

(11) Número de Publicação: **PT 1551391 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/375 (2006.01) **A61K 31/194** (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2003.10.10**

(30) Prioridade(s): **2002.10.15 JP 2002299894**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.07.13**

(45) Data e BPI da concessão: **2007.06.27**
061/2007

(73) Titular(es):

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
9, KANDATSUKASA-CHO 2-CHOME CHIYODA-
KU TOKYO 101-8535 **JP**

(72) Inventor(es):

AKIO OKAMURA **JP**
HAJIME SEKI **JP**

(74) Mandatário:

ELSA MARIA MARTINS BARREIROS AMARAL CANHÃO
RUA ANTÓNIO AUGUSTO DE AGUIAR, Nº 80, R/C ESQ. 1050-
018 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **PREPARAÇÃO DE PROCATEROL EM FORMA DE XAROPE SECO**
COMPREENDENDO ÁCIDO ASCÓRBICO E ÁCIDO CÍTRICO

(57) Resumo:

RESUMO

"PREPARAÇÃO DE PROCATEROL EM FORMA DE XAROPE SECO COMPREENDENDO ÁCIDO ASCÓRBICO E ÁCIDO CÍTRICO"

A presente invenção proporciona uma preparação de procaterol em forma de xarope seco com excelente estabilidade, que compreende, pelo menos, um ingrediente activo seleccionado de procaterol ou um seu sal, um ácido ascórbico e uma quantidade especificada de ácido cítrico. A preparação da presente invenção é muito estável e o procaterol activo ou um seu sal pode ser mantido sem ser decomposto mesmo por diluição com água da torneira devido aos ácidos ascórbicos, e tem ainda excelente estabilidade na armazenagem sem decomposição de ácidos ascórbicos devido a incorporação de ácido cítrico.

REIVINDICAÇÕES

- I. Preparação de procaterol em forma de xarope seco, que compreende procaterol ou um seu sal, um ácido ascórbico e ácido cítrico, em que o ácido cítrico esta contido numa quantidade de 0,001 a 0,03% em peso com base no peso total da preparação.
2. Preparação de procaterol em forma de xarope seco de acordo com a reivindicação 1, em que a quantidade de ácido cítrico está na gama de 0,001 a 0,01% em peso com base no peso total da preparação.
3. Preparação de procaterol em forma de xarope seco de acordo com a reivindicação 2, em que a quantidade de ácido cítrico está na gama de 0,002 a 0,005% em peso com base no peso total da preparação.
4. Preparação de procaterol em forma de xarope seco de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, em que o ácido ascórbico está contido numa quantidade de 0,03 a 10% em peso com base no peso total da preparação.
5. Método para impedir a decomposição de procaterol por água da torneira numa preparação de procaterol em forma de xarope seco, compreendendo a incorporação de um ácido ascórbico e ácido cítrico na preparação, em que a quantidade ácido cítrico é 0,001 a 0,03% em peso, com base no peso total da preparação.
6. Método de acordo com a reivindicação 5, em que o ácido ascórbico é incorporado numa quantidade de 0,03 a 10% em peso e a ácido cítrico é incorporado numa quantidade de 0,001 a 0,03% em peso, com base no peso total da preparação.

Lisboa, 06 de Agosto de 2007

Aplicação Industrial

A preparação de procaterol em forma de xarope seco da presente invenção é estável e o procaterol activo ou um seu sal pode ser mantida sem sofrer decomposição mesmo por diluição com água da torneira. Isto é, por incorporação de ácido cítrico numa preparação em forma de xarope seco compreendendo procaterol ou um seu sal e ácidos ascórbicos, a estabilidade dos ácidos ascórbicos é melhorada, e desta forma os ácidos ascórbicos podem ser mantidos estáveis mesmo na armazenagem durante um período de tempo longo, e assim pode impedir-se a decomposição do procaterol ou um seu sal contido na preparação mesmo por diluição com água da torneira. Assim, a preparação de procaterol em forma de xarope seco da presente invenção é muito útil como medicamento, particularmente como medicamento para crianças e pessoas idosas.

Lisboa, 06 de Agosto de 2007

Experiência 3

Cada preparação em forma de xarope seco obtida nas Preparações de Referência 1 a 6 acima foi diluída com água da torneira (10 mL) para preparar uma preparação em forma de xarope. Após a diluição, determinou-se o teor de cloridrato de procaterol na preparação em xarope e calculou-se a taxa de cloridrato de procaterol remanescente (%) na preparação em xarope. Os resultados estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5

	Preparações de Referência					
	1	2	3	4	5	6
Taxa de Procaterol.HCl remanescente (mg)	0,0	10,2	97,6	98,8	99,2	100

Como é evidente da Tabela 5, na preparação da Preparação de Referência 1 que não contém ácido ascórbico, quando foi dissolvida em água da torneira, o cloridrato de procaterol foi totalmente decomposto. Também é evidente da Tabela 5 que com a quantidade crescente de ácido ascórbico, a taxa de cloridrato de procaterol remanescente (%) na preparação pode ser aumentada. Isto é, quanto maior a quantidade do ácido ascórbico, mais é inibida a decomposição do cloridrato de procaterol pela água da torneira.

Assim, a preparação da presente invenção do Exemplo 1 pode manter uma taxa elevada de ácido ascórbico remanescente mesmo depois de conservada a 50°C durante 3 meses com menos decomposição do cloridrato de procaterol no isômero treo, e por isso a preparação da presente invenção é uma preparação particularmente preferida.

Preparação de Referência 3

Misturou-se cloridrato de proeaterol (0,05 mg) com ácido ascórbico (0,30 mg), sacarose purificada (500,00 mg) e D-manitol (499,65 mg) para dar uma preparação em forma de xarope seco.

Preparações de Referência 4 a 6

Do mesmo modo que o descrito na Preparação de Referência 3 excepto que se alterou a quantidade de ácido ascorbico para 1,00 mg, 3/00mg e 5/00mg e alterando também as quantidades de D-manitol para as obtidas deduzindo a correspondente quantidade acrescida de ácido ascórbico, respectivamente, obteve-se várias preparações em forma de xarope seco.

Estas preparações das Preparações de Referência 1 a 6 estão sumariadas na Tabela 4.

Tabela 4

	Preparações de Referência					
	1	2	3	4	5	6
Cloridrato de procaterol (mg)	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Sacarose purificada (mg)	500,00	500,00	500,00	500,00	500,00	500,00
D-Manitol (mg)	499,95	499,85	499,65	498,95	496,95	494,95
Ácido ascórbico (mg)	0,30	0,10	0,30	1,00	3,00	5,00
Quantidade total (mg)	1000,0	1000,0	1000,0	1000,0	1000,0	1000,0
	0	0	0	0	0	0

Para além disso, também se determinou a taxa (%) de cloridrato de procaterol decomposto e transformado em isómero treó e composto aldeído na preparação depois de mantida durante 3 meses. Os resultados também estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3

	Ex. Ref. 1	Exemplo 1	Exemplo 2
Taxa de procaterol.HCl remanescente (%)	97,61	98,78	94,47
Isómero treó (%)	0,63	0,82	5,21
Composto aldeído (%)	1,46	0,40	0,32

Como é evidente da Tabela 3, por adição de ácido cítrico, a decomposição de cloridrato de procaterol em composto aldeído durante armazenagem a temperatura elevada pode ser inibida, mas quando se adiciona ácido cítrico numa quantidade superior a 0,02% em peso como no Exemplo 2, aumenta a taxa de decomposição de cloridrato de procaterol no isómero treó. Por outro lado, como no Exemplo 1, quando a quantidade de ácido cítrico na preparação é de 0,02% em peso ou menos, a preparação em forma de xarope seco apresenta uma maior taxa de cloridrato de procaterol remanescente e menos decomposição em isómero treó e composto aldeído.

Preparação de Referência 1

Misturou-se cloridrato de procaterol (0,05 mg) com sacarose purificada (500,00 mg) e D-manitol (499,95 mg) para dar uma preparação em forma de xarope seco.

Preparação de Referência 2

Misturou-se cloridrato de procaterol (0,05 mg) com ácido ascórbico (0,10 mg), sacarose purificada (500,00 mg) e D-manitol (499,85 mg) para dar uma preparação ~~em~~ forma de xarope seco.

$$\text{Taxa de ácido ascórbico remanescente (\%)} = \frac{\text{Teor de ácido ascórbico na preparação após armazenagem durante 3 meses}}{\text{Teor de ácido ascórbico na preparação imediatamente após preparação}} \times 100$$

Os resultados estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2

	Ex. Ref. 1	Exemplo 1	Exemplo 2
Taxa de ácido ascórbico remanescente (%)	63,1	87,2	97,1

Como é evidente da Tabela 2, por incorporação de ácido cítrico (nos Exemplos 1 e 2), a taxa de ácido ascórbico remanescente (%) pode ser aumentada em comparação com a preparação sem ácido cítrico (Exemplo de Referência 1). Também é evidente que com o aumento da quantidade de ácido cítrico, as taxas de ácido ascórbico remanescente (%) podem ser muito aumentadas.

Experiência 2

Cada preparação em forma de xarope seco obtida nos Exemplos 1 e 2 e Exemplo de Referência 1 acima foram mantidas a 50 °C durante 3 meses e depois determinou-se o teor de cloridrato de procaterol na preparação. com base no teor de cloridrato de procaterol imediatamente após a preparação (100%), a taxa de cloridrato de procaterol (%) remanescente na preparação foi calculada através da seguinte equação:

$$\text{Taxa de procaterol.HCl remanescente (\%)} = \frac{\text{Teor de procaterol.HCl na preparação após armazenagem durante 3 meses}}{\text{Teor de procaterol.HC na preparação imediatamente após preparação}} \times 100$$

Os resultados estão apresentados na Tabela 3.

A preparação de procaterol em forma de xarope seco da presente invenção pode ser mantida estável sem decomposição do procaterol activo ou um seu sal mesmo por diluição com água da torneira, e o procaterol ou um seu sal pode ser mantido a 90% em peso ou mais, de um modo preferido 95% em peso ou mais.

Exemplos

A preparação de procaterol em forma de xarope seco da presente invenção é ilustrada pelos exemplos seguintes mas não deve ser considerada como estando a eles limitada.

Exemplos 1 e 2 e Exemplo de Referência 1

Os componentes da Tabela 1 seguinte são misturados nas quantidades aí indicadas para produzir as preparações em forma de xarope seco dos Exemplos 1 e 2 e Exemplo de Referência 1.

Tabela 1

Ingredientes	Ex. Ref. 1	Exemplo 1	Exemplo 2
Cloridrato de procaterol (mg)	0,05	0,05	0,05
Sacarose purificada (mg)	993,95	993,93	993,75
Ácido ascórbico (mg)	5,00	5,00	5,00
Ácido cítrico (mg)	0,00	0,02	0,02
Anidrido silícico leve (mg)	1,00	1,00	1,00
Quantidade total (mg)	1000,00	1000,00	1000,00

Experiência 1

Cada preparação em forma de xarope seco obtida nos Exemplos 1 e 2 e Exemplo de Referência 1 acima foram mantidas a 50°C durante 3 meses e em seguida determinou-se o teor de ácido ascórbico na preparação. Com base no teor (100%) de ácido ascórbico imediatamente após a preparação, a taxa de ácido ascórbico remanescente (%) foi calculada através da seguinte equação:

A preparação da presente invenção pode ainda conter, para ~~além~~ dos componentes acima referidos, excipientes, tais como sacáridos e álcoois de açúcares. A quantidade dos excipientes e a quantidade remanescente obtida por dedução da quantidade total de substância activa, ácidos ascórbicos e ácido cítrico da quantidade total da preparação.

Os sacáridos Incluem quaisquer sacáridos conhecidos, por exemplo, glucose, frutose, sacarose e semelhantes. Os álcoois de açúcares incluem quaisquer álcoois de açúcares conhecidos, por exemplo, manitol, sorbitol, xilitol, eritritol e semelhantes. O sacárido preferido é sacarose e o álcool de açúcar preferido é manitol.

Estes excipientes podem ser utilizados sós ou numa mistura de dois ou mais dos seus tipos.

A preparação da presente invenção pode, opcionalmente, conter outros aditivos, tais como um agente de ajustamento do pH e um agente fluidizante. O agente de ajustamento do pH inclui quaisquer agentes conhecidos, por exemplo, ácido succínico, ácido oxálico, ácido málico e semelhantes. O agente fluidizante inclui quaisquer agentes conhecidos, por exemplo, anidrido silícico leve e outros semelhantes. Estes aditivos podem ser adicionados em substituição de uma parte dos excipientes como referido acima.

A preparação em forma de xarope seco da presente invenção pode ser preparada por mistura dos componentes mencionados acima por qualquer ordem. A preparação da presente invenção também pode ser preparada por dissolução ou dispersão dos componentes acima referidos em água (*e.g.*, uma água purificada) ou outro solvente e secagem por um método de secagem conhecidos, tal como secagem espontânea ou secagem com ar quente.

Quando utilizada, a preparação em forma de xarope seco da presente invenção ~~pode~~ normalmente ser diluída com água (*e.g.*, água da torneira) numa diluição de 1 para 100, de um modo preferido uma diluição de 2 para 20.

Os ácidos ascórbicos a ser incorporados na preparação incluem, por exemplo, ácido ascórbico, ácido isoascórbico (i.e., ácido eritórbito) e outros semelhantes. Entre estes, é preferido o ácido ascórbico.

Os ácidos ascórbicos podem estar contidos em qualquer quantidade na preparação em forma de xarope seco, mas normalmente estão contidos numa quantidade de 0,03 a 10% em peso, de um modo preferido 0,05 a 5% em peso, de um modo mais preferido 0,1 a 2% em peso, com base no peso total da preparação.

A preparação em forma de xarope seco da presente invenção tem incorporado ácido cítrico. O procaterol ou um seu sal a estar contido na preparação da presente invenção é instável e é facilmente hidrolisado com água, mas quando são incorporados ácidos ascórbicos, a decomposição de procaterol ou de um seu sal pode ser impedida ou inibida. Por outro lado, os ácidos ascórbicos também são fracos em termos de estabilidade na armazenagem e por isso se a preparação que incorpora ácidos ascórbicos forma mantida durante um período de tempo longo, os ácidos ascórbicos sofrem decomposição noutros compostos. Como resultado, são diminuídos os efeitos de estabilização de procaterol ou de um seu sal pelos referidos ácidos ascórbicos. Para melhorar essa deficiência, é ainda incorporado na preparação ácido cítrico, através do qual é significativamente melhorada a estabilidade dos ácidos ascórbicos para dar a desejada preparação de procaterol em forma de xarope seco com excelente estabilidade na armazenagem. De notar-se, contudo, que quando o ácido cítrico é incorporado em quantidade excessiva, resulta numa tendência desfavorável de decomposição do procaterol para dar o seu isómero treos. Assim, o ácido cítrico pode normalmente estar contido na preparação numa quantidade de 0,001 a 0,03% em peso, de um modo preferido 0,001 a 0,018 em peso, de um modo mais preferido 0,002 a 0,005% em peso, com base no peso total da preparação.

ascórbico está contido numa quantidade de 0,03 a 10% em peso com base no peso total da preparação.

5. Método para impedir a decomposição de procaterol por água da torneira numa preparação de procaterol em forma de xarope seco compreendendo como ingrediente activo procaterol ou um seu sal, que compreende a incorporação de ~~um~~ ácido ascórbico e ácido cítrico na preparação, ~~em~~ que a quantidade ácido cítrico é 0,001 a 0,03% em peso, com base no peso total da preparação.

6. Método de acordo com o parágrafo 5 acima, em que o ácido ascórbico é incorporado numa quantidade de 0,03 a 10% em peso e o ácido cítrico é incorporado numa quantidade de 0,001 a 0,03% em peso, com base no peso total da preparação.

Melhor forma de realização da invenção

A preparação de procaterol em forma de xarope seco da presente invenção contém como ingrediente activo, pelo menos, um composto seleccionado de procaterol ou um seu sal.

O sal de procaterol inclui sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis convencionais, por exemplo, sais de ácidos inorgânicos como cloridrato, sulfato, nitrato ou bromidrato, ou sais de ácidos orgânicos, tais como oxalato, maleato, fumarato, citrato, tartarato ou lactato. O sal preferido de procaterol é o cloridrato, *i.e.*, cloridrato de procaterol. Tanto o procaterol ou o seu sal também podem estar na forma de um hidrato, por exemplo, hemi-hidrato de cloridrato de procaterol.

O procaterol ou um seu sal pode estar contido em qualquer quantidade na preparação em forma de xarope seco, mas normalmente está contido numa quantidade de 0,001 a 0,1% em peso, de ~~um~~ modo preferido 0,002 a 0,05% ~~em~~ peso, de um modo mais preferido 0,005 a 0,01% em peso, com base no peso total da preparação.

decomposição da substância activa procaterol ou de um seu sal por água da torneira.

Assim, os presentes requerentes aprofundaram os estudos e verificaram que quando numa preparação em forma de xarope seco compreendendo procaterol ou um seu sal e ácidos ascórbicos se incorpora ainda uma quantidade especifica de ácido cítrico, a estabilidade na armazenagem dos ácidos ascórbicos é significativamente melhorada e assim, mesmo quando essa preparação em forma de xarope seco e armazenada durante um período de tempo longo, a preparação em forma de xarope seco pode ser mantida estável e pode assim ser diluída com água da torneira para dar uma preparação em forma de xarope estavel em que em grande medida se evita a decomposição indesejada da substância activa procaterol ou um seu sal, e foi assim realizada a presente invenção.

A presente invenção inclui as formas de realização seguintes.

1. Preparação em forma de xarope seco compreendendo pelo menos, um ingrediente activo seleccionado de procaterol ou um seu sal, um ácido ascórbico e ácido cítrico, em que o ácido cítrico está contido numa quantidade de 0,001 a 0,03% em peso com base no peso total da preparação.
2. Preparação de procaterol ou de um seu sal em forma de xarope seco de acordo com o parágrafo 1 acima, em que o ácido cítrico está contido numa quantidade de 0,001 a 0,01% em peso com base no peso total da preparação.
3. Preparação de procaterol ou de um seu sal em forma de xarope seco de acordo com o parágrafo 2 acima, em que o ácido cítrico está contido numa quantidade de 0,002 a 0,005% em peso com base no peso total da preparação.
4. Preparação de procaterol em forma de xarope seco de acordo com qualquer dos parágrafos 1 a 3, em que o ácido

constatarem que uma preparação de procaterol em forma de xarope seco é preparada numa formulação convencional utilizando veículos e excipientes convencionais, tem o problema seguinte.

Para tomar um xarope seco, é normalmente necessário diluí-lo com água. Embora a diluição do xarope seco seja normalmente feita com água da torneira, a água da torneira contém, normalmente, cloro residual livre, e devido ao cloro residual livre, a substância activa procaterol ou um seu sal é imediatamente decomposta quando diluída com água da torneira. Assim, quando um xarope seco de procaterol ou um seu sal é preparado num xarope por diluição com água da torneira antes da administração, a substância activa procaterol ou um seu sal é quase completamente decomposta e, por isso, a preparação não tem utilidade prática.

Assim, é desejável encontrar um novo tipo de preparação de procaterol em forma de xarope seco que possa ser diluída com água da torneira sem o problema de decomposição da substância activa procaterol ou de um seu sal pela água da torneira.

Divulgação da Invenção

Nas circunstâncias acima referidas, os presentes requerentes estudaram mais intensamente para encontrar um novo xarope seco de procaterol ou de um seu sal sem problemas de decomposição da substância activa procaterol ou um seu sal mesmo por diluição com água da torneira. Como resultado, verificou-se que o problema pode ser solucionado por incorporação de ácidos ascórbicos na preparação em forma de xarope seco porque os ácidos ascórbicos podem inibir a decomposição indesejada do procaterol ou de um seu sal com água da torneira. Os presentes requerentes verificaram ainda que um xarope seco de procaterol ou de um seu sal preparado por incorporação de ácidos ascórbicos ainda tem um problema de estabilidade na armazenagem, porque os ácidos ascórbicos são decompostos durante a armazenagem da preparação durante um período de tempo longo, pelo que permanece ainda um problema de

DESCRIÇÃO

"PREPARAÇÃO DE PROCATEROL EM FORMA DE XAROPE SECO COMPREENDENDO ÁCIDO ASCÓRBICO E ÁCIDO CÍTRICO"

Campo Técnico

A presente invenção refere-se a uma preparação de procaterol em forma de um xarope seco.

Técnica Anterior

O procaterol (nome químico: $(\pm)$ -eritro-8-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-(isopropilamino)butil]carboestirilo) tem actividade broncodilatadora (cf. JP-A-60-120864) e tem sido amplamente utilizado para o tratamento de doenças respiratórias, tais como bronquite, asma brônquica, etc.

Tem sido utilizado em várias formulações, tais como comprimidos, pós, granulados, cápsulas, mas é desejável formulá-lo na forma de xaropes ou de xaropes secos para administração a crianças. A preparação em xarope ou em xarope seco é adequada não só para crianças mas também para pessoas idosas devido a administração mais fácil. Particularmente, a preparação em xarope seco é vantajosa porque é facilmente pesada e embalada e, além disso, é conveniente para transportar.

O documento CH 388536A descreve a utilização de ácido ascorbínico para prevenção da oxidação de compostos por cloro dissolvido em água da torneira.

Urbansky et al. descrevem em *J. Environ. Monit.*, vol. 2, 2000, paginas 253-256 que o ácido cítrico pode ser utilizado para induzir um efeito sinérgico sobre a prevenção da oxidação quando combinado com ácido ascorbínico.

Dos pontos de vista acima referidos, é desejável desenvolver uma preparação de procaterol em forma de xarope seco. Os presentes requerentes estudaram intensamente para desenvolver uma nova preparação de procaterol em forma de xarope seco. Durante os estudos, os presentes requerentes