



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0714399-0 B1



(22) Data do Depósito: 11/07/2007

(45) Data de Concessão: 17/11/2020

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA LÍQUIDA ORAL

(51) Int.Cl.: A61K 9/00; A61K 31/137.

(30) Prioridade Unionista: 14/07/2006 US 11/487,120.

(73) Titular(es): WYETH.

(72) Inventor(es): WILLIAM BUBNIS; STEPHANIE SHIELD; GAYLE P. HOSKOVEC.

(86) Pedido PCT: PCT US2007015771 de 11/07/2007

(87) Publicação PCT: WO 2008/008364 de 17/01/2008

(85) Data do Início da Fase Nacional: 14/01/2009

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA LÍQUIDA ORAL; MÉTODO DE TRATAMENTO DE UM MAMÍFERO EM NECESSIDADE DE TRATAMENTO; E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL, AQUOSA. Trata-se de uma composição farmacêutica líquida, oral. A composição compreende fenilefrina e polietileno glicol substancialmente isento de aldeído. A composição tem estabilidade de fenilefrina compatível com a estabilidade exigida para preparações comerciais. A composição pode compreender, opcionalmente, um ou mais agentes ativos adicionais.

"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA LÍQUIDA ORAL"

[001] É proporcionada uma composição farmacêutica líquida, oral, compreendendo fenilefrina. A composição é particularmente bem adequada para o alívio da gripe, tosse, resfriado, febre, dor de cabeça, dor, dor no corpo, enxaqueca e sintomas alérgicos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] As composições farmacêuticas administradas via oral são fornecidas aos pacientes em muitas formas de dosagem, incluindo formas sólidas como cápsulas, drágeas e comprimidos e formas líquidas como soluções e suspensões. Para muitos pacientes incluindo crianças pequenas, pessoas mais velhas e pessoas incapacitadas, uma forma de dosagem líquida é preferível, devido à facilidade de deglutição.

[003] Muitas preparações comercialmente disponíveis, sem prescrição médica, para resfriado, tosse, gripe, febre, e/ou alergia contém pseudoefedrina como um agente ativo. Embora essas preparações sejam de utilidade, o mau uso desses produtos como um material de partida para a síntese de substâncias ilícitas levou ao desejo de se encontrar alternativas que não sejam adequadas para essas sínteses ilícitas. Fenilefrina é um agente ativo alternativo, potencial. Contudo, a fenilefrina é suscetível de degradação. A degradação é tipicamente facilitada em composições excipientes do tipo que se usa com

pseudoefedrina.

[004] Portanto, seria conveniente ter-se uma forma de dosagem líquida palatável compreendendo fenilefrina com propensão reduzida para a degradação da fenilefrina.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[005] O fármaco aqui descrito é uma composição farmacêutica líquida, oral compreendendo fenilefrina e polietileno glicol substancialmente isento de aldeído.

[006] A composição pode compreender ainda, um ou mais de outros agentes ativos, selecionados dentre analgésicos, descongestionantes, expectorantes, antitussivos, antipiréticos, agente antiinflamatórios, supressores da tosse e anti-histamínicos.

[007] A composição pode ser uma solução ou uma suspensão. Modalidades de suspensão podem compreender ainda agentes modificadores da viscosidade. Em algumas modalidades, a composição pode ser cheia em cápsulas.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Figura 1

[008] A figura 1 é um gráfico ilustrando a composição de polietileno glicol como uma função da concentração total de aldeído no polietileno glicol.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[009] A invenção propicia uma composição farmacêutica líquida, oral, compreendendo o fármaco ativo,

fenilefrina. A composição é palatável e tem uma melhor estabilidade da fenilefrina. A composição da invenção pode ser uma solução ou uma suspensão ou, alternativamente, enchida em cápsula. Em modalidades de solução e suspensão, a composição compreende fenilefrina, um adoçante artificial, e polietileno glicol substancialmente isento de aldeído. Opcionalmente, a composição pode compreender um ou mais de outros agentes ativos.

[010] Os Depositantes acreditam, sem desejar estar preso à teoria que a degradação de fenilefrina é facilitada pela presença de aldeídos e açúcares redutores (ver o pedido provisório copendente dos depositantes 60/774.634). Os depositantes descobriram que, muitos polietilenos glicóis de "alta pureza" (por exemplo, "PEG"), possuem uma quantidade significativa de impureza de aldeído (por exemplo, impurezas e/ou componentes degradantes que portam uma funcionalidade aldeído), mediante receita de fornecedores comerciais, desconhecendo se este é um artefato do processo de produção, o resultado da oxidação de matéria prima, ou o resultado de uma outra causa. Os Depositantes descobriram, ainda, que caso este PeG com um teor significativo de aldeído seja usado em uma composição de fenilefrina, a degradação da fenilefrina é facilitada rendendo um produto de estabilidade duvidosa, se não inadequada, para um produto comercial.

[011] Portanto, os depositantes descobriram, que a

estabilidade de fenilefrina compatível com as exigências de produto comercial pode ser obtida pelo uso de polietileno glicol substancialmente isento de aldeído. Conforme aqui empregado, "polietileno glicol substancialmente isento de aldeído" (ou seja, "SAF-PEG") significa um polietileno glicol com menos de 20 ppm do teor total de aldeído, e preferivelmente menos que 10 ppm do teor total de aldeído e que o polietileno glicol pode manter um teor total de aldeído abaixo de 20 ppm e, preferivelmente abaixo de 10 ppm por pelo menos seis meses e, de preferência, por pelo menos um ano.

[012] O teor total de aldeído no SAF-PEG pode ser medido usando um método de HPLC que proporciona a identificação e quantificação de cada componente dotado de funcionalidade aldeído. O teor total de aldeído é a soma dos componentes individuais de aldeído. Observar que, a definição SAF-PEG refere-se à composição de polietileno glicol como entidade única antes do uso de SAF-PEG para formar as composições da invenção (por exemplo, é uma descrição o polietileno glicol e não da composição final). A estabilidade de SAF-PEG em manter os níveis indicados de aldeído com o tempo pode ser determinada mantendo-se alíquotas de SAF-PEG em recipientes fechados, de preferência, com conato mínimo de luz e repetindo-se o teste de HPLC para a concentração total de aldeído nas alíquotas

mantidas após um período predeterminado de tempo.

[013] SAF-PEG pode ser obtido comercialmente de Sasol Germany GmbH, Werk, Marl, Paul-Baumann-Str. Alemanha. Alternativamente, SAF-PEG pode ser obtido por purificação do PEG comercial com níveis mais altos de aldeído, por exemplo, a remoção dos aldeídos ou redução do teor de aldeído a parâmetros específicos.

[014] De preferência, a fenilefrina está na forma de um sal. Formas adequadas de sal, incluem, sem limitação a cloridrato de fenilefrina (HCL), bromidrato (HBr), sais de bitartarato e tanato. A fenilefrina pode ser empregada numa proporção de 0,001% p/v a cerca de 10% p/v.

[015] De preferência, fenilefrina é usada numa proporção de cerca de 0,005% p/v a cerca de 2,5% p/v. No presente, % em p/v significa uma percentagem determinada pela seguinte fórmula:

$$\text{p/v\%} = \frac{\text{peso do componente (em grama)}}{\text{volume da composição (em ml)}} \times 100 \quad (1)$$

[016] Portanto, 1% p/v% de fenilefrina significa, por exemplo, 1 grama de fenilefrina em 100 ml da composição líquida oral.

[017] Um adoçante artificial pode ser proporcionado para melhorar a palatabilidade. Um adoçante artificial é preferido ao uso de adoçantes de açúcar convencionais, porque os inventores acreditam, sem desejar estar ligado a

teoria, que, açúcares convencionais podem contribuir para a degradação de fenilefrina em composições com base aquosa. Adoçantes artificiais adequados incluem, sem limitação a sucralose, sais de sacarina, ciclamatos, aceulfame K, adoçantes com base em dipeptídeo, aspartame e misturas destes. Sucralose que é um adoçante de grande intensidade é particularmente adequado para emprego na composição. Sucralose pode ser empregado numa proporção de cerca de 0,01% p/v a cerca de 0,4% p/v, pg. A quantidade apropriada de adoçante artificial depende das propriedades e dulçor dos adoçantes artificiais, e das propriedades organolépticas visadas da composição. O perito na técnica está familiarizado com as características de adoçantes e métodos para determinar a quantidade de adoçante usada.

[018] Opcionalmente, glicerina e sorbitol podem ser empregados em solução e suspensão da composição. Como muitos produtos frios comerciais convencionais, numa modalidade a composição pode compreender mais sorbitol do que glicerina. Alternativamente, numa modalidade a composição contém mais glicerina do que sorbitol. Os inventores acreditam, sem desejar estar ligado à teoria, que quantidades reduzidas de sorbitol facilitam a estabilidade de fenilefrina. A composição pode conter até 45% p/v de glicerina e até cerca de 50% p/v de sorbitol. Em modalidades exemplares com quantidades reduzidas de sorbitol, a composição pode conter

cerca de 18% a cerca de 30% p/v de glicerina e cerca de 3% a cerca de 10% p/v de sorbitol. No presente, as quantidades de sorbitol e de glicerina são as quantidades de preparações comerciais padrão de sorbitol e de glicerina. Sorbitol comercial (conforme obtido de SPI Polyols, 321 Cherry Lane New Castle, Delaware 19720, ou Foquette Frères 62080 Lestrew, França, por exemplo,) é uma composição com base aquosa com 70% de sorbitol. A glicerina comercial (conforme obtida de Dow Chemical Co. 2030 Dow Center Midland, MI 48674, ou Lyondell, 1221 McKinney St. Houston TX , 77253, por exemplo) é 96% de glicerina. O perito na técnica está familiarizado com essas preparações comerciais e métodos de ajuste das quantidades caso se trate de uma preparação diferente de glicerina (como por exemplo, 99% de glicerina) ou uma preparação de sorbitol diferente.

[019] A composição pode conter um ou mais ativos farmacêuticos adicionais (também referidos como "ativo(s)", "agente(s) ativo(s)". "Agente(s) terapêutico(s)", "fármaco(s)". A referência no presente a "primeiro ativo farmacêutico" significa fenilefrina e a referência ao "segundo ativo farmacêutico" significa qualquer ativo diferentes de fenilefrina. Além disso, o termo segundo farmacêutico ativo pode referir-se a espécies únicas do ativo u uma série de espécies de ativos, diferentes de fenilefrina (por exemplo, o numero total de ativos nas

composições pode ser maior do que 2). Para modalidades da composição que são soluções, qualquer ativo adicional deverá ser hidrossolúvel. Um ativo farmacêutico hidrossolúvel significa um ativo farmacêutico indicado para ser solúvel em água pelo Índice Merck. Ativos adicionais em modalidades de suspensão, podem ser hidrossolúveis, ligeiramente solúveis em água, ou insolúveis em meio aquoso.

[020] Agentes ativos adicionais ou segundos agentes ativos incluem analgésicos, decongestionantes, expectorantes, antitussivos, antipiréticos, antiinflamatórios, supressores de tosse, e anti-histamínicos.

[021] Anti-histaminas úteis na prática da presente invenção (juntamente com sua forma de sal preferida) incluem, sem limitação, clorfeniramina (maleato), bromofeniramina (maleato), dexclorfeniramina (maleato), dexbromfeniramina (maleato), triprolidina (HCl), difenidramina (HCl, citrato), doxilamina (succinato), tripelenamina (HCl), ciproheptatina (HCl, clorciclizina (HCl), bromodifenidramina (HCl, fenindamina (tartarato), pirilamina ((maleato, tanato), azetadina (maleato), acrivastina, astemizol, azelastina, cetirizina, ebastina, fexofenadina, cetotifen, carbinoxamina (maleato), desloratadina, loratadina, maleato de feniramina, tonzilamina (HCl), mizolastina e terfenadina.

[022] Antitussivos úteis na prática da presente invenção (juntamente com sua forma de sal preferida) incluem, sem limitação, clofendianol, caramifen (edilato), dextrometorfan (HBr), difenidramina (citrato, HCl), codeína (fosfato, sulfato) e hidrocodona.

[023] Descongestionantes úteis na prática da invenção (juntamente com sua forma de sal preferida) incluem, sem limitação, pseudoefedrina (HCl, sulfato), efedrina (HCl, sulfato), fenilefrina (bitartarato, tanato, HBr, HCl) e fenilpropenolamina (HCl).

[024] Expectorantes que podem ser usados na prática da invenção (juntamente com sua forma de sal preferida) incluem, sem limitação, hidrato de terpina, graifenesina (glicerol, guaiacolato), potássio (iodeto, citrato) e guaiacolsulfonato de potássio.

[025] Fármacos antiinflamatórios não esteroidais (NSAIDS) que podem ser usados na prática da invenção incluem, sem limitação, derivados do ácido propiônico, como ibuprofen, naproxen, cetoprofen, flurbiprofen, fenoprofen, suprofen, fluprofen e fenbufen, derivados do ácido acético, tais como tolmetina sódica, zomepirac, sulindac, e indometacina, derivados do ácido fenâmico, como ácido mefenâmico e meclofenamato de sódio, derivados do ácido bifenil carboxílico tais como difunisal e flufenisal e oxicamas como piroxicam, sudoxicam e isoxicam.

[026] Inibidores de Cox 2 que podem ser usados na prática da invenção incluem, sem limitação, Celecoxib, Rofecoxib e Valdecoxib.

[027] Analgésicos que podem ser usados na prática da invenção incluem, sem limitação, aspirina, acetoaminofen, fenacetina e sais de salicilato.

[028] Exemplos de ativos farmacêuticos substancialmente insolúveis que podem ser suspensos no sistema de suspensão das modalidades de suspensão, incluem, sem limitação, nabumetona, glimepirida, diclofenaco, piroxicam e meloxicam.

[029] Dos compostos farmaceuticamente ativos descritos supra que podem ser incluídos ale de fenilefrina na composição, os que são particularmente preferidos são descritos a seguir, juntamente com as faixas preferidas para sua inclusão na composição farmacêutica reivindicada.

[030] Clorfeniramina pode ser usada na composição farmacêutica em proporções entre cerca de 0,01% p/v e cerca de 0,05% p/v. Preferivelmente, clorfeniramina, quando empregada na composição farmacêutica, está presente na faixa de cerca de 0,01% p/v a 0,03% p.v.

[031] Maleato de clorfeniramina pode ser empregado na composição farmacêutica, de preferência, na proporção de cerca de 0,01% p/v a cerca de 0,03% p/v.

[032] Maleato de bromfeniramina pode ser empregado

na composição farmacêutica, de preferência na proporção de cerca de 0,01% p/v a cerca de 0,03% p/v.

[033] Bromidrato de dextrometorfan pode ser empregado na composição farmacêutica, de preferência na proporção de cerca de 0,05% p/v a cerca de 0,250% p/v.

[034] Guaifenesina pode ser empregado na composição em proporções de cerca de 0,4% p/v a cerca de 6% p/v, e, de preferência, em proporções de cerca de 2% p/v a cerca de 4% p/v.

[035] Acetominofen pode ser empregado na composição em proporções de cerca de 0,2% p/v a cerca de 10% p/v, e, de preferência, em proporções de cerca de 0,5% p/v a cerca de 3,2% p/v.

[036] Clofendianol pode ser empregado na composição em proporções de cerca de 0,1% p/v a cerca de 1% p/v, e, de preferência, em proporções de cerca de 0,25% p/v a cerca de 0,5% p/v.

[037] Difenidramina pode ser empregado na composição em proporções de cerca de 0,2% p/v a cerca de 2% p/v, e, de preferência, em proporções de cerca de 0,5% p/v a cerca de 1% p/v.

[038] Bronfeniramina pode ser empregado na composição em proporções de cerca de 0,016% p/v a cerca de 0,16% p/v, e, de preferência, em proporções de cerca de 0,02% p/v a cerca de 0,08% p/v.

[039] Loratadina pode ser empregado na composição em proporções de cerca de 0,02% p/v a cerca de 0,4% p/v, e, de preferência, em proporções de cerca de 0,1% p/v a cerca de 0,2% p/v.

[040] Aspirina pode ser empregada na composição em proporções de cerca de 0,8% p/v a cerca de 13% p/v, e, de preferência, em proporções de cerca de 3,2% p/v a cerca de 7,2% p/v.

[041] Doxilamina pode ser empregado na composição em proporções de cerca de 0,1% p/v a cerca de 1% p/v, e, de preferência, em proporções de cerca de 0,25% p/v a cerca de 0,5% p/v.

[042] Acetaminofen pode ser empregado na composição em proporções de cerca de 0,12% p/v a cerca de 13% p/v, e, de preferência, em proporções de cerca de 1,2% p/v a cerca de 4% p/v.

[043] Proporções dos compostos farmacêuticamente ativos incorporados são dosagens convencionais conhecidas dos versados na técnica. Além disso, para composições farmacêuticas destinadas a emprego nos Estados Unidos, proporções dos farmacêuticos ativos estão, de preferência, de acordo com os regulamentos de FDA aplicáveis com relação à dosagem desses compostos.

[044] Os compostos farmacêuticamente ativos estão, de preferência, porém não limitados a um grau com base em

compêndios, como por exemplo, grau N.F. (National Formulary) ou U.S.P. *United States Pharmacopeia).

[045] Excipientes conhecidos dos versados na técnica podem ser de utilidade na prática da presente invenção. Esses excipientes podem incluir, sem limitação a umectantes, como glicerina, adoçantes, agentes desespumantes, tampões, eletrólitos, conservantes como benzoato de sódio e edetato dissódico, antioxidantes, agentes de mascaramento do sabor e vários agentes aromatizantes e colorantes, por exemplo. Opcionalmente, algumas modalidades podem incluir modificadores da viscosidade, por exemplo, glicerina, xantana e/ou povidona, e/ou agentes densificadores, como por exemplo, sorbitol, ou glicerina.

[046] Exemplos de agentes aromatizantes adequados, incluem, sem limitação, aromatizantes naturais e artificiais, como mentas (ou seja, hortelã-pimenta, etc.) mentol, chocolate, chocolate artificial, goma de mascar, seja de sabores de fruta artificial como natural (por exemplo, cereja, uva, laranja, morango, etc.) e combinações de dois ou mais destes. É preferível evitar agentes aromatizantes que têm grupos funcionais aldeído (por exemplo, prefere-se o uso de aromatizantes que não contém aldeído). Agentes aromatizantes são em geral, proporcionados como o componente secundário da composição em quantidades

eficazes para dar um sabor palatável para as composições. Tipicamente, agentes aromatizantes estão presentes em proporções na faixa de cerca de 0% p/v a cerca de 5% p/v na composição.

[047] Opcionalmente, pode-se fazer uso de um antioxidante na composição. Galato de propila é exemplo de um antioxidante adequado para emprego na composição.

[048] Conservantes úteis na presente invenção incluem, sem limitação, benzoato de sódio, sorbatos, como sorbato de potássio, sais de edetato (também conhecidos com sais de ácido etilenodiaminotetracético ou EDTA) como edetato dissódico), cloreto de benzaldiónio e parabenos (como ésteres de ácido metil, etil, propil e butil para-hidroxibenzóico). Conservantes relacionados acima são exemplares, porém cada conservante deve ser avaliado em uma base experimental, em cada formulação para assegurar a compatibilidade e eficácia do conservante. Métodos de avaliação da eficácia dos conservantes nas formulações farmacêuticas são do conhecimento dos versados na técnica. Benzoato de sódio e edetato dissódico são atualmente os ingredientes conservantes preferidos.

[049] Conservantes estão presentes, geralmente em proporções de até um grama por 100 ml da composição farmacêutica. De preferência, os conservantes estão presentes em proporções na faixa de cerca de 0,01% p/v a

cerca de 0,4 % p/v da composição. Tipicamente, o conservante benzoato de sódio estaria presente na faixa de cerca de 0,1% p/v a cerca de 0,2% p/v da composição. Benzoato de sódio foi empregado em uma concentração de cerca de 0,1% p/v em uma modalidade exemplar da composição.

[050] Citrato de sódio é exemplo de um agente e tamponamento que pode ser empregado na composição. É preferível tamponar a composição a fim de se manter o pH menor que cerca de 5,4. Mais preferivelmente o pH pode se mantido na faixa de pH de cerca de 2 a cerca de 5.

[051] Agentes colorantes também podem ser incorporados na composição farmacêutica a fim de conferir uma cor atraente à composição. Os agentes colorantes devem ser selecionados com o fito de evitar incompatibilidades químicas com os outros ingredientes na composição. Agentes colorantes adequados são do conhecimento da técnica.

[052] Em algumas modalidades, particularmente, modalidades de suspensão, pode-se empregar um agente modificador da superfície como um tensoativo na composição farmacêutica, para modificar a superfície dos componentes suspensos. Uma tal modificação na superfície é tida por facilitar a diminuição da agregação irreversível das partículas suspensas. O tensoativo pode ser um tensoativo iônico ou não iônico ou misturas destes. Tensoativos exemplares incluem, sem limitação, polisorbatos (tweens),

Spans™, togats, lecitina, copolímeros de bloco de polioxietileno-polioxipropileno e mono/diglicérides de cadeia média.

[053] Tipicamente, modalidades de suspensão compreenderão ainda um agente modificador da viscosidade. Agentes modificadores da viscosidade adequados incluem, sem limitação, quitosana, xantana, povidona, hidroxipropil metilcelulose (HPMC), hidroxipropilcelulose (HPC), hidroxietilcelulose (HEC), galactomanos como guar, konjac, goma de alfarroba e mamona, por exemplo, celulose microcristalina e suas combinações.

[054] Gomas xantana adequadas para emprego na presente invenção são polissacarídeos de alto peso molecular como goma xantana produzidos por *Xanthamona capestris*, por exemplo. Goma xantana é um artigo do comércio e está disponível de fabricantes como Rhodia, Inc., sob a marca comercial Rhodigel™ e de Kelco™ uma divisão da Merck. Rhodigel™ 80 grau farmacêutico é exemplo de um produto comercial específico disponível para uso na prática da invenção.

[055] Celulose microcristalina é comercialmente disponíveis de fornecedores como FMC (1735 Market Street, Philadelphia PA 19103) sob a marca registrada Avicel™.

[056] A quantidade de modificador da viscosidade usado depende da "espessura" desejada da composição e do

tipo de modificador da viscosidade usado. Combinações de modificadores da viscosidade podem ser empregados. Por exemplo, numa modalidade exemplar com uma viscosidade de cerca de 1500 a cerca de 4500 cps, até cerca de ,0% p/v de goma xantana pode ser empregado com até cerca de 3,0% p/v de celulose microcristalina como um modificador da viscosidade.

[057] É preferível evitar modificadores da viscosidade com uma presença significativa de frações negativamente carregadas com propensão a ionizar para uma carga negativa, caso a estrutura do modificador seja tal que a fração negativamente carregada esteja prontamente disponível para reação.

[058] Suspensões são úteis para prepara composições compreendendo ativos que sejam substancialmente insolúveis em água. Em modalidades de suspensão a fenilefrina é dissolvida no meio aquoso. A composição pode conter um ou mais de agentes ativos secundários dissolvidos no meio aquoso e/ou um ou mais agentes ativos secundários insolúveis substancialmente em água podem ser suspensos na composição. Para as modalidades de suspensão, é preferível que, tanto os ingredientes ativos substancialmente insolúveis suspensos e quaisquer ingredientes ativos solúveis dissolvidos no meio aquoso sejam distribuídos para formar uma distribuição substancialmente homogênea dos ingredientes ativos na composição farmacêutica.

[059] Ativos farmacêuticos exemplares

substancialmente insolúveis na composição aquosa propensos a formar suspensão incluem, sem limitação, Ibuprofen, Cetoprofen, Naproxen, Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib, Nabumetona, Glimepirida, Diclofenaco, Piroxicam e Meloxicam. Para os ativos farmacêuticos não especificados nesta relação, um ativo farmacêutico substancialmente insolúvel na composição aquosa significa um ativo farmacêutico indicado como relativamente insolúvel ou insolúvel em água pelo Índice Merck.

[060] Tipicamente, formas de solução e suspensão da composição são fornecidos a um paciente em necessidade de tratamento em uma unidade de dosagem de 5 mL embora outras unidades de dosagem possam ser similarmente, adequadas. A unidade de dose pode ser dada como uma unidade de dosagem única ou múltiplos desta, com base na idade, peso e outros parâmetros de saúde determinados por um médico como relevantes.

[061] Alternativamente, a composição pode ser preparada como um enchimento líquido para cápsulas. Numa modalidade exemplar de enchimento com líquido, a composição compreende SAF-PEG e fenilefrina. Opcionalmente, pelo menos um agente ativo secundário pode ser incluído na composição. Numa modalidade exemplar compreendendo um agente ativo secundário, a composição compreende SAF-PeG, fenilefrina,

ibuprofen e uma solução alcalina aquosa como hidróxido de potássio a 50% por exemplo. A composição pode ser cheia em cápsulas moles ou duras.

EXEMPLO 1

[062] Uma composição exemplar compreendendo o primeiro ativo farmacêutico único fenilefrina é proporcionada na Tabela 1. Esta composição é representativa e uma de muitas composições que se encontram no escopo da invenção. A modalidade exemplar é proporcionada com fins ilustrativos.

TABELA 1

Ingrediente	Proporção (g/100 mL x 100)
FEnilefrina HCl	0,1% p/v
glicerina (96% USP)	25% p/v
Sorbitol (70% em solução USP)	10% p/v
sucralose em pó micronizada (NF)	0,2% p/v
polietileno glicol substancialmente isento de aldeído (comercial <10 ppm)	10,0 p/v
colorante	0,01% p/v
ácido cítrico/ citrato de sódio	0,95% p/v
benzoato de sódio	0,1% p/v
água purificada (USP)	quantidade suficiente para

	compor um volume final
--	------------------------

[063] A composição da Tabela 1 é preparada por mistura simples. Os ingredientes são misturados num vaso equipado com um agitador mecânico (ou seja, um misturador Lightnin), sendo o vaso calibrado e marcado para indicar o volume final. Uma alíquota de água substancialmente menor do que o volume final visado é colocada no vaso adicionando-se SAR-PEG e misturando-se com a água. A fenilefrina é adicionada para a solução no vaso com mistura. Os outros ingredientes são adicionados em sequência, com a mistura. Colorantes podem ser adicionados diretamente ou pré-misturados com uma pequena quantidade de água antes da adição ao vaso principal. Após todos os outros ingredientes serem adicionados e misturados o suficiente para dissolver, adiciona-se água para reunir o volume total da composição ao volume final predeterminado, continuando-se a mistura por aproximadamente 10 minutos.

EXEMPLO 2

[064] Uma composição exemplar compreendendo fenilefrina e um bromidrato de dextrometorfan ativo secundário é propiciado na Tabela 2. Esta composição é representativa e uma das muitas composições que se encontram no escopo da invenção. A modalidade exemplar é fornecida com fins ilustrativos.

TABELA 2

Ingrediente	Proporção (g/100 mL x 100)
Fenilefrina HCl	0,1% p/v
bromidrato de dextrometorfan	0,02% p/v
glicerina (96% USP)	25% p/v
sorbitol (70% em Solução USP)	10% p/v
sucralose micronizada	0,2% p/v
sabor de fruta artificial	0,2% p/v
colorante	<0,1% p/v
ácido cítrico/citrato de sódio	0,95% p/v
benzoato de sódio	0,1% p/v
polietileno glicol substancialmente isento de aldeído (< 10 ppm, comercial	10% p/v
água purificada	quantidade suficiente para compor o volume final

[065] A composição da Tabela 2 pode ser preparada usando-se o modo de preparação descrito no Exemplo 1. Os agentes ativos fenilefrina e dextrometorfan são adicionados para a solução aquosa de SAF-PEG antes da adição de outros excipientes.

EXEMPLO 3

[066] Uma composição exemplar compreendendo fenilefrina e os dois agentes ativos secundários, dextrometorfan e guaifenesina é dada na Tabela 3. Esta composição é representativa e uma de muitas composições que

se encontram no escopo da invenção. A modalidade exemplar é dada com fins ilustrativos.

TABELA 3

Ingrediente	Proporção (g/100 mL x 100)
FEnilefrina HCl	0,1% p/v
bromidrato de dextrometorfan	0,2% p/v
guaifenesina	4% p/v
glicerina (96% USP)	25% p/v
sorbitol (70% em solução USP)	10% p/v
sucralose em pó micronizado (NF)	0,2% p/v
colorante	0,01% p/v
ácido cítrico/citrato de sódio	0,95% p/v
benzoato de sódio	0,1% p/v
polietileno glicol substancialmente isento de aldeído (< 10 ppm, comercial	10% p/v
água purificada (USP)	quantidade suficiente para compor o volume final

[067] A composição da Tabela 3 pode ser preparada usando o modo de preparação descrito no Exemplo 2.

EXEMPLO 4

[068] Uma composição exemplar compreendendo fenilefrina e os três agentes ativos secundários acetaminofen, maleato de clorfeniramina e bromidrato de

dextrometorfan é dada na Tabela 4. Esta composição é representativa e uma de muitas composições que se encontram no escopo da invenção. A modalidade é dada com fins ilustrativos.

TABELA 4

Ingrediente	Proporção (g/100 mL x 100)
FEnilefrina HCl	0,0,5% p/v
Acetaminofen	3,2% p/v
Maleato de clorfeniramina	0,02% p/v
Bromidrato de dextrometorfen	0,1% p/v
sorbitol (70% em solução USP)	10% p/v
glicerina (96% USP)	25% p/v
sucralose micronizada	0,2% p/v
sabor de fruta artificial	0,2% p/v
colorante	<0,2% p/v
Ácido cítrico/ citrato de sódio	0,6% p/v
benzoato de sódio	0,1% p/v
polietileno glicol substancialmetne isento de aldeído (<< 10 ppm, comercial)	20% p/v
Galato de propila	0,1% p/v
água purificada	quantidade suficiente para compor o volume final

[069] A composição da Tabela 4 pode ser preparada

usando o modo de preparação descrito no EXEMPLO 2. De preferência, o acetaminofen é adicionado para a solução aquosa de SAF-PEg com mistura antes da adição dos outros ativos.

[070] Embora a invenção precedente tenha sido descrita com alguns detalhes à guisa de ilustrações e exemplos com a finalidade de entendimento, ficará evidente que, algumas modificações podem ser praticadas dentro do escopo das reivindicações apenas. Modificações dos modos supracitados da prática da presente invenção evidente a pessoas com prática na técnica, pretendem estar incluídas no escopo das reivindicações apenas.

EXEMPLO 5

[071] Foram preparadas três composições compreendendo 0,1% p/v de fenilefrina em polietileno glicol. As composições eram diferentes em muitos aspectos, com exceção do uso de polietileno glicol. Os três polietilenos glicóis usados continham 3 ppm, 12 ppm e 72 ppm de teor total de aldeído, respectivamente. Um teste de três meses de estabilidade a condições de 40°C e 75% de umidade relativa foi realizado nas três amostras. Como se vê da Figura 1 no final dos três meses do período de teste, a amostra feita de um polietileno glicol com 3 ppm de teor de aldeído total teve menos que 1% de degradação de fenilefrina; a amostra obtida de um polietileno glicol com 12 ppm de concentração

de aldeído total teve menos que 2% de degradação total de fenilefrina e a amostra obtida de um polietileno glicol com 72 ppm de concentração de aldeído total teve quase 4,5% de degradação total de fenilefrina. O coeficiente de degradação para a amostra com 72 ppm é problemática para a vida útil comercial de um produto.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica líquida oral, caracterizada pelo fato de que compreende:

(a) fenilefrina ou um sal farmaceuticamente
5 aceitável do mesmo; e

(b) polietileno glicol substancialmente isento de aldeído, em que o polietileno glicol substancialmente isento de aldeído apresenta menos de 10 ppm de teor total de aldeído por pelo menos seis meses;

10 em que a composição é tamponada para manter o pH abaixo de 5,4.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um ou mais segundo agente ativo selecionado a partir do grupo que
15 consiste em clorfeniramina, dextrometorfan, guaifenesina, acetaminofen, clofendiazol, difenidramina, bromfeniramina, loratadina, aspirina e succinato de doxilamina.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1 ou
20 2, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um sistema aromatizante em que o sistema aromatizante inclui aromatizantes outros que de aldeídos.

4. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que
25 compreende ainda um antioxidante em que o antioxidante é o galato de propila.

5. Composição farmacêutica oral aquosa, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que

compreende ainda:

- a) um adoçante artificial;
- (b) até 45% p/v de glicerina; e
- (c) até 50% p/v de sorbitol; e

5 compreende ainda um agente tampão que mantém um pH abaixo de 5,4 na composição.

6. Composição, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que é uma solução com base aquosa.

10 7. Composição, de acordo com a reivindicação 5 ou 6, caracterizada pelo fato de que o agente tampão mantém um pH entre 2 e 5 na composição.

8. Composição, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um agente
15 modificador de viscosidade.

9. Composição de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que o agente modificador da viscosidade é selecionado do grupo que consiste em quitosana, celulose microcristalina, xantana, HPMC, HPC,
20 HEC galactomanas e combinações destes.

10. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 9, caracterizada pelo fato de que o adoçante artificial é selecionado do grupo que consiste em sucralose, sais de sacarina, ciclamatos, acesulfame K,
25 adoçantes a base de dipeptídeos, aspartame e misturas destes.

11. Composição, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o adoçante artificial

compreende sucralose.

12. Composição, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um segundo agente ativo selecionado do grupo que consiste em
5 clorfeniramina, dextrometorfan, guaifenesina, acetaminofen, clorfendianol, succinato de doxilamina e ibuprofen.

Figura 1 de 1

Efeito de Vários PEG's na Estabilidade de PE em Produtos Líquidos

