



República Federativa do Brasil  
Ministério da Indústria, Comércio Exterior  
e Serviços  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102016004595-9 A2

(22) Data do Depósito: 01/03/2016

(43) Data da Publicação: 06/09/2016



**(54) Título:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA SÓLIDA COM ANTI-HISTAMÍNICO NÃO SEDATIVO E DESCONGESTIONANTE

**(51) Int. Cl.:** A61K 9/50; A61K 31/454; A61K 31/137; A61P 11/02; A61P 17/00

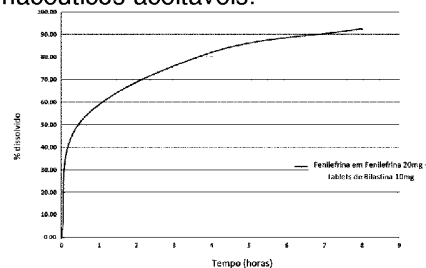
**(30) Prioridade Unionista:** 02/03/2015 MX MX/A/2015/002718

**(73) Titular(es):** ALPARIS, S.A. DE C.V.

**(72) Inventor(es):** HÉCTOR SENOSIAIN ARROYO, GUSTAVO BARRANCO HERNÁNDEZ

**(74) Procurador(es):** LEONOR MAGALHÃES PERES GALVÃO DE BOTTON

**(57) Resumo:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA SÓLIDA COM ANTI-HISTAMÍNICO NÃO SEDATIVO E DESCONGESTIONANTE. A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica para administração oral que compreende um sistema multiparticulado suspenso em fase sólida, em que o sistema multiparticulado compreende microesferas revestidas com uma película de descongestionante, e a fase sólida é constituída por um anti-histamínico, a parte remanescente, de descongestionante e excipientes farmacêuticos aceitáveis.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para:

**"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA SÓLIDA COM ANTI-HISTAMÍNICO NÃO  
SEDATIVO E DESCONGESTIONANTE"**

**CAMPO DA INVENÇÃO**

[001] A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica que compreende um sistema multiparticulado suspenso em fase sólida, para administração oral, que compreende um anti-histamínico, um descongestionante e veículos ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis; ao uso da composição para o tratamento sintomático de congestão nasal, rinite alérgica, asma, urticária e prurido óculo nasal assim como um processo de fabricação da composição.

**ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

[002] A predominância das enfermidades alérgicas aumentou bastante nas últimas décadas, o que resulta no correspondente aumento da demanda de tratamentos mais efetivos e seguros. A rinite alérgica é a enfermidade alérgica mais comum, estando associada com um custo e uma comorbidade consideráveis. A rinite alérgica é uma condição inflamatória mediada imunologicamente.

[003] A presente invenção provê uma composição para o tratamento dos padecimentos congestivos respiratórios e/ou asmáticos de uma maneira tal que atuem de maneira imediata e sustentada, apresentando uma formulação que compreende um anti-histamínico e um descongestionante para ser administrada pelo menos uma vez ao dia ou duas vezes ao dia

com uma liberação dos princípios ativos de forma constante, mantendo o efeito terapêutico de maneira sustentada.

[004] Dos diferentes tipos de anti-histamínicos antagonistas do receptor H1, a presente invenção compreende fármacos que não são sedativos, tais como a bilastina e a ebastina, entre outros, do tipo dos que não produzem sono e não apresentam efeitos colinérgicos.

[005] A bilastina e a ebastina são potentes anti-histamínicos antagonistas do receptor H1 de ação prolongada. Esses fármacos são mais lipofílicos e de maior tamanho molecular, têm menor afinidade pelos receptores da histamina no Sistema Nervoso Central (SNC) do que os anti-histamínicos de primeira geração, apresentam cadeias laterais carregadas e se encontram unidos às proteínas plasmáticas, fatos que impedem que os mesmos atravessem a barreira hematoencefálica.

[006] A bilastina é um anti-histamínico de segunda geração a qual pode ser encontrada em diferentes formas cristalinas. É preferível o uso do polimorfo I que tem um ponto de fusão de 200,3°C, é pouco solúvel em água e solúvel em sulfóxido de dimetila. O seu metabolismo não induz a atividade enzimática da família citocromo P450. Apresenta uma união a proteínas de 84 a 90% e uma vida média de 14,5 horas. Não é metabolizada pelo fígado de maneira significativa. É eliminada em grande parte sem alterações; 96% da dose administrada é eliminada dentro de 24 horas. A dose recomendada é de 20 mg por dia. Para a presente

invenção, a composição pode ser administrada pelo menos uma vez ao dia. Recomenda-se administrar a bilastina em jejum.

[007] A bilastina é usada para o tratamento da rinite compreendendo a rinoconjuntivite alérgica, a alergia sazonal (SAR) e perene (PAR); a urticária compreendendo a urticária idiopática crônica; a febre do feno e os sintomas de alergias, compreendendo os espirros, a rinorreia (secreção nasal) e olhos avermelhados, chorosos ou com coceira.

[008] A bilastina apresenta uma eficácia comparável com a cetirizina ou a desloratadina, e melhor em comparação com fexofenadina. A bilastina carece de efeitos sedativos e, a uma dose de 40 mg por dia não apresenta efeitos adversos de sono, letargia ou perda da capacidade de condução.

[009] Em um estudo clínico realizado, foi comprovado que a bilastina a uma dose de 20 mg não potencializa os efeitos depressivos do SNC do álcool, distintamente da cetirizina a 10 mg e da hidroxicina a 25 mg. A afetação do SNC observada no grupo que recebeu álcool e 20 mg de bilastina foi equivalente àquela que foi registrada no grupo que recebeu álcool mais placebo.

[010] O rendimento psicomotor depois de doses repetidas de 3 mg de lorazepam e 20 mg de bilastina durante 8 dias indica que não potencializa o efeito depressivo do SNC.

[011] Além disso, foi valorado o efeito antimuscarínico da bilastina mediante o registro da

reatividade da pupila. Não foi observado nenhum efeito anticolinérgico nem sequer depois da administração de 80 mg de bilastina.

[012] A possível influência da bilastina na habilidade para conduzir veículos foi avaliada em um estudo de condução padrão. Os resultados mostraram que a bilastina a doses de 20 mg e 40 mg, ou seja, em dose única ou depois de 8 dias de tratamento, não afeta a habilidade para conduzir veículos em comparação com o placebo.

[013] Os descongestionantes funcionam ao estreitar os vasos sanguíneos no tecido de revestimento do nariz. Isso diminui a quantidade de sangue que flui através da área, de maneira tal que o tecido inflamado dentro do nariz é reduzido e o ar pode passar através do mesmo com mais facilidade.

[014] Os descongestionantes podem ser selecionados de fenilefrina, pseudoefedrina, efedrina, entre outros.

[015] A fenilefrina é um agonista dos receptores adrenérgicos  $\alpha$  e é usada principalmente como descongestionante e como um agente para dilatar a pupila e incrementar a pressão arterial. Apresenta um ponto de fusão de 140 a 145°C, uma vida média entre 2 e 3,5 horas e é solúvel em água. É ligada a proteínas a 95%, tem um metabolismo hepático e tem uma biodisponibilidade de 38% e uma ligação a proteínas de 95%. A dose recomendada é de 10 mg e até 60 mg por dia.

[016] A pseudoefedrina é um fármaco de ação adrenérgica, utilizado por suas propriedades como

descongestionante sistêmico. Similarmente à efedrina, pode se encontrar presente como alcaloide natural na composição de certas espécies vegetais. A pseudoefedrina é administrada de 60 mg até 120 mg por dia, com uma dose máxima de 240 mg.

[017] No estado da técnica, foram localizados documentos de patente que já se referem a composições de anti-histamínico e descongestionante nasal ou outro princípio ativo. No entanto, nenhum deles refere-se a composições com bilastina e fenilefrina que ofereçam maior rendimento, uniformidade de conteúdo e melhor cumprimento das especificações.

[018] O documento EP1505066, da FAES Farma (patente equivalente MX247559), refere-se à obtenção de bilastina polimorfo I, à sua preparação e, de maneira geral, às formulações farmacêuticas e seus usos para a preparação de um medicamento útil para o tratamento de reações alérgicas e de processos patológicos mediados pela histamina em mamíferos, sem especificar a forma farmacêutica e a dose.

[019] O documento WO2007143155, (pedido equivalente MXPA2008015359) descreve uma composição de dosagem sólida oral em forma de comprimido. A referida composição compreende um núcleo que compreende fenilefrina ou um sal, em uma matriz de liberação sustentada e que também compreende um ou mais polímeros hidrofílicos ou hidrofóbicos fora do núcleo. A composição pode apresentar a fenilefrina sozinha ou em combinação com fármacos adicionais tais como um anti-histamínico (clorfenamina, doxilamina, loratadina, entre

outros) e/ou um analgésico.

[020] O documento MX291185 refere-se a uma cápsula de liberação prolongada (LP) que compreende de 2,5 mg até 20 mg de loratadina e de 10 mg até 180 mg de fenilefrina, caracterizada pelo fato de que compreende microesferas com a seguinte configuração:

a) um núcleo inerte revestido com uma primeira película ou camada formada por 30 a 70% de fenilefrina e pelo menos um polímero adesivo selecionado de HPMC, HPC, HMC, PVP e polietileno glicol;

b) uma segunda película ou camada formada por pelo menos um polímero retardador selecionado de álcool polivinílico, derivados de celulose e derivados de metacrilatos; e

c) uma terceira película ou camada formada por 30 a 70% de fenilefrina, 100% de loratadina e pelo menos um polímero adesivo selecionado o HPMC, HPC, HMC, PVP; em que a fenilefrina apresenta uma liberação modificada e a loratadina uma liberação imediata.

[021] O documento MXPA201105899 refere-se a uma composição em microesferas de liberação modificada, a qual compreende bilastina ou ebastina, e fenilefrina ou seus sais, e a composição é constituída por:

a) um núcleo inerte revestido uma com matriz polimérica que compreende de 20 a 65% do conteúdo total de fenilefrina;

b) uma camada que compreende 100% do conteúdo de bilastina ou ebastina; e

c) uma camada externa que compreende de 35 a 80% do conteúdo total de fenilefrina ou seus sais.

[022] O processo descrito no pedido de patente MXPA201105899 é caracterizado pelo fato de que as condições sob as quais são aplicadas as coberturas de princípios ativos implicam elevadas temperaturas. Essas condições "de estresse" repercutem na estabilidade dos princípios ativos, em particular na estabilidade da bilastina. Algumas formas polimórficas de bilastina, tal como o polimorfo I, ao serem submetidas a condições de estresse, podem migrar para uma forma polimórfica menos estável física e quimicamente.

[023] Devido ao exposto acima, foi aventada a opção de desenvolver um processo menos "estressante" que o processo indicado no pedido MXPA201105899 para a preparação de uma composição farmacêutica oral de bilastina e fenilefrina.

[024] Com o processo da presente invenção é evitada a migração da bilastina polimorfo I a outro polimorfo, obtendo um produto estável que assegura a atividade terapêutica durante a sua vida sob armazenagem.

[025] Outra desvantagem do processo descrito no pedido MXPA201105899 consiste no fato de que é necessário dissolver ou suspender os princípios ativos para poder aplicar as coberturas nas microesferas. A bilastina diminui a sua estabilidade em soluções ou suspensões. Esse problema foi resolvido mediante o projeto de um processo a seco.

#### **BREVE DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO**

[026] A presente invenção refere-se a uma



composição farmacêutica que compreende um sistema multiparticulado suspenso em fase sólida, para a administração oral em forma de cápsula, comprimido ou outro recipiente final, que compreende um anti-histamínico, um descongestionante e veículos ou excipientes farmacologicamente aceitáveis; assim como o uso da composição para o tratamento sintomático de congestão nasal, rinite alérgica, asma, urticária e prurido óculo nasal, e a um processo de fabricação da composição.

[027] A combinação da presente invenção é indicada como antialérgico e anti-histamínico, coadjuvante no alívio dos sintomas graves de dermatite atópica, angioedema, urticária compreendendo a urticária idiopática crônica, rinoconjuntivite alérgica (SAR sazonal e PAR perene), reações alérgicas alimentares e medicamentosas, neurodermatite, asma alérgica, manifestações oculares do tipo alérgico, tais como conjuntivite e iridociclite, e reações alérgicas a picadas de insetos.

[028] A composição multiparticulada da presente invenção compreende microesferas revestidas com um tamanho de malha de 20 a 40.

[029] A composição em uma modalidade compreende um núcleo com um ou mais princípios ativos e uma fase sólida (pó ou granulado) com pelo menos um princípio ativo. O núcleo tem um primeiro revestimento que compreende uma parte do descongestionante, embora em uma modalidade também possa ser incluído o anti-histamínico neste primeiro revestimento. Por

sua vez, a fase sólida compreende um descongestionante e/ou um anti-histamínico. O descongestionante pode ser selecionado de fenilefrina ou pseudoefedrina, e o anti-histamínico pode ser selecionado de bilastina, ebastina, ou misturas das mesmas.

[030] A composição, em outra modalidade, compreende núcleos revestidos de princípio ativo, em que a espessura da cobertura do princípio ativo não é maior do que 20 micra.

[031] A composição é projetada de maneira tal que pode se apresentar como produto final em forma de comprimidos, cápsulas ou outra forma de apresentação como envelopes ou sachês, sem perder as suas propriedades de estabilidade e segurança.

[032] A modalidade preferida da presente invenção consiste em microesferas formadas por um núcleo inerte que tem um primeiro revestimento que compreende uma parte de descongestionante (aproximadamente 55% do total de descongestionante), um segundo revestimento formado por um polímero retardador e um plastificante, e finalmente um terceiro revestimento formado por um polímero protetor e um plastificante. Essas microesferas são misturadas com o anti-histamínico, o restante do descongestionante, e outros aditivos (excipientes sólidos farmacologicamente aceitáveis), e são comprimidas. Como uma opção a esse comprimido, pode ser colocado um revestimento com polímero protetor.

[033] A composição, em outra modalidade, compreende núcleos inertes revestidos com descongestionante (40 a 60%

do total do descongestionante), plastificante, mais uma camada de anti-histamínico (100%), e descongestionante (40 a 60%).

#### **JUSTIFICAÇÃO DA INVENÇÃO**

[034] O sistema da presente invenção permite uma liberação imediata e uma liberação modificada dos princípios ativos.

[035] O sistema pode ser usado com fármacos de diferentes propriedades físicas tais como solubilidade e meia-vida. Por exemplo, a bilastina é pouco solúvel em água com uma vida média de 14,5 horas, ao passo que a fenilefrina é muito solúvel e possui uma vida média de 2,0 a 3,5 horas.

[036] A composição da presente invenção compreende núcleos com matérias primas que comprimem com baixa dureza, menor do que 10 quilolibras.

[037] O sistema da composição oferece uma melhor uniformidade de conteúdo, uma pronta biodisponibilidade do anti-histamínico e do descongestionante, assim como uma concentração plasmática constante do descongestionante, o que permite que seja mantido o efeito terapêutico de maneira tal que a dose possa ser administrada pelo menos uma vez ao dia.

[038] Além disso, ele pode compreender um revestimento entérico ou não entérico que confere uma proteção aos princípios ativos contra a oxidação ou degradação do meio ambiente, o que permite mascarar o sabor sem interferir nos princípios ativos e facilita a liberação

desejada.

#### **BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS**

[039] A Figura 1 mostra um gráfico do perfil de liberação da Bilastina na composição reivindicada versus a Bilastina na composição de referência (Blaxitec®).

[040] A Figura 2 mostra um gráfico do perfil de liberação da Fenilefrina na composição reivindicada.

#### **DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

[041] A composição da presente invenção é caracterizada por conter princípios ativos farmacologicamente aceitáveis selecionados de: bilastina, ebastina, fenilefrina, pseudoefedrina e/ou seus sais farmacologicamente aceitáveis, excipientes ou veículos farmacologicamente aceitáveis.

[042] O desafio ao qual se defrontou o desenvolvimento da presente invenção foi a obtenção de uma composição farmacêutica oral, com o anti-histamínico bilastina ou ebastina, e o descongestionante fenilefrina ou pseudoefedrina, que satisfaz o perfil de liberação modificada para a administração de pelo menos uma vez ao dia, em que a composição resultante é estável, segura e com eficácia terapêutica.

[043] Durante o desenvolvimento da presente composição, foi preparada uma suspensão na qual foi dispersa a bilastina para ser aspergida sobre os núcleos de fenilefrina, no entanto, isso não foi possível uma vez que, quando a bilastina aderiu aos núcleos de fenilefrina, foram

apresentados problemas de aderência e os rendimentos foram menores do que 80%.

[044] Em outros testes, a bilastina foi aplicada em solução sobre os núcleos de fenilefrina e foi controlado o pH com a inclusão de ácido cítrico como adjuvante, o que melhorou ligeiramente a solubilidade da bilastina. No entanto, as camadas aderidas se tornaram pegajosas, provocando aderência entre as microesferas.

[045] Por outro lado, não é recomendável o uso de temperaturas elevadas, superiores a 60°C, durante todo o processo de preparação da composição farmacêutica. As condições estressantes do processo, as velocidades de fluxo e as temperaturas de operação maiores do que 80°C, complicam a obtenção de uma composição que satisfaça as características físico-químicas de estabilidade requeridas para um medicamento.

[046] Estima-se que, provavelmente, ao aplicar bilastina em solução ou suspensão sobre os núcleos de fenilefrina e ao submeter os mesmos a condições de temperatura elevada e fluxo de ar, poderiam ser alteradas as especificações do produto final, uma vez que, devido ao estresse ocasionado pelo processo de fabricação, é possível obter um polimorfo ou forma cristalina diferente do princípio ativo utilizado inicialmente. Portanto, é fundamental reduzir ao máximo o estresse ao qual são submetidos os princípios ativos, em particular a bilastina e a ebastina.

[047] A presente invenção soluciona com sucesso os

problemas técnicos acima mencionados, ao prover uma composição formada a partir de núcleos inertes, revestidos com uma camada de descongestionante, e uma cobertura polimérica semipermeável sobre a camada de descongestionante, e pelo menos uma camada de polímero protetor. Isso gera uma microesfera de liberação sustentada. Em separado, é preparada uma mistura de pós com o restante do descongestionante, o total do anti-histamínico e pelo menos um lubrificante, um diluente e um desintegrante. As microesferas revestidas de liberação sustentada são combinadas com a mistura de pós, o que gera um "coprocessado" útil para ser processado como comprimido ou cápsula de gelatina ou para empacotar como forma farmacêutica em envelopes ou sachês individuais para a administração unitária. No caso do comprimido, este pode ser revestido com uma película de acabamento final (polímero protetor) que preserva a liberação imediata na boca e permite que seja deglutido e atinja o sítio de ação.

[048] A presente formulação emprega o anti-histamínico em forma de pó seco, uma vez que em suspensão ou solução ocorre a possibilidade de trocar de morfologia e/ou estrutura físico-química, perdendo com isso a estabilidade e potência farmacológica.

[049] A bilastina, por suas características físico-químicas, pode ser combinada com excipientes tais como, por exemplo, estearato de magnésio, carbonato de magnésio, talco, lactose, dextrina, metil celulose, carbóxi metil

celulose, entre outros.

[050] A formulação da presente invenção conta com um polímero para liberação modificada que dosa a liberação da fenilefrina para que ela seja liberada de maneira sustentada, especificamente uma película de polímero modificador de liberação e um plastificante que o mantém até a sua liberação no sítio de ação. Isso é obtido mediante um revestimento de um derivado do ácido metacrílico. Outros polímeros que podem ser empregados para esse revestimento podem ser a etil celulose, carbomer e HPMC de elevado peso molecular.

[051] Com o processo desenvolvido na presente invenção, é criado um sistema de aplicação que dosa a fenilefrina em duas fases a duas diferentes velocidades em uma mesma unidade de dose. Esse sistema tem uma parte interna que permite uma liberação modificada e uma parte externa que permite a liberação imediata. Esse sistema também permite a liberação de bilastina ou ebastina em um momento intermediário entre as duas liberações de fenilefrina.

[052] Além disso, mediante a formulação da presente invenção é reduzido o uso de excipientes em conexão com a quantidade de princípios ativos, o que permite obter uma forma farmacêutica de não mais do que 300 mg de peso, com a vantagem que é facilitada a sua deglutição. Isso pode ser devido ao uso de uma membrana semipermeável que reveste a camada de fenilefrina, em lugar de usar polímeros de elevado peso molecular que funcionam como barreira erodível. Quando

são empregados polímeros de barreira erodível, são utilizadas quantidades de 30% ou mais do peso total do comprimido, mas no caso da presente invenção são utilizados menos de 20% do peso do comprimido na membrana semipermeável. Cabe adicionar que não é uma prática comum revestir as microesferas com uma cobertura semipermeável.

[053] A composição é favorecida com o uso de um núcleo (microesfera ao invés de revestimento) com um tamanho de partícula não superior a 700 micra e de preferência menor do que 400 micra, o que facilita a compressão e, em seu caso, o seu revestimento uma vez formado o comprimido e, além disso, os núcleos pequenos não criam irregularidades na face externa do comprimido.

[054] A composição emprega multipartículas com um tamanho de malha superior a 20, de preferência malha 30, com o que é eliminado o problema de uniformidade de conteúdo.

[055] Um elemento versado na técnica pode advertir que a presença de núcleos com tamanhos pequenos deve complicar a aplicação de princípios ativos e excipientes. Entre os problemas que podem se apresentar está a aderência entre os núcleos devido ao tamanho tão reduzido dos mesmos. O problema de aderência é devido às cargas eletrostáticas geradas durante o atrito dos núcleos.

[056] Com efeito, durante o desenvolvimento da presente invenção foram empregados inicialmente núcleos de açúcar, que são os mais comuns para formar esse tipo de microesferas, no entanto, apresentaram o problema de



aderência. Na presente invenção esse problema é superado com sucesso graças à utilização de núcleos de celulose, assim como o emprego de condições de processo em que os núcleos são manejados ligeiramente úmidos.

[057] Por outra parte, durante o desenvolvimento da presente invenção, foi observado que os derivados celulósicos são os excipientes mais apropriados para seu uso na elaboração dos comprimidos da presente invenção, proporcionando a flexibilidade requerida para a compressão e permitindo desse modo preservar a estabilidade dos princípios ativos ante o estresse gerado no processo. Tal é o caso da celulose microcristalina e da celulose silicificada, entre outros coprocessados de celulose. Esses excipientes são misturados com o anti-histamínico e o descongestionante e com os núcleos inertes para formar o coprocessado descrito anteriormente.

[058] No caso de comprimidos ou tabletes, na etapa de compressão, é utilizada a menor força de compressão possível para reduzir o estresse ao qual são submetidos os princípios ativos. A composição compreende excipientes que comprimem com baixa pressão, a menos de 10 quilolibras, compreendendo os derivados de celulose, tais como celulose microcristalina silicificada e/ou celulose microcristalina PH102 e PH200, assim como as misturas dos mesmos.

[059] A composição da presente invenção compreende de 5 mg a 80 mg de bilastina ou ebastina, de preferência de 5 a 40 mg de bilastina ou ebastina, ou seus sais

farmaceuticamente aceitáveis, e de 5 mg a 180 mg de fenilefrina ou pseudoefedrina, de preferência de 10 a 80 mg de fenilefrina ou pseudoefedrina, ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

#### **ESTUDO DE ESTABILIDADE.**

[060] Para demonstrar a estabilidade físico-química da composição de bilastina e fenilefrina em uma só unidade de dose, foram realizados estudos de estabilidade a diferentes temperaturas: temperatura ambiente, 30°C e 40°C, a uma umidade relativa de 75%, para três diferentes formulações farmacêuticas: 1, 2 e 3.

[061] Na formulação 1, a bilastina e a fenilefrina foram incorporadas em suspensão aos núcleos inertes. Essa formulação não se manteve estável durante o tempo que durou o estudo de estabilidade. A aderência dos princípios ativos ao núcleo não é sustentada, depois de um tempo erodiram e, portanto, os rendimentos são pobres, inclusive abaixo de 90%.

[062] Na formulação 2, a bilastina e a fenilefrina foram incorporadas em solução aos núcleos inertes. Essa formulação não se manteve estável durante o tempo que durou o estudo de estabilidade. A aderência dos princípios ativos ao núcleo melhorou, impactando em um melhor rendimento, no entanto, o princípio ativo degradou abaixo dos limites permissíveis aceitáveis, inclusive abaixo de 80%.

[063] O problema técnico foi resolvido mediante a preparação de um coprocessado correspondente à formulação 3,

em que a bilastina e parte da fenilefrina foram incorporadas em forma de pó junto com microesferas de fenilefrina de liberação modificada. Para tal, foram elaboradas microesferas revestidas com fenilefrina a partir de núcleos inertes, em que a espessura da película de fenilefrina se encontra entre 6 e 20 micra, de preferência não superior a 8 micra. Por outro lado, foi preparada uma fase sólida em pó que compreende bilastina e fenilefrina. Essa formulação permitiu aumentar o rendimento, a uniformidade de conteúdo, diminuiu o estresse para os princípios ativos e manteve estável a potência dos mesmos.

[064] A seguir são mostrados os resultados obtidos ao avaliar as composições das formulações 1 a 3 submetidas ao estudo de estabilidade. Os exemplos de composições apresentadas permitem a coexistência de dois princípios ativos com características físicas e químicas diferentes em uma só unidade de dose.

[065] Os parâmetros avaliados foram a aparência, o conteúdo de princípio ativo e a dissolução. Outros testes nos quais foi obtido um bom resultado são a avaliação de uniformidade de conteúdo.

#### **AVALIAÇÃO DA APARÊNCIA**

[066] Dentro do critério de avaliação, foi observada a mudança de cor ou mudança de textura, e foi considerado que a formulação não preencheu esse requisito.

[067] A Tabela 1 mostrada a seguir compreende os resultados dessa avaliação. As três formulações preencheram

os requisitos da aparência.

Tabela 1. Avaliação da Aparência

Formulação	Parâmetros de avaliação APARÊNCIA					
	Tempo inicial		Tempo de 14 dias		Tempo de 28 dias	
	Mudança de cor	Mudança de textura	Mudança de cor	Mudança de textura	Mudança de cor	Mudança de textura
Formulação 1	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim
Formulação 2	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Formulação 3	Não	Não	Não	Não	Não	Não

#### **AVALIAÇÃO DO CONTEÚDO DE PRINCÍPIO ATIVO**

[068] A Tabela 2 apresenta os resultados desta avaliação à temperatura ambiente. A Tabela 3 apresenta os resultados a 30°C e a Tabela 4 apresenta os resultados a 40°C.

Tabela 2. Avaliação de CONTEÚDO DE PRINCÍPIO ATIVO (% de valoração) à temperatura ambiente.

Formulação	CONTEÚDO DE PRINCÍPIO ATIVO (%)					
	Tempo inicial		Tempo dois		Tempo três	
	Ativo A	Ativo B	Ativo A	Ativo B	Ativo A	Ativo B
Formulação 1	101	101	98	97	86	85
Formulação 2	100	101	90	95	85	80
Formulação 3	102	101	98	99	96	94

Ativo A = Bilastina

Ativo B = Fenilefrina

Tabela 3. Avaliação de CONTEÚDO DE PRINCÍPIO ATIVO (% de valoração) a 30°C.

Formulação	CONTEÚDO DE PRINCÍPIO ATIVO (%)					
	Tempo inicial		Tempo dois		Tempo três	
	Ativo A	Ativo B	Ativo A	Ativo B	Ativo A	Ativo B
Formulação 1	101	101	98	91	88	85
Formulação 2	100	101	95	92	81	82
Formulação 3	102	101	99	95	91	92

Ativo A = Bilastina

Ativo B = Fenilefrina

Tabela 4. Avaliação de CONTEÚDO DE PRINCÍPIO ATIVO (% de valoração) a 40 °C.

Formulação	CONTEÚDO DE PRINCÍPIO ATIVO (%)					
	Tempo inicial		Tempo dois		Tempo três	
	Ativo A	Ativo B	Ativo A	Ativo B	Ativo A	Ativo B
Formulação 1	101	101	90	91	80	79
Formulação 2	100	101	88	85	78	76
Formulação 3	102	101	97	96	102	101

Ativo A = Bilastina

Ativo B = Fenilefrina

[069] Uma vez concluídos os estudos de estabilidade, foram obtidas as formulações preferidas para a presente invenção.

#### **PERFIL DE LIBERAÇÃO DE PRINCÍPIOS ATIVOS**

[070] A Figura 1 mostra um gráfico do perfil de liberação da Bilastina na composição reivindicada versus a Bilastina na composição de referência (Blaxitec®). Esse gráfico permite demonstrar que o perfil de liberação é equivalente ao perfil do fármaco de referência.

[071] A Figura 2 mostra um gráfico do perfil de liberação da Fenilefrina na composição reivindicada. Esse gráfico permite demonstrar que a fenilferina é liberada de maneira imediata e sustentada.

#### **PROCESSO DE FABRICAÇÃO**

[072] A presente invenção compreende núcleos inertes, sobre os quais é aplicada por aspensão uma parte do descongestionante, posteriormente é colocada a película de polímero modificador de liberação que consiste em uma película de polímero modificador de liberação e um polímero plastificante, em que a espessura da película não é superior a 20 micra, o que gera uma microesfera de liberação modificada. De preferência, são adicionados um terceiro revestimento de polímero protetor e um agente plastificante. Em separado, é preparada uma mistura de pós com o restante do descongestionante, o total do anti-histamínico, assim como excipientes farmacologicamente aceitáveis que consistem

essencialmente em pelo menos um desintegrante, um lubrificante e um diluente. As microesferas revestidas de liberação modificada são combinadas com a mistura de pós, o que gera um "coprocessado" útil para ser processado como comprimido ou conteúdo de cápsulas ou para a dosagem em forma farmacêutica de envelopes ou sachês.

[073] Na composição da presente invenção, os excipientes selecionados são:

- Núcleos inertes, de preferência de celulose, embora possam ser de sacarose ou isomalte;
- Agente de ligação aglutinante selecionado de hidróxi propil metil celulose, hidróxi propil celulose, polivinil pirrolidona;
- Agente lubrificante e antiestática: talco, óxido de magnésio, silicato de magnésio e alumínio, estearato de magnésio, dióxido de titânio, dióxido de silício coloidal, amido;
- Agente plastificante, tal como citrato de trietila, 1,2-propileno glicol, acetil citrato de trietila e polietileno glicol;
- Agente desintegrante, tal como: crospovidona, croscarmelose, glicolato sódico de amido;
- Polímero modificador de liberação selecionado de derivados de acrilatos e/ou metacrilatos, acetato de polivinila (por exemplo Kollicoat), derivados de celulose (etil celulose), carbomer e HPMC de elevado peso molecular, entre outros, ou a mistura dos mesmos.

- Polímero protetor da microesfera selecionado de hidróxi propil metil celulose, álcool polivinílico e hidróxi propil celulose, podendo ser também de produtos comerciais tais como Opadry, o qual é uma mistura de excipientes que compreende seu próprio agente plastificante.
- Polímero de revestimento final, selecionado de hidróxi propil metil celulose, derivados de metacrilato (Opaglos), polivinil pirlirridona, álcool polivinílico, hidróxi propil metil celulose, polietileno glicol, podendo ser também de produtos comerciais tais como Opadry (por exemplo, Opadry YS-1-12763).

**Exemplo de formulação geral das microesferas.**

Princípios ativos e excipientes	Quantidade em mg
Anti-histamínico	5 - 40
Descongestionante	5 - 80
Núcleos inertes	100 - 200
Agente de ligação aglutinante	15 - 50
Agente lubrificante e antiestática	5 - 15
Polímero modificador de liberação	50 - 100
Agente plastificante	1 - 5
Polímero protetor	20 - 80
Polímero de revestimento final para comprimido (opcional)	0 - 10

**Processo geral de fabricação das microesferas da presente invenção**



[074] 1. É preparada uma mistura de uma parte de descongestionante (entre 40 e 60% do total) com o agente de ligação aglutinante.

[075] 2. Os núcleos inertes são colocados no equipamento de leito fluido. Na modalidade preferida, os núcleos empregados são de celulose, de pequeno tamanho, não maiores do que 200 µm, embora também possam ser utilizados núcleos de açúcar ou isomalte.

[076] 3. A mistura de descongestionante preparada na etapa 1 é aplicada por aspersão sobre os núcleos inertes.

[077] 4. É preparada uma mistura do polímero modificador de liberação e plastificante.

[078] 5. São aspergidos os núcleos revestidos obtidos da etapa 3 com a mistura do agente modificador de liberação da etapa 4, para formar a camada retardadora.

[079] 6. É preparada uma mistura de polímero protetor com um dissolvente, por exemplo, com água, e aspergida sobre as microesferas da etapa anterior. Alguns polímeros protetores requerem um agente plastificante. Outros polímeros protetores comerciais tais como Opadry contêm seu próprio plastificante.

[080] As microesferas obtidas podem ser preparadas em forma de comprimidos, envelopes, cápsulas ou sachês.

#### **Processo para elaboração do sistema multiparticulado**

[081] 7. É preparada uma fase sólida de pós ao misturar vigorosamente o total de anti-histamínico e a porção restante de descongestionante e excipientes

farmaceuticamente aceitáveis. Esses excipientes são:

a) Desintegrante selecionado de crospovidona, croscarmelose sódica e glicolato sódico de amido.

b) Diluente facilitador de compressão selecionado de celulose microcristalina, lactose, celulose microcristalina silicificada e fosfato dicálcico.

c) Lubrificante selecionado de estearato de magnésio, estearil fumarato de sódio, talco e amido.

[082] 8. As microesferas obtidas da etapa 6 anterior são dispersas na fase sólida da etapa 7, para serem em seguida comprimidas ou encapsuladas ou colocadas em envelopes ou sachês individuais para a administração unitária.

[083] A seguir é descrito um modo preferido de fabricação da presente invenção, sem limitar o uso de outro processo de apresentação da unidade de dose.

#### Exemplo de formulação

Princípios ativos e excipientes		
	% em peso	mg
Bilastina	1,6	10
Fenilefrina	3,3	20
Núcleos de celulose	27,8	167
Hidróxi propil metil celulose (polímero de ligação aglutinante)	3,1	18,7
Talco	1,2	7,7
Derivado de ácido metacrílico (polímero modificador de liberação)	4,1	24,5

Citrato de trietila (plastificante)	0,3	2,1
Celulose microcristalina silicificada (diluente)	50	300
Crospovidona (desintegrante)	2,7	16,2
Estearato de magnésio (lubrificante)	1,0	6,4
Hidróxi propil celulose (polímero protetor)	4,3	25,8
Polietileno glicol (plastificante para o polímero protetor)	0,5	2,4
<sup>1</sup> Água purificada	---	---
Total	100	600

<sup>1</sup> Evapora durante o processo

Princípios ativos e excipientes	Quantidade (mg por comprimido)
Bilastina	10
Fenilefrina	20
Núcleos de celulose microcristalina	167
Hidróxi propil metil celulose (polímero de ligação aglutinante)	20
<sup>2</sup> Dispersão de acetato de polivinila (polímero modificador de liberação)	25
Citrato de trietila (plastificante)	3
Celulose microcristalina silicificada (diluente)	300
Crospovidona (desintegrante)	10
Estearato de magnésio (lubrificante)	10

<sup>3</sup> Opadry Rosa YS-1-14786-A (polímero protetor)	30
<sup>4</sup> Água purificada	---

<sup>2</sup> Kollicoat SR 30 D, é composto de acetato de polivinila, povidona, lauril sulfato de sódio e água.

<sup>3</sup> É uma marca registrada da Colorcon, é composto de hipromelose, dióxido de titânio, triacetato de glicerila (triacetina), corante de óxido de ferro vermelho e óxido de ferro amarelo.

<sup>4</sup> Evapora durante o processo.

#### **Processo detalhado de fabricação da presente invenção**

[084] 1. Em um recipiente com água purificada, hidróxi propil metil celulose e fenilefrina (40 a 60%, de preferência 55%) são dissolvidas.

[085] 2. Em um equipamento de leito fluido, são colocados os núcleos inertes.

[086] 3. A mistura da etapa 1 é aplicada por aspersão sobre os núcleos inertes.

[087] 4. O produto é secado e peneirado.

[088] 5. Em um recipiente com água desencardida, é colocado o agente modificador de liberação (derivado de ácido metacrílico).

[089] 6. Em separado, em um recipiente, são dispersos citrato de trietila e talco.

[090] 7. As duas dispersões anteriores são misturadas.

[091] 8. A mistura resultante é aspergida sobre os

núcleos revestidos da etapa 4.

[092] 9. Em separado, em um recipiente com água purificada, é colocado o polímero protetor (HPMC).

[093] 10. A solução da etapa 9 é aspergida sobre os núcleos revestidos previamente.

[094] 11. As microesferas de fenilefrina são secadas e peneiradas.

[095] 12. Em um recipiente, são colocadas bilastina, fenilefrina (40 a 60, aproximadamente 45%), celulose microcristalina silicificada e crospovidona.

[096] 13. As microesferas de fenilefrina são misturadas com a mistura da etapa anterior mais um agente lubrificante.

[097] O coprocessado resultante pode ser colocado dentro de uma cápsula, um envelope ou um sachê. Também pode ser processado para formar um comprimido mediante as etapas seguintes:

[098] 14. A mistura é colocada na abertura de uma forma de comprimidos.

[099] 15. A mistura é comprimida e são recuperados os comprimidos.

[0100] Se for desejado revestir os comprimidos obtidos, são levadas a cabo as seguintes etapas:

[0101] 16. Os comprimidos são colocados em um equipamento de revestimento.

[0102] 17. Em um recipiente com água purificada, é colocado o polímero protetor (HPMC).

[0103] 18. O preparado de polímero protetor é aplicado sobre os comprimidos.

[0104] 19. O produto final é secado e recuperado.

[0105] O produto resultante é valorado para determinar o conteúdo de princípio ativo, a uniformidade de conteúdo e a dissolução.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica para administração oral **caracterizada por** que é formada por um sistema multiparticulado que compreende micropartículas suspensas em fase sólida, que compreende um anti-histamínico, um descongestionante, e veículos ou excipientes farmacêuticos aceitáveis.

2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada por** que o anti-histamínico é selecionado dentre bilastina ou ebastina e o descongestionante é selecionado dentre fenilefrina ou pseudoefedrina.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada por** que é para uso na preparação de um medicamento útil para o tratamento sintomático de congestionamento nasal, rinite alérgica, asma, urticária e prurido óculo-nasal.

4. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada por** que é para uso na preparação de um medicamento útil como adjuvante no alívio de sintomas graves de dermatite atópica, angioedema, urticária, incluindo urticária crônica idiopática, rinoconjuntivite alérgica (SAR sazonal e PAR perene), reações alérgicas alimentares e medicamentosas, neurodermatite, asma alérgica, manifestações oculares do tipo alérgica, como conjuntivite e iridociclite,

e reações alérgicas a picadas de insetos.

5. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada por** que o tamanho dos núcleos não é maior que 400 micras.

6. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada por** que está em forma de cápsula, tablete, comprimido, envelope ou sachê.

7. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada por** que cada micropartícula é formada por um núcleo inerte com uma primeira camada de revestimento formada por pelo menos uma parte do descongestionante e um polímero de ligação aglutinante; uma segunda camada de revestimento formada por pelo menos um polímero modificador de liberação e um plastificante; e uma terceira camada de revestimento formada por pelo menos um polímero protetor e um plastificante.

8. Composição, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizada por** que a fase sólida de pós compreende o anti-histamínico, a outra parte do descongestionante, pelo menos um desintegrante, um lubrificante e um diluente ou misturas dos mesmos.

9. Composição, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizada por** que o núcleo é selecionado dentre celulose, sacarose ou isomalte.

10. Composição, de acordo com a reivindicação 2,



**caracterizada por** que compreende de 5mg a 80mg de bilastina ou de 5mg a 80mg de ebastina, ou sais farmacêuticos aceitáveis dos mesmos, e de 5mg a 80mg de fenilefrina ou pseudo-efedrina, ou sais farmacêuticos aceitáveis dos mesmos.

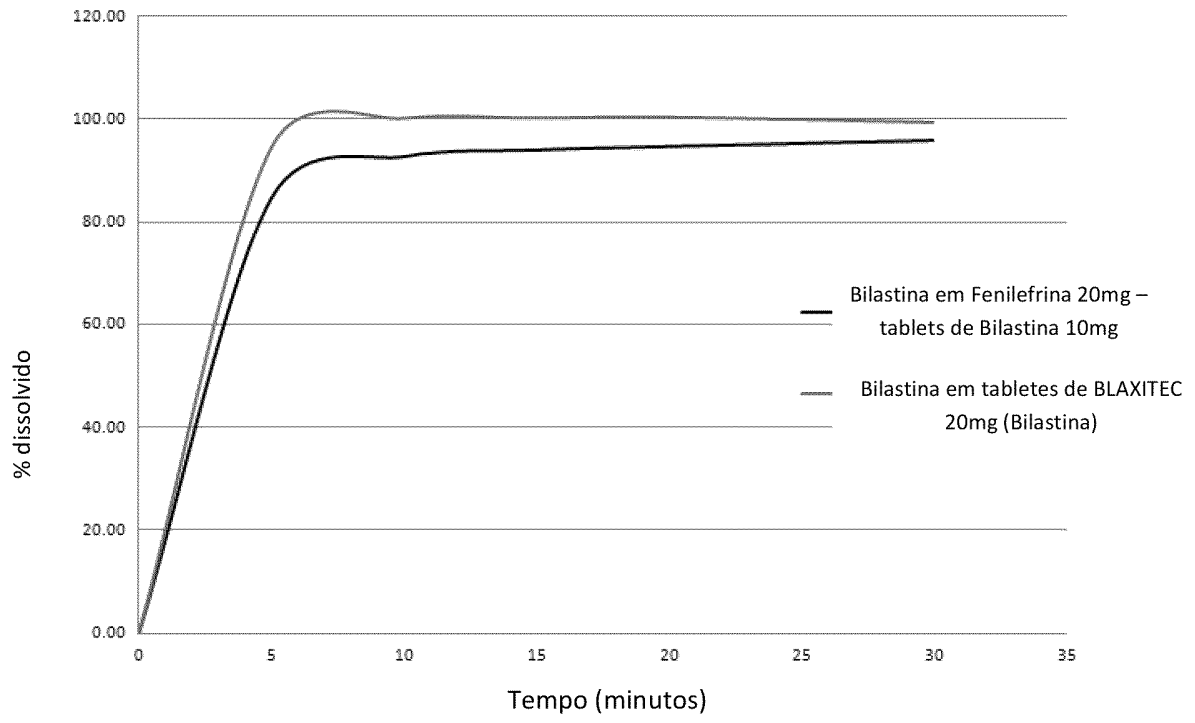


Figura 1

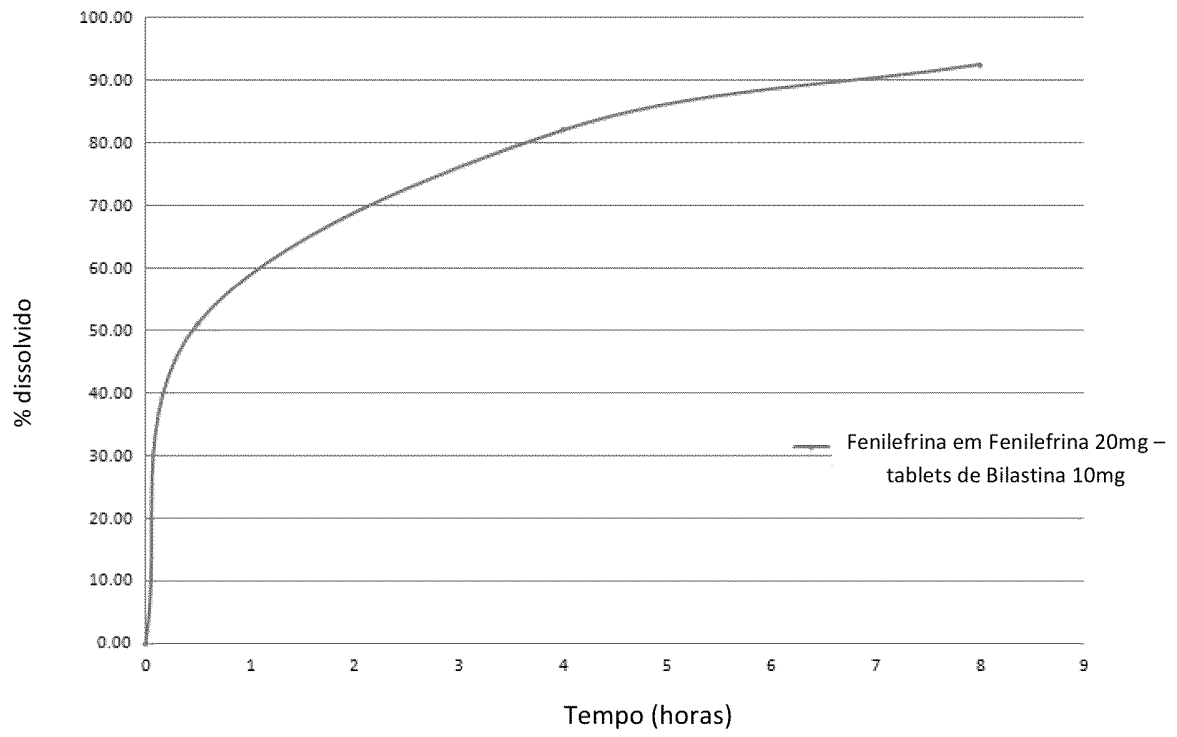


Figura 2

Resumo da Patente de Invenção para: **"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA SÓLIDA COM ANTI-HISTAMÍNICO NÃO SEDATIVO E DESCONGESTIONANTE"**

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica para administração oral que compreende um sistema multiparticulado suspenso em fase sólida, em que o sistema multiparticulado compreende microesferas revestidas com uma película de descongestionante, e a fase sólida é constituída por um anti-histamínico, a parte remanescente, de descongestionante e excipientes farmacêuticos aceitáveis.