional e a mistura em pó resultante enche uma sáquia de dose unitária.

Os teores da sáquia podem ser dissolvidos em cerca de 150-300 ml de água imediatamente antes do consumo por um doente que sofre de diarreia.



Exemplo 2

Os componentes seguintes foram formulados como se descreve a seguir:

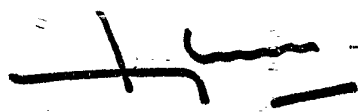
<u>Premix</u>	<u>mg/dose</u>
glicose anidra	2500
loperamida HCl	2
alcool isopropilico	(52)*
água deionizada	(200)*
água desionizada Q.S.	(62)*

Mistura final

glicose anidra	2500
cloreto de potássio	383
cloreto de sódio	433
citrato trisódico	733
agentes fragrantes	490

\* materiais evaporados durante o processo

O cloreto de loperamida foi adicionado à água e alcool isopropilico com agitação, e aquecemos a 55°C. A solução de loperamida resultante foi adicionada lentamente ao premix de glicose com agitação lenta. Juntamos mais água conforme necessário para obtermos uma mistura com humidade uniforme, e a mistura foi agitada durante cerca de 5 minutos. A mistura resultante foi peneirada húmida, seca, e peneirada.

 - 9 -

Metade da quantidade da glicose final da mistura (seca previamente a 70°C para obtermos não mais do que 0,1 % de perda por secagem), foi adicionada ao misturador. Os agentes fragrantes foram misturados com uma quantidade igual de glicose, peneirados, e a seguir adicionados ao misturador. Os sais de rehidratação orais foram peneirados, misturados com a glicose remanescente, e com o premix loperamida, e adicionados ao misturador.

Com a mistura final enchemos saquias com doses unitárias, cada uma das quais pode ser dissolvida em cerca de 250 ml de água imediatamente antes do consumo.

REIVINDICAÇÕES:

1ª. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, de preferência formulada numa forma reconstituível, caracterizado por se incluir na referida composição loperamida ou um seu sal ou pró-droga farmacêuticamente aceitável e um agente de re-hidratação oral em mistura ou conjunção com um suporte ou excipiente farmacêuticamente aceitável, em que o agente de re-hidratação oral está presente numa quantidade de cerca de 0,1 a 10 g por dose unitária e a loperamida está presente numa quantidade de cerca de 0,5 a 10 mg por dose unitária.

2ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por a loperamida ser usada na forma do seu sal hidrocloreto de adição de ácidos.

3ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 1 ou Reivindicação 2, caracterizado por o agente de re-hidratação oral compreender um açúcar, um sal oral de re-hidratação, ou um aminoácido.

4ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 3, caracterizado por o sal de re-hidratação oral ser um sal bicarbonato de metal alcalino, citrato, ou cloreto.

5ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 3 ou Reivindicação 4, caracterizado por o sal de re-hidratação oral ser formado in situ.

6ª. - Processo de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 5, caracterizado por o agente de re-hidratação oral compreender sacarose, frutose, glicose, alanina, glicina, ou uma combinação de quaisquer dois ou mais deles.

7A. - Processo de acordo com a Reivindicação 1 ou Reivindicação 2, caracterizado por se incluir na referida composição uma mistura de agentes de re-hidratação oral, compreendendo glicose, um ou mais sais cloreto, e um sal bicarbonato ou citrato.

Lisboa, 11 de Abril de 1990



J. PEREIRA DA CRUZ  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.º  
1200 LISBOA