

MEMÓRIA DESCRITIVA

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 98.919 C

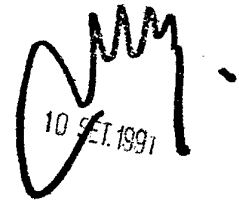
NOME: RICHARDSON - VICKS INC.,
norte-americana , industrial , com sede em 10
Westport Road, Wilton, CT, Estados Unidos da América

EPÍGRAFE: "MÉTODO PARA A OBTENÇÃO DE UM EFEITO ANÁLGÉSICO
E/OU ANTI-INFLAMATÓRIO INTENSIFICADO NUM SER
HUMANO OU ANIMAL DE PEQUENO PORTE MEDIANTE
A ADMINISTRAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO
UM ÁCIDO CARBOXÍLICO E UMA OU MAIS AMINAS
SIMPATOMIMÉTICAS"

INVENTORES: James Vincent SORRENTINO, residente nos Estados
Unidos da América

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

1990/9/11 ; US ; 580685



10 SET. 1991

- R E S U M O -

"MÉTODO PARA A OBTENÇÃO DE UM EFEITO ANALGÉSICO E/OU ANTI-INFLAMATÓRIO INTENSIFICADO NUM SER HUMANO OU ANIMAL DE PEQUENO PORTE MEDIANTE A ADMINISTRAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO UM ÁCIDO CARBOXÍLICO E UMA OU MAIS AMINAS SIMPATOMIMÉTICAS"

A invenção refere-se a um método para a obtenção de um efeito analgésico e/ou anti-inflamatório intensificado caracterizado por se administrar a um ser humano ou animal de pequeno porte uma composição compreendendo um derivado de naftaleno numa proporção de cerca de 10% a cerca de 95% em peso e uma amina simpatominética numa proporção de cerca de 5% a cerca de 90% em peso.


10. SET. 1991

Campo Técnico

A presente invenção refere-se a um método destinado a proporcionar um efeito analgésico e/ou anti-inflamatório intensificado mediante a administração de uma quantidade segura e eficaz de uma composição que compreende um derivado de naftaleno juntamente com uma amina simpatomimética.

Enquadramento Geral da Invenção

A inflamação, ou a "resposta inflamatória", é o resultado de acontecimentos fisiológicos complexos interligados que incluem o aumento da permeabilidade vascular, as acumulações de fluídos e a migração de uma população de células inflamatórias em mutação para a área inflamada. As manifestações clínicas da inflamação incluem inchamento (edema), aumento da temperatura local, eritema e dor. A resposta inflamatória pode ser desencadeada por qualquer um de uma série de factores causadores, incluindo certas bactérias, radiação, hiper-sensibilidade a agentes químicos, condições semelhantes a artrites, e factores análogos. A resposta inflamatória é geralmente considerada como um mecanismo de defesa primária do organismo, mas, quando não controlada, pode tornar-se excessiva e resultar em diminuição funcional.

O emprego de fármacos anti-inflamatórios não esteróides, antipiréticos e analgésicos, especialmente os salicilatos que incluem a aspirina e os derivados da aspirina, para combater a inflamação e a dor correspondente constitui uma prática médica geralmente aceite. Os não esteróides são normalmente utilizados para aliviar a dor e a inflamação associadas, por exemplo, com a bursite, a artrite e semelhantes.

Apesar de a dor não ser possível de uma defi-



10/02/1991

1 nição precisa devido à sua natureza basicamente subjectiva,
pode geralmente dizer-se que o termo se refere a sensações
de mau-estar ou sofrimento provocadas pela estimulação de ter-
minações nervosas especializadas. Tem-se desenvolvido uma
5 grande variedade de fármacos com vista a reduzir a dor no
homem e nos outros animais; alguns visam a eliminação da dor
na sua origem e outros destinam-se a bloquear a sensação de
dor pelo cérebro. De entre este último grupo de fármacos con-
cebidos para bloquear a sensação de dor, encontram-se os
10 analgésicos, que geralmente eliminam a dor sem provocar in-
consciência. Os analgésicos podem ainda classificar-se em
duas categorias principais: os analgésicos opióides, incluín-
do morfina, codeína, levorfanol e dos analgésicos semelhantes
a morfina como merperidina e metadona; e os analgésicos anti-
15 piréticos, tais como aspirina, ibuprofen, fenacetina, acetami-
nofeno, fenil-butazona e indometacina.

Muito embora a acção farmacológica exacta des-
tes analgésicos seja incerta, há certos efeitos que distin-
guem facilmente os analgésicos opióides dos antipiréticos.
20 Especialmente, os agentes antipiréticos são analgésicos fra-
cos, produzindo-se a maior parte do seu efeito sobre o siste-
ma nervoso periférico, pelo que, geralmente não ocorrem al-
terações de comportamento. Em geral, estes agentes analgési-
cos aliviam apenas a dor originária dos músculos, articula-
25 ções, tendões e fáscias, e são ineficazes contra dores vis-
cerais profundas. No entanto, os agentes analgésicos opióides
são muito eficazes contra todos os tipos de dor, com acção
de largo espectro sobre o sistema nervoso central. Para além
de uma analgesia potente, os opióides, também conhecidos como
30 narcóticos, têm, frequentemente, efeitos sobre o humor e pro-
duzem outras alterações de comportamento. Talvez o efeito se-
cundário mais notável dos analgésicos opióides seja o facto
de o seu emprego repetido estar associado com a tolerância,
assim como com a dependência física e psíquica.

35 O naproxen (ácido (+)-2-(6alfa-metoxi-naftil)-
-propiónico), um fármaco anti-inflamatório não esteróides



1 (NSAID) tornou-se disponível nos Estados Unidos da América
em 1976, destinando-se ao tratamento da artrite reumática. O
naproxen tem sido ainda indicado para a osteoartrite, tendi-
5 nite e bursite, espondilite anquilosante e gota aguda. Outras
indicações incluem dor suave a moderada e dismenorrea primá-
ria . O naproxen demonstrou também ter efeitos adversos menos
graves sobre o sistema gastrointestinal e sobre o sistema ner-
voso central do que a aspirina.

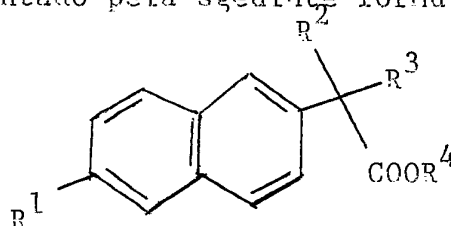
10 A utilização do naproxen, assim como dos agentes
anti-inflamatórios não esteróides mais recentes (isto é, ex-
cluindo a aspirina , o acetaminofeno e a fenacetina) na pre-
paração de composições farmacêuticas para o tratamento de tos-
se/constipação contendo amins simpatomiméticas, é referida,
15 por exemplo , na Patente de Invenção Norte-Americana Número
4 552 899, concedida a Sunshine e col. em 12 de Novembro de
1985.

Surpreendentemente, o requerente do presente pe-
dido de patente descobriu que composições seleccionadas com-
preendendo certos derivados do naftaleno em combinação com
20 amins simpatomiméticas proporcionam um efeito analgésico
e/ou anti-inflamatório melhorado.

Sumário da Invenção

25 A presente invenção refere-se a um método para
a obtenção de uma resposta analgésica longa e reforçada em
seres humanos ou em animais de pequeno porte que necessitam
desse tratamento, método que compreende a administração ao
ser humano ou ao animal inferior de uma quantidade segura e
eficaz de uma composição que integra:

30 a) desde cerca de 10% até cerca de 95% de um ácido de carbo-
xílico representado pela seguinte fórmula:



(I)


10 SET. 1991

1 na qual

R^1 é um radical alquilo com até seis átomos de carbono, cicloalquilo com entre três e sete átomos de carbono, alcóximetilo com até sete átomos de carbono, trifluormetilo, vinilo, etinilo, halogenoalcoxi (em que o halogéneo é iodo, bromo, cloro ou fluor), com até seis átomos de carbono, difluormetoxi, alcóximetoxi com até sete átomos de carbono, alquiltiometiloxi com até sete átomos de carbono, alquiltio com até seis átomos de carbono, alcóximetiltio com até sete átomos de carbono, cianodifluormetiltio, fenilo ou fenilo substituído por alquilo com até oito átomos de carbono; um dos símbolos R^2 e R^3 é hidrogénio, sendo o outro símbolo metilo, etilo ou difluormetilo, ou R^2 e R^3 em conjunto são metileno; e R^4 é hidrogénio, alquilo com até vinte e dois átomos de carbono, alquilo não saturado tendo até vinte e dois átomos de carbono, cicloalquilo com três a sete átomos de carbono, cicloalquilmétilo tendo três a sete átomos de carbono, cicloalquilmétilo com entre quatro e nove átomos de carbono, 2-cicloalquiletilo com cinco a dez átomos de carbono, 3-ciclopentiletilo com cinco a dez átomos de carbono, 3-ciclopentilpropilo, 3-ciclo-hexilpropilo, benzilo, 2-feniletilo ou 3-fenilpropilo; e

b) desde cerca de 5 a cerca de 90% de uma ou mais aminas simpatomiméticas.

Todas as percentagens e proporções utilizadas na presente memória descritiva são em peso, a não ser que se indique de outra forma.

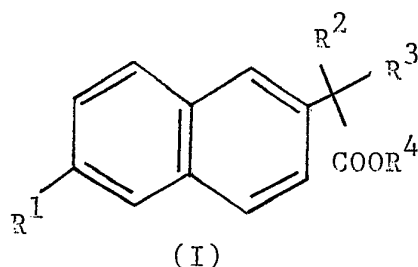
Descrição Pormenorizada da Invenção

A presente invenção refere-se a um método para a obtenção de uma resposta analgésica longa e reforçada num ser humano ou num animal inferior necessitados deste tratamento, o qual compreende a administração ao ser humano ou ao animal inferior de uma quantidade segura e eficaz de uma composição que integra um derivado de naftaleno, preferivelmente um derivado de ácido 2-(6'-substituído-2'-naftil)-acético e seus

Amg
10.11.1991

saís e ésteres conjuntamente com uma amina simpatomimética.

Os derivados de naftaleno da presente invenção são os ácidos carboxílicos e os ésteres de ácido carboxílicos representados pela fórmula seguinte, e os sais farmacologicamente aceitáveis dos ácidos carboxílicos representados pela seguinte fórmula:



na qual

R^1 é um radical alquilo tendo até seis átomos de carbono, cicloalquilo com entre três e sete átomos de carbono, alcoxi-metilo tendo até sete átomos de carbono, trifluormetilo, vinilo, etinilo, halogeno-alcoxi tendo até seis átomos de carbono (em que o halogéneo é iodo, bromo, cloro ou flúor), difluór-metoxi, alcoxi-metoxi tendo até sete átomos de carbono, alquiltiometiloxi com até sete átomos de carbono, alquiltio tendo até seis átomos de carbono, alcoxi-metiltio com até sete átomos de carbono, ciano-difluormetiltio, fenilo ou fenilo substituído por alquilo tendo até oito átomos de carbono; um dos símbolos R^2 e R^3 é hidrogénio, enquanto que o outro é metilo, etilo ou difluormetilo, ou R^2 e R^3 em conjunto são metileno; R^4 é hidrogénio, alquilo com até vinte e dois átomos de carbono, alquilo não saturado com até vinte e dois átomos de carbono, cicloalquilo tendo três a sete átomos de carbono, cicloalquilmetilo tendo entre três a sete átomos de carbono, cicloalquilmetilo tendo entre quatro a nove átomos de carbono, 2-cicloalquiletilo com entre cinco e dez átomos de carbono, 3-ciclopentil-etilo com entre cinco e dez átomos de carbono, 3-ciclopentilpropilo, 3-ciclohexilpropilo, benzilo, 2-feniletilo ou 3-fenilpropilo.



18 JUL 1991

1 Preferivelmente, o substituinte na posição
6' (representado por R^1 na fórmula acima representada) é me-
tilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, trifluormetilo, vini-
lo, etinilo, flúor, cloro, metoxi, etoxi, metoximetilóxi,
5 diflúor-metoxi, metiltio, etiltio, metoximetiltio, diflúor-
-metiltio ou fenilo; um dos símbolos R^2 e R^3 é hidrogénio e
o outro é metilo; e R^4 é hidrogénio, metilo, etilo, propilo,
isopropilo, butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, 2-hexilo,
iso-hexilo, heptilo, iso-heptilo, octilo, iso-octilo, noni-
10 lo, isononilo, decilo, isodecilo, undecilo, dodecilo, tride-
cilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo , ciclopentilo
ou ciclo-hexilo.

O termo "alquilo" refere-se e inclui radicais
de hidrocarbonetos de cadeia ramificada e linear. Os grupos
15 alquilo típicos incluem metilo, etilo, propilo, isopropilo,
butilo, butilo terciário, neopentilo, isopentilo, hexilo,
octilo, nonilo, isodecilo, 6-metildecilo, tridecilo, isote-
tradecilo, pentadecilo, iso-hexadecilo, heptadecilo, icosi-
lo, docosilo e semelhantes. A expressão "alquilo não satura-
20 do" refere-se a grupos derivados de hidrocarbonetos não sa-
turados, tais como vinilo, alilo, propenilo, crotilo, iso-
propenilo, 2-propinilo, 1-propenilo 2-butenilo, 1,3-butadie-
nilo, 2-pentenilo, 2-penten-4-inilo e semelhantes.

O termo "cicloalquilo" refere-se a grupos de-
25 rivados de hidrocarbonetos cíclicos , tais como ciclopropi-
lo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e ciclo-heptilo.

O termo "alcoxi" refere-se a grupos de éter
de alquilo de cadeia linear ou ramificada, tais como metoxi,
etoxi, 2-propoxi, butoxi, 3-pentoxi e semelhantes.

30 O termo "alcoximetiloxi" refere-se a grupos
de éter metílico substituído por um grupo alcoxi (como se
definiu acima), tais como metoximetiloxi, etoximetiloxi,
isopropoximetiloxi e semelhantes.

O termo "alquiltio" refere-se a grupos de al-
35 quiltio-éter de cadeia linear ou ramificada, tais como me-


10 SET. 1991

1 tiltio, etiltio, propiltio, 2-propiltio, 2-butilo, pentilo, 2-hexiltio e semelhantes.

5 O termo "alquiltiometiloxi" refere-se a grupos de éter de metilo substituído por um grupo alquiltio (como se definiu acima), tais como metiltiometiloxi, 2-propiltiometiloxi, pentiltiometiloxi e semelhantes.

10 O termo "alquiltiometiltio", tal como é utilizado na presente memória descritiva, refere-se a grupos de metiltio-éter substituídos por um grupo alquiltio, tais como metiltiometiltio, etiltiometiltio e semelhantes.

O termo "alcoximetiltio" refere-se a grupos de metiltil-éter substituído por um grupo alcoxi, tais como metoximetiltio, etoximetiltio, 2-propoximetiltio e semelhantes.

15 O termo "arilo" refere-se a fenilo ou a derivados de fenilo substituído por alquilo na posição orto, meta e/ou para, tais como fenilo, o-tolilo, m-tolilo, p-tolilo, o-etilfenilo, m-etilfenilo, p-etilfenilo, xililo e semelhantes.

20 O termo "cicloalquilmetilo" refere-se a grupos metilo substituídos por cicloalquilo, tais como ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclo-hexilmetilo, ciclo-heptilmetilo e semelhantes.

25 O termo "2-cicloalquiletilo" refere-se a um grupo etilo substituído na posição 2 por um grupo cicloalquilo, tal como 2-ciclopropiletilo, 2-ciclobutiletilo, 2-ciclopentiletilo, 2-ciclo-hexiletilo e 2-ciclo-heptiletilo.

O composto mais preferido usado na presente invenção é o ácido (+)-2-(α -metoxi-2-naftil)-propiónico e seus sais e ésteres.

30 A expressão "sais farmacêuticamente aceitáveis" refere-se a sais preparados a partir de bases não tóxicas farmacêuticamente aceitáveis que incluem bases inorgânicas e bases orgânicas. Os sais derivados de bases não orgânicas incluem os sais de sódio, potássio, lítio, amônio, cálcio, magnésio, ferrosos, de zinco, manganosos, de alumínio, férricos, mangânicos e semelhantes. Os sais derivados de bases

35


10 SET 1991

1 orgânicas, não tóxicas, farmacêuticamente aceitáveis incluem
sais de aminas primárias, secundárias, terciárias e quaterná-
rias, aminas substituídas que incluem as aminas substituídas
5 de ocorrência natural, aminas cíclicas e resinas básicas per-
mutadoras de iões, tais como trietilamina, tripropilamina,
2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, lisina, arginina,
histidina, cafeína, procaína, N-etilpiperidina, hidrabamina,
colina, betaína, etilenodiamina, glucosamina, metilglicamina,
teobromina, purinas, piperazina, piperidina, resinas de po-
10 liamina e semelhantes.

Quando um dos símbolos R^2 e R^3 é hidrogénio e o
outro é metilo ou difluormetilo, os compostos de fórmula I
existem sob a forma de pares enantiomórficos ou de isómeros
ópticos. Cada enantiomorfo, bem como as suas misturas, cabem
15 no âmbito da presente invenção. Os compostos de fórmula I,
que existem sob a forma de pares de enantiomorfos podem ser
administrados como misturas racémicas ou administradas como
enantiomorfos resolvidos. Em alguns casos, os enantiomorfo
apresentam uma maior actividade anti-inflamatória, analgésica
20 e/ou antipirética do que os enantiomorfos correspondentes. Os
derivados mais preferidos para utilização na presente inven-
ção são os enantiomorfos S(+).

Os isómeros ópticos podem ser resolvidos por meios
convencionais, tais como degradação biológica selectiva, ou
25 por preparação de sais diastéreo-isoméricos do derivado de
naftaleno com uma base de amina opticamente activa, tal como
a cinchonidina, e separação dos diastéreo-isómeros por cris-
talização fraccionada. Os sais dos diastéreo-isómeros sepa-
rados são então clivados com ácido para se obter o respecti-
vo isómero óptico.
30

Estes compostos estão exhaustivamente descritos
na Patente de Invenção Norte-Americana Número 3 904 682, con-
cedida a Fried e col. em 9 de Setembro de 1975 e na Patente
de Invenção Norte-Americana Número 3 998 966, concedida a
Fried e col. em 21 de Dezembro de 1976, ambas incorporadas
35 com referência na presente memória descritiva, como tendo


10. SET 1991

1 actividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética, e co
mo sendo úteis no tratamento e eliminação de inflamações ,
tal como reumatismo, concussão, laceração, artrite, fracturas
ósseas, condições pós-traumáticas e gota.

5 As aminas simpatomiméticas são uma classe bem
conhecida de fármacos que activam os receptores adrenérgicos.
Estes fármacos estão ~~exaustivamente~~ descritos em Respiratory
Pharmacology and Therapeutics, W.B., Ziment, Saunders & Compa-
ny (1978), páginas 316-339, que se incorpora na presente me-
10 mória descritiva como referência . Os fármacos que são parti-
cularmente preferidos para utilização no processo de acordo
com a presente invenção são aqueles que se sabe estimularem
os receptores alfa-adrenérgicos. As aminas simpatomiméticas
úteis incluem pseudo-efedrina, fenilpropanolamina, fenil-
15 -efrina e efedrina, os seus sais farmacêuticamente aceitá-
veis e as suas misturas.

Preferivelmente, as composições farmacêuti-
cas da presente invenção compreendem o derivado de naftale-
no e a amina simpatomimética numa proporção de derivado de
20 naftaleno: amina simpatomimética compreendida entre cerca
de 200 : 1 e cerca de 1 : 1, preferivelmente, entre cerca
de 50 : 1 e cerca de 1 : 1 e, mais preferivelmente, ainda
entre cerca de 10 : 1 e cerca de 1 : 1.

Podem utilizar-se várias formas de dosagem
25 por via oral, incluindo formas sólidas, tais como comprimi-
dos, cápsulas de gel, cápsulas, grânulos, pastilhas e pós a
granel, e formas líquidas, tais como xaropes e suspensões.
Estas formas de administração por via oral compreendem uma
quantidade segura e eficaz , usualmente pelo menos cerca
30 de 5%, do componente activo. As formas sólidas de dosagem
por via oral contêm, preferivelmente, entre cerca de 5 e
cerca de 95%, mais preferivelmente, entre cerca de 10 e cer-
ca de 95% e, mais preferivelmente ainda, entre cerca de 25
e cerca de 95% do componente activo. As formas líquidas de
35 dosagem por via oral contêm , preferivelmente, entre cerca
de 1 e cerca de 50% e, mais preferivelmente , entre cerca



10.05.1994

1 de 1 a cerca de 25% e, mais preferivelmente ainda, entre cerca de 3 a cerca de 10% do componente activo.

Os comprimidos podem ser obtidos por compressão, triturados de comprimidos, revestidos entericamente, revestidos com açúcar, revestidos com película ou comprimidos múltiplos, contendo ligantes apropriados, agentes lubrificantes, diluentes, agentes desintegrantes, agentes corantes, agentes apaladantes, agentes preservantes e agentes que facilitem o escoamento.

10 As formas líquidas de dosagem por via oral incluem soluções aquosas e não aquosas, emulsões, suspensões e soluções e/ou suspensões reconstituídas a partir de grânulos não efervescentes, contendo dissolventes apropriados, agentes preservantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensão, diluentes, agentes edulcorantes, agentes corantes e agentes apaladantes. Os exemplos específicos de substâncias veiculares e excipientes farmacêuticamente aceitáveis que podem ser utilizadas na formulação das formas de dosagem por via oral estão descritos na Patente de Invenção Norte-Americana Número 3 903 297, concedida a Robert em 2 de Setembro de 1975, que se incorpora na presente memória descritiva como referência. As técnicas e as composições para a fabricação de formas sólidas de dosagem oral são descritas por Marshall em "Solid Oral Dosage Forms", Modern Pharmaceutics, Vol. 7 (Ed. Banker & Rhodes), 359 - 427 (1979), incorporado na presente memória descritiva como referência. As técnicas e composições para a fabricação de comprimidos (por compressão e moldagem), cápsulas (de gelatina dura e macia) e pílulas são descritas em Remington's Pharmaceutical Sciences (Ed. Arthur Osol), páginas 1553 - 1593 (1980), incorporada na presente memória descritiva como referência.

Na preparação das formas líquidas de dosagem por via oral, o componente activo é incorporado num veículo farmacêuticamente aceitável para administração por via oral de base aquosa, consistente com as práticas farmacêuticas convencionais. Uma "substância veicular farmacêuticamente


10. SE 1991

1 aceitável para administração por via oral e à base de água"
é uma substância veicular em que o teor de dissolvente é com-
pleta ou predominantemente constituído por água. As susbtân-
cias veiculares típicas incluem soluções aquosas simples,
5 xaropes, dispersões e suspensões, e emulsões de base aquosa,
tais como do tipo de óleo em água. A substância veicular mais
preferida é uma suspensão da composição farmacêutica num veí-
culo aquoso que contém um agente de suspensão apropriado. Os
agentes de suspensão apropriados incluem Avicel RC-591 (uma
10 mistura de celulose microcristalina/sal de sódio de carboxi-
metilcelulose, disponível em FMC), goma de guar e semelhan-
tes. Estes agentes de suspensão são bem conhecidos dos periti-
tos no assunto. Embora a quantidade de água presente nas com-
posições de acordo com a presente invenção possa variar muito,
15 dependendo do peso total e do volume do componente activo e
de outros ingredientes opcionais não activos, o teor total
de água, com base no peso da composição final, está geral-
mente compreendido entre cerca de 20 e cerca de 75% e, pre-
ferivelmente, entre cerca de 20 e cerca de 40% em peso/volu-
20 me.

Muito embora a água propriamente dita possa
constituir toda a substância veicular, as formulações líqui-
das típicas contêm, preferivelmente, um codissolvente,
como por exemplo, propilenoglicol, glicerina, solução de sor-
25 bitol e semelhantes, para ajudar à solubilização e à incor-
poração dos ingredientes insolúveis em água, tais como óleos
apaladantes e semelhantes, na composição. Em geral, portan-
to, as composições da presente invenção contêm, preferivel-
mente, entre cerca de 5 e cerca de 25% em volume/volume e,
30 mais preferivelmente, entre cerca de 10 e cerca de 20% em
volume/volume, de codissolvente.

As composições de acordo com a presente in-
venção podem, opcionalmente, conter um ou mais de outros
agentes terapêuticos conhecidos, particularmente os vulgar-
mente utilizados em preparação contra a tosse/constipação,
35 tal como, por exemplo, um agente supressor de tosse, designa-


10 SET. 1981

1 damente dextrometorfano, clorofediano, carbetapentano, ca-
ramifeno, noscapina, difen-hidramina, codeína, hidrocodona,
hidromorфона, fominoben e seus sais farmaceuticamente acei-
táveis; um agente expextorante ou mucolítico, tal como guaia
5 colato de glicerilo, terpinina, cloreto de amônio, N-acetilcis-
teína e brom-hexina, ambroxol e seus sais farmaceuticamente
aceitáveis; e um agente anti-histamínico, como clorofenirami-
na, bromofeniramina, dexclorofeniramina, dexbromofeniramina,
triprolidina, doxilamina, tripelenamina, cipro-heptadina,
10 carbinoxamina, bromodifen-hidramina, fen-indamina, pirilami-
na, azatadina, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis,
assim como anti-histamínicos não sedativos, que incluem acri-
vastina, AHR-11325, fen-indamina, astemizol, azelastina, ce-
tirizina, ebastina, cetotifen, lodoxamina, loratidina, levo-
15 cabastina, mequitazina, oxatomida, setastina, tazofilina,
temelastina e terfenadina, e seus sais farmaceuticamente
aceitáveis; todos estes componentes, assim como as respecti-
vas qualidades de dosagem aceitáveis são descritos na Paten-
te de Invenção Norte-Americana Número 4 783 465, concedida
20 a Sunshine e col. em 8 de Novembro de 1988 e na Patente
de Invenção Norte-Americana Número 4 619 934, concedida a
Sunshine e col. em 28 de Outubro de 1986, ambas incorporadas
na presente memória descritiva como referência. São também
úteis os agentes broncodilatadores, tais como teofilina e
25 albuterol. Um componente opcional muito preferido é a cafeí-
na, que preferivelmente, deve encontrar-se presente a um ní-
vel compreendido entre cerca de 10 e cerca de 50%.

Outros ingredientes opcionais bem conhecidos
na técnica farmacêutica podem também ser incluídos em quan-
tidades geralmente praticadas com estes ingredientes, desi-
30 gnadamente, agentes edulcorantes naturais e artificiais,
agentes apaladantes, agentes corantes e semelhantes, para
proporcionar um produto final de aspecto e de paladar agra-
dáveis, agentes antioxidantes, como, por exemplo, hidroxi-
-anisol butilado ou hidroxitolueno butilado, e agentes pre-
35 servantes, como, por exemplo, metilparaben, propilparaben ou


10. SET. 199

1 benzoato de sódio, para prolongar e melhorar a duração em ar-
mazenagem.

Método de Tratamento

5 A quantidade da composição farmacêutica admi-
nistrada depende da percentagem de ingredientes activos pre-
sentes na sua formulação, o que é função da quantidade de
derivado de naftaleno e de quaisquer componentes opcionais,
tais como agentes anticongestionantes, antiexpectorantes
10 e/ou anti-histamínicos utilizados por dose, da estabilidade,
das características de libertação e de outros parâmetros far-
macêuticos.

15 Geralmente, entre cerca de 1 mg/Kg e cerca
de 50 mg/Kg por dia, preferivelmente, entre cerca de 2 mg/Kg
e cerca de 30 mg/Kg por dia e, mais preferivelmente, ainda
entre cerca de 3 mg/Kg e cerca de 20 mg/Kg por dia da compo-
sição farmacêutica é administrada como se descreve na pre-
sente memória. Esta quantidade pode ser administrada numa
única dose ou, preferivelmente, em doses múltiplas (duas a
20 seis), repetidamente ou sob a forma de dosagens de liberta-
ção retardada durante a realização do tratamento. Geralmen-
te, cada dosagem individual das composições farmacêuticas da
presente invenção está compreendida entre cerca de 1 mg/Kg
e cerca de 25 mg/Kg, preferivelmente entre cerca de 2 mg/Kg
25 e cerca de 15 mg/Kg e, mais preferivelmente ainda, entre cer-
ca de 3 mg/Kg e cerca de 10 mg/Kg. As formas típicas de do-
sagem unitária para administração por via oral compreendem,
geralmente, entre cerca de 100 e cerca de 2000 miligramas,
preferivelmente, entre cerca de 150 e cerca de 600 mg e,
30 mais preferivelmente ainda, entre cerca de 150 e cerca de
400 mg do derivado de naftaleno. Muito embora as dosagens
superiores às acima mencionadas sejam eficazes, proporcionan-
do alívio contra a tosse, sintomas semelhantes a constipa-
ção, sintomas de gripe e semelhantes a gripe, deve como com
qualquer outro fármaco, ter-se o cuidado de com alguns in-
35 divíduos, evitar efeitos secundários adversos.


10 SET 1991

Os exemplos seguintes ilustram formas de realização da presente invenção em que se combinam tanto ingredientes essenciais como ingredientes opcionais.

EXEMPLOS

Exemplo I

Prepara-se uma composição para cápsulas de gelatina macia para administração por via oral combinando os seguintes ingredientes:

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidades</u>
Naproxen	200 mg
HCl de pseudoefedrina	30 mg

Trituram-se os ingredientes activos com a quantidade suficiente de lactose para se encher o tamanho de cápsula escolhido.

A administração de duas das cápsulas acima referidas a um ser humano necessitado de tratamento proporciona um efeito analgésico e/ou anti-inflamatório melhorado.

Exemplo II

Prepara-se uma composição para cápsulas de gelatina macia para administração por via oral combinando os seguintes ingredientes:

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidades</u>
Naproxen	200 mg
Astemizole	10 mg
HCl de psuedoefedrina	30 mg
Guaiacolato glicerilo	100 mg

Trituram-se os ingredientes activos com a quantidade necessária de lactose para se encher o tamanho da cápsula escolhido.

A administração de duas destas cápsulas a um



10 SET 1991

1 ser humano necessitado do tratamento proporciona um efeito analgésico e/ou anti-inflamatório melhorado.

Exemplo III

5 Prepara-se uma composição líquida para administração por via oral combinando os seguintes ingredientes:

<u>Ingredientes</u>	<u>Porcentagem em peso/Volume</u>
Naproxen	6,667
HCl de pseudoefedrina	0,200
Alcool (a 95%)	25,000
Propilenoglicol	25,000
Citrato de sódio	2,000
Ácido Cítrico	0,250
Açúcar Líquido	70,000
Glicerina	7,000
Corantes	0,008
Agente Apaladante	0,500
Água Purificada	QS 100,000

20 Despeja-se a água purificada (aproximadamente 10% do volume da carga final) num recipiente para cargas equipado com um misturador mecânico. Adicionam-se, sequencialmente, e dissolvem-se com agitação o citrato de sódio, o ácido cítrico e o cloridrato de pseudoefedrina. Adicionam-se

25 depois a glicerina e o açúcar líquido. Num recipiente separado, adicionam-se os corantes a água purificada (aproximadamente 0,5% do volume da carga final). Esta solução corante é, em seguida, adicionada ao primeiro recipiente de carga. Num recipiente separado, adiciona-se o naproxen ao álcool, enquanto se agita. A esta pré-mistura alcoólica adicionam-se o propilenoglicol e os agentes apaladantes e agita-se a mistura resultante até ficar homogênea, adicionando-se em seguida, ao primeiro recipiente. Junta-se a restante água purificada à mistura resultante e agita-se.

35 A administração de 30 ml desta composição a



10 SET 1991

1 um ser humano necessitado de tratamento proporciona um efeito analgésico e/ou anti-inflamatório melhorado.

Exemplo IV

5 Prepara-se uma composição líquida para administração por via oral combinando os seguintes ingredientes:

<u>Ingredientes</u>	<u>Percentagem em Peso/Volume</u>
Naproxen	6,667
10 HCl de pseudoefedrina	0,200
Maleato de clorofeniramina	0,013
Alcool (95%)	25,000
Propilenoglicol	25,000
Citrato de sódio	2,000
15 Ácido Cítrico	0,250
Açúcar líquido	70,000
Glicerina	7,000
Agentes corantes	0,008
Agente apaladante	0,500
20 Água purificada	QS 100,000

Despeja-se a água purificada (aproximadamente 10% do volume da carga final) num recipiente para cargas, equipado com misturador mecânico. Adicionam-se, sequencialmente, e dissolvem-se com agitação o citrato de sódio,

25 o ácido cítrico, o clororidrato de pseudo-efedrina e o maleato de clorofeniramina. Adicionam-se, em seguida, a glicerina e o açúcar líquido. Num recipiente separado, juntam-se os corantes à água purificada (aproximadamente 0,5% do volume da carga final). Esta solução corante adiciona-se, em seguida,

30 ao primeiro recipiente da carga. Num recipiente separado, junta-se o naproxen ao álcool, enquanto se agita. A esta pré-mistura alcoólica adicionam-se o propilenoglicol e os agentes apaladantes e a mistura resultante é agitada até ficar homogênea, juntando-se depois, ao primeiro recipiente.

35 Adiciona-se a restante água purificada à mistura



10 SET 1991

1 resultante e agita-se.

A administração de 30 ml desta solução a um ser humano necessitado deste tratamento proporciona um efeito analgésico e/ou anti-inflamatório melhorado.

5

Exemplo V

Prepara-se uma composição líquida para administração por via oral combinando os seguintes ingredientes:

10	<u>Ingredientes</u>	<u>Percentagem em Peso/Volume</u>
	Naproxen	6,567
	HCl de pseudoefedrina	0,200
	Maleato de clorofeniramina	0,013
	HBr de dextrometorfano	0,100
15	Álcool (a 95%)	25,000
	Propilenoglicol	25,000
	Citrato de sódio	2,000
	Ácido Cítrico	0,250
	Açúcar líquido	70,000
20	Glicerina	7,000
	Agentes corantes	0,008
	Agentes apaladantes	0,500
	Água purificada	QS 100,000

25 Despeja-se a água purificada (aproximadamente 10% do volume da carga final) num recipiente para cargas, equipado com misturador mecânico. Adicionam-se , sequencialmente, o citrato de sódio, o ácido citrico, o cloridrato de pseudoefedrina e o maleato de clorofeniramina, e dissolvem-se com agitação . Em seguida, adicionam-se a glicerina e o

30 açúcar líquido. Num recipiente separado, adicionam-se os corantes a água purificada (aproximadamente 0,5% do volume final da carga). Então, junta-se esta solução de corante ao primeiro recipiente de carga. Num recipiente separado, adiciona-se, sequencialmente, ao álcool, sob agitação, o naproxen e o bromidrato de dextrometorfano. A esta pré-mistura

35

Amg
10 SET 1991

1 alcoólica adicionam-se o propilenoglicol e os agentes apala-
dantes , agitando-se a mistura resultante até ficar homogé-
nea e, em seguida, junta-se ao primeiro recipiente. Adicio-
na-se a água purificada restante à mistura resultante e agi-
5 ta-se.

A administração de 30 ml desta solução a um
ser humano necessitado de tratamento proporciona um efeito
analgésico e/ou anti-inflamatório melhorado.

10

- R E I V I N D I C A Ç Õ E S -

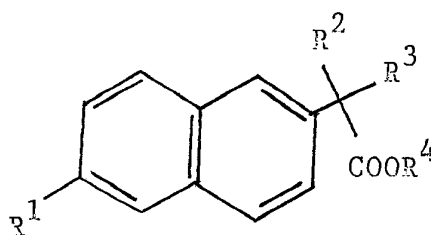
15

1ª. - Método para provocar uma resposta anal-
gésica intensificada e demorada num ser humano ou num ani-
mal de pequeno porte que necessite desse tratamento, caracte-
rizado pelo facto de compreender a administração a esse ser
humano ou animal de pequeno porte de uma quantidade segura e
eficaz de uma composição que compreende

20

a) entre cerca de 10% e cerca de 95% dum ácido
carboxílico representado pela fórmula

25



(I)

30

na qual R¹ é alquilo que tem até 6 átomos de carbono, ciclo-
alquilo que tem 3 a 7 átomos de carbono, alcoximetilo que
tem até 7 átomos de carbono, trifluormetilo, vinilo, etini-
lo, halo (iodo, bromo, cloro ou flúor), que tem até 6 átomos
de carbono alcoxi, difluormetoxi, alcoximetoxi que tem até
7 átomos de carbono, alquiltiometiloxi que tem até 7 átomos
35 de carbono, alquiltio que tem até 6 átomos de carbono, alco-
ximetiltio que tem até 7 átomos de carbono, cianodifluorme-


10 SET. 1991

1 tiltio, fenilo ou fenilo substituído por alquilo que tem até
8 átomos de carbono; um dos símbolos R^2 e R^3 é hidrogénio,
sendo o outro metilo, etilo ou difluormetilo ou R^2 e R^3 em
conjunto são metileno; e R^4 é hidrogénio, alquilo que tem
5 22 átomos de carbono, alquilo insaturado que tem até 22 áto-
mos de carbono, cicloalquilo que tem 3 a 7 átomos de carbo-
no, cicloalquilmetilo que tem 3 a 7 átomos de carbono, ciclo
alquilmetilo que tem 4 a 9 átomos de carbono, 2-cicloalquil-
etilo que tem de 5 a 10 átomos de carbono 2-ciclo pentileti-
10 lo que tem 5 a 10 átomos de carbono 3-ciclopentilpropilo,
3-ciclo-hexilpropilo, benzilo, 2-feniletilo ou 3-fenilpropi-
lo; e

b) entre cerca de 5% e cerca de 90% de uma ou
mais aminas simpatomiméticas.

15 2ª. - Método de acordo com a reivindica-
ção 1, caracterizado pelo facto de o referido derivado de
ácido carboxílico ser o ácido 2-(6 α -metoxi-2-naftil)-propió-
nico e os seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis.

20 3ª. - Método de acordo com a reivindica-
ção 2, caracterizado pelo facto de compreender a administra-
ção de cerca de 100 mg a cerca de 2000 mg do mencionado áci-
do 2-(6 α -metoxi-2-naftil)-propiónico.

25 4ª. - Método de acordo com a reivindica-
ção 3, caracterizado pelo facto de a citada amina simpatomi-
mética ser escolhida do grupo que consiste em pseudoefedri-
na, fenilpropanolamina, fenilefrina e efedrina, as suas mis-
turas ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

30 5ª. - Método de acordo com a reivindica-
ção 4, caracterizado pelo facto de a proporção entre o deri-
vado de naftaleno e a amina simpatomimética estar compreen-
dida entre cerca de 200:1 e cerca de 1:1.

35 6ª. - Método de acordo com a reivindica-
ção 5, caracterizado pelo facto de compreender a administra-
ção de cerca de 50 mg a cerca de 2000 mg da referida composi-
ção farmacêutica .


10 JUL 1991

1 7ª. - Método de acordo com a reivindicação 6, ca
racterizado pelo facto de compreender a administração de cer
ca de 100 mg a cerca de 2000 mg da mencionada composição far
macêutica.

5 8ª. - Método de acordo com a reivindicação 5, ca
racterizado pelo facto de a citada composição farmacêutica
compreender ainda pelo menos outro ingrediente activo esco
lhido do grupo que consiste em agentes anti-histamínicos,
supressores da tosse e expectorantes e as suas misturas.

10 9ª. - Método de acordo com a reivindicação 8, ca
racterizado pelo facto de o referido agente supressor da tos
se ser escolhido do grupo que consiste em dextrometorfano,
clofedianol, carbetapentano, caramifeno, noscapine, difen-hi
dramina, codeína, hidrocodone, hidromorfone, fominoben, suas
15 misturas e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

20 10ª. - Método de acordo com a reivindicação 8,
caracterizado pelo facto de o citado agente anti-histamínico
ser escolhido do grupo que consiste em clorofeniramina, bro
mofeniramina, dexclorofeniramina, dexbromofeniramina, tripro
lidina, doxilamina, tripelenamina, cipro-heptadina, carbino
xamina, bromodifenidramina denindamina, pirilamina, azatadi
na, acrivastina, AHR-11325, astemizol,azelastina, cetirizi
na, ebastina, quetotifen, lodoxamida, loratidina, levocabas
tina, nequitazina, oxatomida, setastina, tazifilina, temelas
25 tina e terfenadina, suas misturas ou os seus sais farma
ceuticamente aceitáveis.

30 11ª. - Método de acordo com a reivindicação 8,
caracterizado pelo facto de o referido agente expectorante
ser um expectorante ou mucolítico tal como guaiacolato de
glicerilo, terpina, cloreto de amónio, N-acetilcisteína,
bromo-hexina, ambroxol, suas misturas ou os seus sais farma
ceuticamente aceitáveis.

35 12ª. - Método de acordo com a reivindicação 9,
caracterizado pelo facto de a referida composição farmacêu
tica compreender ainda entre cerca de 50 e cerca de 100 mg
de cafeína.

1

13ª. - Método de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo facto de a composição conter ainda entre cerca de 50 e cerca de 100 mg de cafeína.

5

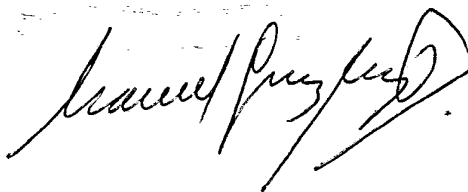
14ª. - Método de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo facto de a referida composição conter ainda entre cerca de 50 e cerca de 100 mg de cafeína.

10

Lisboa, 10. SET. 1991

Por RICHARDSON-VICKS INC.,

15



20

ENG.º MANUEL MONIZ PEREIRA
Adjunto do AOPI Eng.º Vasco Leite
Arco da Conceição, 3-1.º - 1100 LISBOA

25

30

35