



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

(11) BR 112012008969-2 B1



(22) Data do Depósito: 15/10/2010

(45) Data de Concessão: 06/07/2021

(54) Título: MÉTODO DE REDUZIR A DEPOSIÇÃO DE PARTÍCULAS NAS SUPERFÍCIES DE UM CARTUCHO E DE UMA VÁLVULA DE DOSAGEM EM UM INALADOR DE DOSE MEDIDA, FORMULAÇÃO EM SUSPENSÃO AEROSSOL, E, CARTUCHO

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

(30) Prioridade Unionista: 16/10/2009 GB 0918150.4.

(73) Titular(es): JAGOTEC AG.

(72) Inventor(es): RUDI MUELLER-WALZ; LISE-MARIE FUEG.

(86) Pedido PCT: PCT EP2010065569 de 15/10/2010

(87) Publicação PCT: WO 2011/045429 de 21/04/2011

(85) Data do Início da Fase Nacional: 16/04/2012

(57) Resumo: MÉTODO DE REDUZIR A DEPOSIÇÃO DE PARTÍCULAS NAS SUPERFÍCIES DE UM CARTUCHO E DE UMA VÁLVULA DE DOSAGEM EM UM INALADOR DE DOSE MEDIDA, FORMULAÇÃO EM SUSPENSÃO AEROSSOL, E, CARTUCHO. É descrito um inalador de dose medida, compreendendo um cartucho e válvula de dosagem, contendo uma formulação em suspensão aerossol compreendendo partículas de di-hidrato de fumarato de formoterol e propionato de fluticasona suspenso em um propelente HFA, um método de redução de deposição de partículas nas superfícies do cartucho e a válvula de dosagem, o método compreendendo a etapa de adicionar um agente umectante na formulação.

MÉTODO DE REDUZIR A DEPOSIÇÃO DE PARTÍCULAS NAS SUPERFÍCIES DE UM CARTUCHO E DE UMA VÁLVULA DE DOSAGEM EM UM INALADOR DE DOSE MEDIDA, FORMULAÇÃO EM SUSPENSÃO AEROSSOL, E, CARTUCHO

[001] A presente invenção diz respeito a formulações farmacêuticas em suspensão aerossol para uso em inaladores de dose medida.

[002] Formulações farmacêuticas em aerossol tipicamente compreendem uma substância de medicamento suspensa ou dissolvida em um gás propelente liquefeito. Um inalador de dose medida tipicamente consiste em um cartucho para armazenar uma formulação em aerossol sob pressão, que é selado em uma extremidade com uma válvula de dosagem. O cartucho e válvula são mantidos em um atuador, que compreende dispositivos para atuar a válvula de dosagem através dos quais pode ser dispensada uma dose da formulação em aerossol precisamente fixa, e um bocal através do qual uma dose da formulação em aerossol dispensada é direcionada para a boca de um paciente.

[003] Cada dose de medicamento liberada por um inalador de dose medida deve ser medida com tolerância muito estreita de variância da dose estabelecida por autoridades regulatórias. Além disso, como inaladores de dose medida normalmente contêm múltiplas doses de uma substância de medicamento, a precisão da dosagem deve ser garantida por toda a vida do inalador, que pode ser até um mês ou ainda mais.

[004] Quando um inalador de dose medida contém uma formulação em suspensão aerossol, isto é, uma formulação em aerossol na qual partículas de substância de medicamento são suspensas em um gás propelente liquefeito, um problema frequentemente é que as partículas tendem a depositar nas superfícies internas do cartucho e válvula de dosagem. Isto pode resultar em variância na dose distribuída e redução em dose distribuída inaceitáveis. Deposição pode ser um problema particular quando uma substância de medicamento é usada em concentrações muito baixas. Se a concentração de substância de

medicamento distribuída por atuação for muito baixa, então qualquer perda de dose em virtude de deposição pode resultar em problemas sérios de dosagem. Di-hidrato de fumarato de formoterol particularmente, mas também propionato de fluticasona são materiais potentes e são conseqüentemente destinados ao uso em concentrações muito baixas.

[005] A técnica anterior tem abordado o problema de deposição de partícula. WO96732099 revela um cartucho que é revestido com certos polímeros não aderentes, tais como fluorcarbonetos, vide também, por exemplo, WO-A-96V32150 e US-A-6.596.260. Inconvenientes com tais polímeros incluem o risco de solubilidade parcial de alguns de seus constituintes em alguns propelentes em aerossol, e que tais revestimentos em si precisam passar por testes de segurança e desenvolvimento da formulação do produto a fim de garantir um produto seguro e estável. Esses polímeros e o teste exigido podem aumentar custos da produção.

[006] WO 0224552 revela um método de aplicar múltiplas camadas de polímeros de flúor em cartuchos com aquecimento. Isto não é somente laborioso e caro, mas problemas podem surgir com relação a certos metais usados na produção de cartuchos. A maioria dos metais comumente usados para formar cartuchos são ligas de alumínio. O revestimento de polímero deve passar por tratamento térmico a fim de ser curado, que pode fazer com que a resistência dos cartuchos seja comprometida em virtude de o metal poder ficar mais macio e maleável pela aplicação de calor.

[007] Os materiais de revestimento de polímero podem ser eles próprios também incompatíveis com alguns componentes de certas formulações em aerossol e podem levar a contaminação em virtude de existir o potencial de que compostos lixiviáveis encontrem seu caminho nas formulações. Tais compostos lixiviáveis podem levar a degradação de substâncias de medicamento e também resultar em produto menos efetivo e menos robusto.

[008] No campo de formulações em suspensão aerossol continua a

existir uma necessidade de reduzir ou eliminar deposição da partícula do medicamento sem precisar recorrer ao uso de cartuchos revestidos.

[0009] Surpreendentemente, o requerente observou que um agente umectante empregado em uma formulação em suspensão aerossol pode agir para reduzir a deposição da partícula do medicamento e aumentar a uniformidade da dose distribuída e a distribuição aerodinâmica do tamanho de partícula da dose distribuída. Este efeito é observado com cartuchos sem nenhum revestimento ou revestimentos superficiais.

[0010] Em um aspecto da invenção é provido, em um inalador de dose medida contendo uma formulação em suspensão aerossol compreendendo partículas de di-hidrato de fumarato de formoterol e propionato de fluticasona suspenso em um propelente HFA, o uso de um agente umectante para reduzir a deposição de partículas na parede do cartucho e na válvula de dosagem.

[0011] Em um outro aspecto da presente invenção é provido, em um inalador de dose medida contendo uma formulação em suspensão aerossol compreendendo partículas de di-hidrato de fumarato de formoterol e propionato de fluticasona suspenso em um propelente HFA, um método de reduzir a deposição de partículas na parede do cartucho e na válvula de dosagem, o dito método compreendendo a etapa de adicionar um agente umectante na dita formulação.

[0012] O agente umectante pode ser selecionado de alcoóis, mais particularmente etanol, dióis ou polióis, tais como propileno glicol, glicerol, butandiol ou misturas dos mesmos. Em uma modalidade particularmente preferida, o agente umectante é, etanol, e mais particularmente etanol desidratado.

[0013] Versados na técnica serão capazes de otimizar a quantidade de agente umectante empregado com relação à concentração das substâncias de medicamento empregadas, a natureza do propelente e também a natureza de quaisquer outros adjuvantes ou excipientes empregados na formulação em

suspensão aerossol. Se um agente umectante for um solvente para um ou ambas das substâncias de medicamento, o agente umectante deve ser empregado em uma quantidade que evite a solubilização ou solubilização parcial das substâncias de medicamento ou qualquer excipiente que se pretende manter a ser mantido em suspensão.

[0014] Considera-se que o agente umectante seja para facilitar a molhagem das partículas da substância de medicamento suspenso no propelente liquefeito, impedindo que a substância de medicamento se torne parcialmente solubilizada. A solubilização parcial de uma substância de medicamento pode causar amadurecimento de Ostwald, crescimento de partícula, e eventualmente falta estabilidade da formulação. A solubilização parcial seria particularmente detrimental em formulações que empregam substâncias de medicamento em concentrações muito baixas, já que a perda mesmo de ligeira quantidade de substância de medicamento nesses efeitos teria um efeito exagerado em termos de variância da dose emitida de um inalador.

[0015] O equilíbrio que um formulador precisa obter para fornecer agente umectante suficiente para obter um efeito desejado evitando ao mesmo tempo a solubilização, pode ser particularmente fino quando se empregam materiais de alta potência tais como di-hidrato de fumarato de formoterol e propionato de fluticasona em concentrações baixas ou muito baixas. O equilíbrio se torna ainda mais complicado pela presença de duas substâncias de medicamento, cada qual com suas propriedades físicas exclusivas, tal como solubilidade.

[0016] O agente umectante pode ser empregado em uma quantidade menor que 2 % em peso, mais particularmente 1,99 a 0,01 % em peso, ainda mais particularmente 1,5 a 0,01 % em peso, ainda mais particularmente 1,5 % a 1,0 % em peso com base no peso total da formulação em suspensão aerossol.

[0017] Quando um inalador de dose medida é acionado, propelente contendo substância de medicamento suspensa é expelido sob pressão por uma

válvula de dosagem no inalador de dose medida. O propelente ferve a medida que ele deixa a válvula e as partículas da substância de medicamento são liberadas como uma corrente de pó microfino na cavidade oral de um paciente. A fim de que a formulação possa ser inalada profundamente nos pulmões para exercer um efeito terapêutico, a formulação das partículas do aerossol precisam ser microfina com um diâmetro de partícula aerodinâmico médio (medido como Diâmetro Aerodinâmico Médio em Massa (MMAD)) de cerca de 1 a 10 μm , e preferivelmente, 1 a 6 μm . Partículas micronizadas deste tamanho podem ser obtidas por vários métodos conhecidos na técnica, por exemplo, moagem mecânica ou secagem por aspersão. Em um método preferido, redução do tamanho de partículas do medicamento é realizada por um moinho de jato de ar.

[0018] A quantidade de substância de medicamento distribuída em partículas inaláveis finas com um MMAD na faixa estabelecida anteriormente e que é considerada capaz de penetrar e depositar no pulmão é conhecida como a dose de partícula fina (FPD), ou expressa como uma porção da dose distribuída, a fração de partícula fina (FPF). Ambos desses parâmetros podem ser calculados a partir da medição da distribuição aerodinâmica do tamanho de partícula de uma dose distribuída com um impactador de cascata ou dispositivo de colisão de líquido. Esses são testes de rotina para os quais os métodos e aparelho são descritos na farmacopéia, vide, por exemplo, Capítulo <601> da United States Pharmacopoeia (USP) 32 ou na monografia de inalantes 2.9.18 da European Pharmacopoeia (Ph.Eur.), 6* edition 2009.

[0019] Embora a natureza microfina das partículas do medicamento seja desejável e necessária para que elas penetrem profundamente no pulmão e exerçam um efeito terapêutico, partículas finas, devido a sua grande área superficial e, portanto, uma razão desfavorável de área superficial para volume ou massa, podem exibir forças adesivas, que podem fazer com que as partículas se depositem nas superfícies do cartucho e nas superfícies da válvula de dosagem.

[0020] O uso de um agente umectante de acordo com a presente invenção minimiza essas interações adesivas e reduz a quantidade de deposição, garantindo uniformidade da dose distribuída aceitável e uma distribuição aerodinâmica do tamanho de partícula da dose distribuída que traduz em uma alta dose de partícula fina e fração de partícula fina.

[0021] Deposição de partículas dentro de um cartucho e válvula pode ser medida ensaiando as substâncias de medicamento permanecendo em inaladores esgotados.

[0022] Uniformidade da dose distribuída e distribuição aerodinâmica do tamanho de partícula podem ser medidas no teste inicial. Teste inicial conforme usado aqui refere-se a um teste de cartucho cheio no tempo $t=0$ depois de uma condição de armazenamento de equilíbrio inicial de pelo menos 2 semanas e a temperatura e umidade ambiente, por exemplo, cerca de 17 a 25 graus centígrados e uma umidade relativa de cerca de 29 a 63 %. Teste se dá com a atuação repetida de um cartucho equilibrado para exaustão e a dose distribuída, sua variância e a distribuição aerodinâmica do tamanho de partícula são medidas por técnicas conhecidas na técnica. Testar um produto no "início" é um ponto de referência importante para formuladores. Se um produto não consegue atender níveis aceitáveis para variância de dose distribuída ou distribuição aerodinâmica do tamanho de partícula neste estágio, então é uma indicação de que uma formulação não atenderia em condições de armazenamento acelerado, que é preditivo do desempenho de uma formulação em armazenamento e condições de uso normais, por exemplo, para 2 anos ou mais a uma temperatura de 25 graus centígrados e uma umidade relativa de 60 % a 75 % ou preferivelmente a 30 graus centígrados e uma umidade relativa de cerca de 65 %.

[0023] Ensaiar a quantidade de substância de medicamento depositado no cartucho e válvula no teste inicial é um importante aspecto de desenvolvimento da formulação em aerossol. Perda de medicamento é

observada até um certo ponto em todas as partes de fabricação e aplicação antes do medicamento atingir o pulmão do paciente. Existe normalmente alguma perda no vaso de fabricação, tubos e linhas de enchimento. Além disso, durante o armazenamento, pode-se esperar observar uma certa quantidade de deposição no cartucho e sistema de fechamento. Ainda adicionalmente, durante a aplicação ou atuação existe uma quantidade de medicamento retida na válvula e no atuador. Tudo isto é levado em consideração quando se determina quanto de medicamento deve ser cheio em um cartucho para obter a dose desejada a ser distribuída para o paciente.

[0024] Uma vez que existe uma pluralidade de sítios de deposição para substância de medicamento por toda a fabricação, enchimento, armazenamento e aplicação, deve-se garantir controle rigoroso durante todos os aspectos de fabricação e armazenamento de uma formulação. Um controle muito importante é o ensaio para medicamento depositado no cartucho e sistema de fechamento (incluindo a válvula) no "início". Se a deposição for muito alta neste estágio do processo, então não existe nenhuma possibilidade realística de que a formulação seja distribuída para um paciente com a dose distribuída, ou fração de partícula fina correta.

[0025] No ensaio para deposição de substância de medicamento, é importante que, tanto para di-hidrato de fumarato de formoterol quanto para propionato de fluticasona, a extensão de deposição seja abaixo de cerca de 12 % do teor nominal do cartucho, mais particularmente a deposição deve ser na faixa de cerca de 4 a 10 % do teor nominal. Por "teor nominal" deve-se entender a quantidade de medicamento que é pesada no vaso de fabricação do lote dividido, pelo número de cartuchos a ser cheios com a dada quantidade de volume de formulação em suspensão.

[0026] Dessa maneira, a invenção diz respeito em um outro de seus aspectos a um cartucho para uso em um inalador de dose medida contendo uma formulação em suspensão aerossol conforme descrito aqui, cujo cartucho depois

do enchimento e armazenada por pelo menos duas semanas a uma temperatura de cerca de 17 a cerca de 25 graus centígrados e uma umidade relativa de cerca de 29 a 63 % contém um resíduo de di-hidrato de fumarato de formoterol de não mais que cerca de 12 %, mais particularmente em uma faixa de cerca de 4 a 10 % com base na quantidade de di-hidrato de fumarato de formoterol cheia no cartucho.

[0027] Em um outro aspecto a invenção diz respeito a um cartucho para uso em um inalador de dose medida contendo uma formulação em suspensão aerossol conforme descrito aqui, que cartucho depois enchimento e armazenada por pelo menos duas semanas a uma temperatura de cerca de 17 a cerca de 25 graus centígrados e uma umidade relativa de cerca de 29 a 63 % contém um resíduo de propionato de fluticasona de não mais que cerca de 12 %, mais particularmente em uma faixa de cerca de 4 a 10 % com base na quantidade de propionato de fluticasona cheia no cartucho.

[0028] A quantidade de deposição é notavelmente baixa considerando que esses valores podem ser obtidos usando cartuchos cujas superfícies internas não são tratadas com substâncias não aderentes tais como fluorpolímeros. Cartuchos para uso na presente invenção de fato podem ser de alumínio padrão ou liga de alumínio, tipicamente de seção transversal cilíndrica que são comumente usados em aplicações de medicamento em aerossol. No ensaio descrito anteriormente, um cartucho adequado é selado pelo engaste com uma válvula de dosagem adequada, cujas válvulas são comumente conhecidas na técnica.

[0029] É também desejável que a partículas da substância de medicamento suspensas tenham uma distribuição de tamanho de partícula de maneira tal que D10 (10 % da distribuição do volume) seja na faixa de 0,2 a 2 micrômetros, D50 na faixa de 1 a 4 micrômetros e D90 na faixa de 2 a 6 micrômetros quando medidas por difração a laser tanto em suspensão quanto como um pó seco disperso.

[0030] A invenção diz respeito em um outro de seus aspectos a uma formulação em suspensão aerossol compreendendo partículas de di-hidrato de fumarato de formoterol e propionato de fluticasona suspenso em um propelente HFA, e um agente umectante, em que as partículas têm uma distribuição de tamanho de partícula em que D10 (10 % da distribuição do volume) é na faixa de 0,2 a 2 micrômetros, D50 na faixa de 1 a 4 micrômetros e D90 na faixa de 2 a 6 micrômetros quando medidas por difração a laser tanto em suspensão quanto como um pó seco disperso. Ainda mais particularmente, D10 é cerca de 0 -1,8, D50 é cerca de 1,0-3,0 e D90 é cerca de 2,0-6,0 micrômetros para di-hidrato de fumarato de formoterol, e para propionato de fluticasona D10 é cerca de 0,2-1,8, DS0 é cerca de 1,2-3,5 e D90 é cerca de 2,0-6,0 micrômetros.

[0031] A uniformidade da dose distribuída e distribuição aerodinâmica do tamanho de partícula da dose distribuída são parâmetros importantes que determinam a efetividade terapêutica das formulações dos inaladores de dose medida. Esses parâmetros podem ser medidos *in vitro*. A dose distribuída (algumas vezes referidas como "dose emitida") é a quantidade de substância de medicamento que é substancialmente liberada de um bocal atuador e para inalação por um paciente. A dose distribuída pode ser diferente da dose realmente dispensada de um inalador pela válvula de dosagem mediante atuação (frequentemente referida como a dose medida). Isto é em virtude de uma mínima quantidade da dose medida poder ser depositada na haste da válvula e no atuador do inalador de dose medida.

[0032] Uniformidade da dose distribuída é uma medida da variância da dose distribuída e pode ser usada para testar a reprodutibilidade da dosagem de lote para lote ou, para um inalador particular de dose medida, a variabilidade de atuação para atuação através de vida do inalador. É de se esperar alguma variância na dose distribuída, mas ela deve ficar nos limites proscritos pelas autoridades regulatórias se um produto deve ganhar aceitação de mercado.

[0033] A distribuição aerodinâmica do tamanho de partícula informa o

formulador da quantidade de partículas da substância de medicamento contida na dose distribuída que é de diâmetro aerodinâmico pequeno bastante a fim de atingir profundamente o pulmão mediante a inalação, e a dose de partícula fina e fração de partícula fina podem ser derivadas desta medição.

[0034] A variância da dose distribuída (a uniformidade da dose distribuída) pode ser medida usando um Aparelho de Amostra da Unidade de Dosagem (DUSA). O FPF pode ser determinado a partir de medições de distribuição de tamanho de partícula por um impactador de cascata ou um dispositivo de colisão de líquido, por exemplo, um Impactador de Cascata Andersen (ACI). A metodologia de medição e o aparelho empregado são bem conhecidos na técnica, e são descritos na United States Pharmacopoeia Capítulo < 601 >, ou na monografia de inalantes da European Pharmacopoeia, cujos documentos são por meio disto incorporados pela referência com este propósito. O USP sugere que o Aparelho 1 pode ser usado para as medições de FPF. O USP também sugere que a uniformidade da dose distribuída pode ser medida com DUSA ou seu equivalente. Alternativamente, entretanto, a dose distribuída e uniformidade da dose distribuída podem ser medidas usando o Método de Funil, que é bem conhecido na técnica.

[0035] O Método de Funil é descritos em Drugs Delivery to the Lungs, VIII p16 a 119, que está por meio disso incorporado pela referência. Resumidamente, o Método de Funil consiste em descarregar uma formulação de um inalador de dose medida em um Parelho de Funil, que basicamente consiste em um Funil Buchner padrão. A dose descarregada é capturada em um síter de vidro localizado no Funil, e pode ser lavado, e a dose é determinada usando análise HPLC. O Método de Funil dá resultados comparáveis com o aparelho USP padrão, e é geralmente considerado um equivalente do aparelho DUSA.

[0036] Dessa maneira, em um outro aspecto da invenção é provido um inalador de dose medida, uma formulação em suspensão aerossol compreendendo partículas de di-hidrato de fumarato de formoterol e propionato

de fluticasona suspenso em um propelente HFA, e um agente umectante, cuja formulação quando armazenada por pelo menos 2 semanas a cerca de 17 a 25 graus centígrados e uma umidade relativa de cerca de 29 a 63 % tem uma dose distribuída média durante a vida do inalador de cerca de 40 a 500 microgramas de propionato de fluticasona e 4 a 20 microgramas de di-hidrato de fumarato de formoterol.

[0037] Ainda em um outro aspecto da invenção é provido um inalador de dose medida uma formulação em suspensão aerossol compreendendo partículas de di-hidrato de fumarato de formoterol e propionato de fluticasona suspenso em um propelente HFA e um agente umectante, que quando armazenado por pelo menos 2 semanas a cerca de 17 a 25 graus centígrados e uma umidade relativa de cerca de 29 a 63 % tem uma fração de partícula fina média de 30 a 60 % da dose marcada.

[0038] Em formulações em suspensão aerossol preferidas descritas aqui, as partículas de di-hidrato de fumarato de formoterol e de propionato de fluticasona exibem uma distribuição de tamanho de partícula em que D10 (10 % da distribuição do volume) é na faixa de 0,2 a 2 micrômetros, D50 na faixa de 1 a 4 micrômetros e D90 na faixa de 2 a 6 micrômetros quando medido por difração a laser tanto em suspensão quanto como um pó seco disperso.

[0039] Ainda mais particularmente, D10 é cerca de 0,2-1,8, D50 é cerca de 1,0-3,0 e D90 é cerca de 2,0-6,0 micrômetros para di-hidrato de fumarato de formoterol, e para propionato de fluticasona D10 é cerca de 0,2-1,8, D50 é cerca de 1,2-3,5 e D90 é cerca de 2,0-6,0 micrômetros.

[0040] Em formulações em suspensão aerossol preferidas descritas aqui, o agente umectante é selecionado do grupo que consiste em etanol, dióis ou polióis, tais como propileno glicol, glicerol, butandiol e misturas dos mesmos.

[0041] Em formulações em suspensão aerossol preferidas descritas aqui, o agente umectante é empregado em uma quantidade menor que 2 % em

peso, mais particularmente 1,99 a 0,01 % em peso, ainda mais particularmente 1,5 a 0,01 % em peso, ainda mais particularmente 1,5 % a 1,0 % em peso com base no peso total da formulação em suspensão aerossol.

[0042] Em formulações em suspensão aerossol preferidas descritas aqui, di-hidrato de fumarato de formoterol pode ser empregado em uma quantidade de 0,003-0,04 % em peso; preferivelmente 0,004-0,03 % em peso; e mais preferivelmente 0,005-0,02 % em peso, com base no peso total da formulação. Em uma modalidade preferida, di-hidrato de fumarato de formoterol pode ser empregado em uma quantidade de 0,003-0,008 % em peso, com base no peso total da formulação. Em uma modalidade preferida alternativa, di-hidrato de fumarato de formoterol pode ser empregado em uma quantidade de 0,01 a 0,04 % em peso, com base no peso total da formulação.

[0043] Em formulações em suspensão aerossol preferidas descritas aqui, propionato de fluticasona pode estar presente em uma quantidade de 0,01 - 0,6 % em peso; preferivelmente, entre 0,02 - 0,5 % em peso; e mais preferivelmente 0,03-0,4 % em peso, com base no peso total da formulação.

[0044] Di-hidrato de fumarato de formoterol e propionato de fluticasona podem ser empregados em formulações em suspensão aerossol em doses variadas a fim de que médicos possam ter flexibilidade na maneira na qual eles tratam os pacientes. Doses nominais de di-hidrato de fumarato de formoterol podem variar de cerca de 5 a cerca de 20 microgramas, ao passo que doses nominais de propionato de fluticasona podem variar de cerca de 50 a cerca de 500 microgramas. O termo "dose nominal" é essencialmente uma dose alvo para uma substância de medicamento contida em um inalador de dose medida. Inaladores de dose medida da presente invenção tipicamente conterão uma pluralidade de doses nominais de maneira tal que um inalador simples possa tratar pacientes por diversos dias ou semanas dependendo do número total de doses nominais carregadas em um cartucho. Espera-se que a dose real medida de um inalador de dose medida e a dose distribuída sejam ligeiramente

menores que a dose nominal, mas dentro de limites estritamente regulados.

[0045] Exemplos de doses em inaladores de dose medida de acordo com a presente invenção são apresentados na tabela 1:

Tabela 1: Concentrações de di-hidrato de fumarato de formoterol (FF) e propionato de Fluticasona (FP) desdobradas em diferentes intensidades de dosagens de Flutiform.

Produto	Flutiform 25/5	Flutiform 50/5	Flutiform 125/5	Flutiform 250/5
Dose nominal	50 mcg de FP e 10 mcg de FF	100 mcg de FP e 10 mcg de FF	250 mcg de FP e 10 mcg de FF	500 mcg de FP e 10 mcg de FF
Fluticasona	0,0357	0,0714	0,1785	0,0071
Formoterol	0,0071	0,0071	0,0071	0,0071

Tabela 1 (continuação)

Produto	Flutiform 250/5
Dose nominal	500 mcg de FP e 10 mcg de FF
Fluticasona	0,3570
Formoterol	0,0142

[0046] Na tabela 1, o termo "Flutiform" diz respeito à formulação em desenvolvimento clínico por Skyepharma AG. "mcg" é uma abreviação de "microgramas".

[0047] O produto Flutiform está em desenvolvimento em múltiplas concentrações de dosagem conforme mostrado na tabela 1. O produto Flutiform 25/5, por exemplo, representa uma formulação que dispensa 25 mcg de propionato de fluticasona e 5 mcg de di-hidrato de fumarato de formoterol por atuação. O inalador é acionado duas vezes para dar a dose distribuída exigida, consequentemente, Flutiform 25/5 realmente dispensa uma dose de 50 mcg de propionato de fluticasona e 10 mcg de di-hidrato de fumarato de formoterol.

[0048] Além dos componentes referidos anteriormente, as formulações em suspensão aerossol da presente invenção podem conter outros excipientes, que podem ajudar na fabricação, estabilização, facilidade de administração da formulação, ou que são considerados adequados ou desejáveis de qualquer outro modo.

[0049] Agentes tensoativos podem ser empregados se desejado. Agentes tensoativos incluem ácido oleico, lecitina, trioleato de sorbitano, cloreto de cetilpiridínio, cloreto benzalcônio, polioxietileno (20) monolaurato de sorbitano, polioxietileno (20) monoestearato de sorbitano, polioxietileno (20) mono-oleato de sorbitano, copolímeros blocos de polioxipropileno/polioxietileno, copolímeros blocos de polioxipropileno/polioxietileno/etilenodiamina, óleo de rícino etoxilado e similares, onde a proporção de agentes de superfície ativa, se presente, podem preferivelmente, ser aproximadamente 0,0001 a 1 % em peso, em particular aproximadamente 0,001 a 0,1 % em peso, com base na formulação total.

[0050] Além disso, se desejado, as formulações em aerossol de acordo com a invenção, podem conter substâncias tampão ou estabilizadores tais como ácido cítrico, ácido ascórbico, EDTA de sódio, vitamina E, N-acetilcisteína e similares. No geral, tais substâncias, se presentes, são usadas em quantidades de não mais que aproximadamente 1 % em peso, por exemplo, em uma quantidade de aproximadamente 0,0001 a 1 % em peso, com base na formulação total.

[0051] Formulações de acordo com a invenção podem conter um material veículo. Os sais de nedocromila ou ácido cromoglicico, tais como cromoglicato de sódio (algumas vezes referidos como DSCG), são ambas substâncias terapeuticamente ativas, mas seu uso como agentes de remoção de umidade a níveis subterapêuticos foram descritos na literatura.

[0052] Os sais de nedocromila ou ácido cromoglicico, e particularmente DSCG pode ser empregado em uma quantidade de 0,01-0,1 % em peso, preferivelmente 0,016-0,09 % em peso, mais preferivelmente 0,02-0,08 % em peso, mais preferivelmente 0,025-0,07 %, mais preferivelmente 0,03-0,05 % e mais preferivelmente 0,03-0,04 % em peso, com base no peso total da formulação.

[0053] DSCG foi usado para administração por meio da via de inalação e demonstrou ser clinicamente seguro. Para prover máxima capacidade

de absorção para moléculas de água que podem entrar em um inalador de dose medida, a área superficial específica de DSCG é preferivelmente aumentada reduzindo o tamanho de partícula por moagem a jato de ar. O material de remoção de umidade preferido tem um D10 na faixa de cerca de 0,2 a 2 micrômetros, D50 na faixa de cerca de 1 a 4 micrômetros e D90 na faixa de cerca de 2 a 6 micrômetros quando medido por um instrumento de difração a laser tanto em suspensão quanto como um pó seco disperso. Mais particularmente, D10 não é mais que 1 micrômetro, D50 não é mais que 3 micrômetros e D90 não é mais que 5 micrômetros.

[0054] Acredita-se que DSCG aja para ajudar na estabilização das formulações em aerossol, particularmente contra hidrólise por absorção de água competitiva. DSCG existe como uma forma cristalina única que é não estequiométrica com relação ao teor de água e adsorve ou desorve água rapidamente em respostas às mudanças em umidade relativa. Cristais DSCG são universais na extensão de absorção de água reversível sem colapso do reticulado cristalino e podem absorver até 9 moléculas de água por mol, que é cerca de 24 % p/p. A análise da estrutura cristalina por difração de raios X revela a existência de canais que são capazes de acomodar reversivelmente um número variável de moléculas de água (dependendo da umidade relativa do ambiente) somente com pequenas mudanças dimensionais no reticulado. Apesar de sua grande capacidade de adsorção de umidade DSCG não é deliquescente, (como, por exemplo, sulfato de sódio) mas, é sólido na faixa de 10 a 90 % UR.

[0055] Acredita-se que DSCG aja para estabilizar a formulação. Em particular, acredita-se ter um efeito benéfico na fração de partícula fina (FPF) ligando competitivamente água livre (isto é, dissolvido molecular) presente na fase de propelente. Isto ajuda a estabilizar a fração de partícula fina impedindo aglomeração de partículas suspensas (isto é, formação de ligações de líquido e ou cristais) e partícula de crescimento (isto é, amadurecimento de Ostwald) na estabilidade. Isto permite um produto mais robusto durante armazenamento e

uso uma vez que a formulação tem maior tolerância à presença de água interna. Por exemplo, até 600 ppm de água interna total podem ser tolerados. Além do mais, isto permite um "período de uso" muito maior, uma vez o produto esteja nas mãos dos pacientes.

[0056] As propriedades de remoção de umidade são particularmente importantes quando se empregam agonistas β_2 broncodilatador, tal como di-hidrato de fumarato de formoterol devido a sua suscetibilidade às condições oxidantes e hidrolíticas. Hidrólise é um dos principais fatores identificados que afetam a degradação de di-hidrato de fumarato de formoterol em condições de tensão (por exemplo, 40 °C/75 % de umidade relativa) em virtude de tais formulações serem normalmente sensíveis a umidade e serem suscetíveis a entrada de umidade do ar em volta.

[0057] Ligeiras mudanças de concentração ou mudanças na estabilidade física de formulações em suspensão aerossol, que podem ocorrer durante o armazenamento em virtude de mudanças da temperatura e/ou entrada de umidade podem levar a significativas reduções ou variância na dose distribuída e dose de partícula fina.

[0058] DSCG age também como um agente de ativação de suspensão quando usado em formulações em aerossol da presente invenção. DSCG por si mesmo consiste em partículas que encorajam e permitem a formação de flóculos heterogêneos com partículas, e acredita-se que isto produza melhores suspensões com menor tendência a ficar cremosa ou sedimentar. Isto por sua vez leva a melhorias na estabilidade e robustez das formulações da presente invenção.

[0059] DSCG, portanto, é um vantajoso excipiente para garantir robustez e estabilidade em toda a vida para formulações em aerossol da presente invenção. Além disso, com relação às formulações em aerossol anteriores contendo um agente umectante e DSCG nas quantidades referidas aqui são formulações particularmente preferidas uma vez que o agente umectante garante

boa uniformidade da dose no teste inicial e o DSCG garante que o desempenho neste parâmetro e outros é estável e robusto por toda a vida do cartucho.

[0060] A invenção, portanto, ainda em um outro aspecto diz respeito a uma formulação em suspensão aerossol conforme descrito anteriormente, o uso de um agente umectante e DSCG nas quantidades referidas anteriormente para prover uniformidade da dose por toda a vida da formulação.

[0061] Exemplos de concentrações de dosagem particularmente preferidas de formulações em suspensão aerossol usados na presente invenção podem ser encontradas na tabela seguinte.

Tabela 2: Composição dos exemplos de concentrações de dosagem da formulação % p/p

	Flutiform 25/5	Flutiform 50/5	Flutiform 125/5	Flutiform 250/5
Dose nominal	50 mcg de FP e 10 mcg de FF	100 mcg de FP e 10 mcg de FF	250 mcg de FP e 10 mcg de FF	500 mcg de FP e 10 mcg de FF
Fluticasona	0,0357	0,0714	0,1785	0,0070
Formoterol	0,0071	0,0071	0,0071	0,0071
Cromolina sódica	0,0343	0,0343	0,0343	0,0343
Etanol	1,43	1,43	1,43	1,43
HFA 227	qs a 100,0	qs a 100,0	qs a 100,0	qs a 100,0

	Flutiform 250/5	Flutiform 250/5
Dose nominal	500 mcg de FP e 20 mcg de FF	500 mcg de FP e 20 mcg de FF
Fluticasona	0,3570	0,3570
Formoterol	0,142	0,142
Cromolina sódica	0,0343	0,0343
Etanol	1,43	1,43
HFA 227	qs a 100,0	qs a 100,0

[0062] As formulações em suspensão aerossol descritas aqui podem ser carregadas nos inaladores de dose medida e doses consistentes de distribuição das substâncias de medicamento em toda a vida dos inaladores.

[0063] As formulações da presente invenção atendem exigências compendiais com relação a uniformidade da dose distribuída apresentada, a título de exemplo, o United States and European pharmacopoeias. Mais particularmente, as formulações da presente invenção atendem as exigências

apresentadas na USP26-NF21 capítulo 601 "uniformidade de dose".

[0064] Dessa maneira, a invenção diz em um outro de seus aspectos respeito a uma formulação em suspensão aerossol descrita anteriormente, em que a formulação, quando dispensada de um inalador de dose medida distribui uma dose tanto do di-hidrato de fumarato de formoterol quanto propionato de fluticasona que tem uma variância de não mais que +/- 15 % da dose média alvo (e não mais que 1 valor for a de +/- 25 % do alvo e nenhum for a de +/- 30 % do alvo) quando a formulação é armazenada a 25 graus centígrados e 60 % de umidade relativa, mais particularmente 40 graus centígrados e 75 % de umidade relativa por um período de até 1 mês, mais particularmente até 3 meses, ainda mais particularmente até 6 meses.

[0065] É provido em um outro aspecto da invenção um método para tratar asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) ou rinite alérgica compreendendo a etapa de administrar a um paciente que necessita desta, uma formulação em suspensão aerossol compreendendo di-hidrato de fumarato de formoterol e propionato de fluticasona.

[0066] Uma formulação em suspensão aerossol compreendendo di-hidrato de fumarato de formoterol e propionato de fluticasona como substâncias de medicamento deve ser como uma terapia para controlar os sintomas de asma e COPD. Tais formulações, por este motivo, podem ser referidas como medicações controladoras. Um paciente adequadamente controlado não deve exigir qualquer outra terapia para o tratamento de asma ou sintomas de COPD. Entretanto, é possível que, entre o recebimento de doses da formulação em suspensão aerossol, um paciente possa experimentar uma exacerbação de sintomas, em cujo caso o paciente pode receber uma dose de um agonista beta 2 de ação breve. Exemplos de tais agonistas beta-2 incluem albuterol, salbutamol, terbutalina, fenoterol, levalbuterol, reproterol e pirbuterol.

[0067] Em um outro aspecto a invenção diz respeito a um método para tratar doença, tal como, asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD)

compreendendo a etapa de administrar a um paciente que necessita desta uma formulação em suspensão aerossol compreendendo di-hidrato de fumarato de formoterol e propionato de fluticasona, e um agonista beta-2 de ação breve selecionado do grupo que consiste em albuterol, salbutamol, terbutalina, fenoterol, levalbuterol, reproterol e pirbuterol.

[0068] Pacientes que recebem ou indicados para receber uma medicação controladora compreendendo uma formulação em suspensão aerossol compreendendo di-hidrato de fumarato de formoterol e propionato de fluticasona podem estar que recebendo medicações controladoras alternativas, ou absolutamente nenhuma medicação. Uma medicação controladora típica pode ser um corticoesteróide inalado. Corticoesteróides inalados típicos incluem dipropionato beclametasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, propionato de fluticasona, fluoroato de mometasona e triamcinolona acetona. As dosagens desses materiais que um paciente pode estar recebendo dependerão do esteróide particular empregado.

[0069] Um produto de dipropionato de beclametasona de dose baixa pode ter 80 a 240 microgramas, ao passo que um produto de dose média pode ter mais que 240 a cerca de 480 microgramas, e um produto de dose alta pode ter mais que 480 microgramas.

[0070] Um produto de budesonida de dose baixa pode ter 180 a 600 microgramas, ao passo que um produto de dose média pode ter mais que 600 a cerca de 1.200 microgramas e um produto de dose alta pode ter mais que 1.200 microgramas.

[0071] Um produto de ciclesonida de dose baixa pode ter 80 a 160 microgramas, ao passo que um produto de dose média pode ter mais que 160 up a 320 microgramas e um produto de dose alta pode ter mais que 320 até 1.280 microgramas.

[0072] Um produto de flunisolida de dose baixa pode ter 500 a 1.000 microgramas, ao passo que um produto de dose média pode ter mais que 1.000

até 2.000 microgramas e um produto de dose alta pode ter mais que 2.000 microgramas. Alternativamente, um produto flunisolida de dose baixa pode ter 320 microgramas, ao passo que um produto de dose média pode ter mais que 320 a cerca de 640 microgramas, e um produto de dose alta pode ter mais que 640 microgramas.

[0073] Um produto de propionato de fluticasona de dose baixa pode ter 100 a 300 microgramas, ao passo que um produto de dose média pode ter mais que 300 até 500 microgramas e um produto de dose alta pode ter mais que 500 microgramas. Alternativamente, um produto de dose baixa pode ter 88 a 264 microgramas, ao passo que um produto de dose média pode ter mais que 260 a cerca de 440 microgramas, e um produto de dose alta pode ter mais que 440 microgramas.

[0074] Um produto de furoato de mometasona de dose baixa pode ter 200 microgramas, ao passo que um produto de dose média pode ter 400 microgramas e um produto de dose alta mais que 400 microgramas.

[0075] Um produto de acetonida triamcinolona de dose baixa pode ter 300 a 750 microgramas, ao passo que um produto de dose média pode ter mais que 750 até 1.500 microgramas e um produto de dose alta mais que 1.500 microgramas.

[0076] Em um paciente que não recebe nenhuma dose, ou que recebe dose baixa a média de corticoesteróides inalados, a invenção em um outro aspecto diz respeito a um método para tratar asma ou COPD compreendendo a etapa de prover ao dito paciente um inalador de dose medida contendo uma formulação em suspensão aerossol compreendendo uma dose de 10 microgramas de di-hidrato de fumarato de formoterol e 50 a 100 microgramas de propionato de fluticasona BID.

[0077] Em um paciente que recebe dose média a alta de corticoesteróides inalados, a invenção diz respeito ainda em um outro aspecto a um método para tratar asma ou COPD compreendendo a etapa de prover ao dito

paciente um inalador de dose medida contendo uma formulação em suspensão aerossol compreendendo uma dose de 10 microgramas de di-hidrato de fumarato de formoterol e 250 a 500 microgramas de propionato de fluticasona BID.

[0078] A invenção particularmente diz respeito a métodos de tratar pacientes que estão recebendo, mas não são adequadamente controlados com corticoesteróides inalados, e também pacientes que são indicados para receber corticoesteróides inalados.

[0079] Assim a invenção em um outro aspecto diz respeito a um paciente que recebe, mas não adequadamente controlado por corticoesteróides inalados a dose baixa, média ou alta, ou em um paciente indicado para receber corticoesteróides inalados, um método para tratar asma ou COPD em um paciente que necessita deste, o dito método compreendendo a etapa de prover o dito paciente com um inalador de dose medida contendo uma formulação em suspensão aerossol compreendendo di-hidrato de fumarato de formoterol e propionato de fluticasona.

[0080] A formulação em suspensão aerossol pode compreender uma dose de 10 a 20 microgramas de di-hidrato de fumarato de formoterol e 50 a 100 microgramas de propionato de fluticasona BID, ou 10 microgramas de di-hidrato de fumarato de formoterol e 250 a 500 microgramas de propionato de fluticasona BED dependendo de se o paciente está recebendo corticoesteróide inalado de dose baixa, média ou alta conforme descrito anteriormente.

[0081] No evento de asma ou deterioração de COPD com o tempo, as doses de di-hidrato de fumarato de formoterol e propionato de fluticasona empregadas nas formulações em suspensão aerossol podem ser aumentadas ou medicações controladoras adicionais podem ser adicionadas a uma terapia do paciente. Terapias adicionais podem incluir modificadores de leucotrieno ou formulações de metilxantina de liberação sustentada.

[0082] Nos métodos da presente invenção, as formulações em

suspensão aerossol contendo di-hidrato de fumarato de formoterol e propionato de fluticasona são preferivelmente aquelas descritas anteriormente.

[0083] As formulações em suspensão aerossol descritas para uso nos tratamentos descritos anteriormente são visadas como BID, isto é, administração diária duas vezes em uma base regular como parte de uma terapia para controlar os sintomas de asma e COPD. Médicos avaliarão a condição de pacientes que recebem tal tratamento e ajustarão a dosagem de acordo com a necessidade.

[0084] Cada administração de dosagem pode ser distribuída com uma atuação simples de um inalador de dose medida, ou a dose pode ser administrada em duas ou mais atuações. Preferivelmente, cada dose é distribuída em duas atuações de um inalador de dose medida.

[0085] Existe agora a seguir uma série de exemplos que serve para ilustrar a invenção.

Exemplo 1

[0086] As composições seguintes mostradas a seguir na tabela 3 foram preparadas.

Tabela 3: Composições de formulações farmacêuticas

	Flutiform 25/5	Flutiform 50/5	Flutiform 125/5	Flutiform 250/5	Flutiform 250/10
Dose nominal	50 mcg de FP e 10 mcg de FF	100 mcg de FP e 10 mcg de FF	250 mcg de FP e 10 mcg de FF	500 mcg de FP e 10 mcg de FF	500 mcg de FP e 20 mcg de FF
Fluticasona	0,0357	0,0714	0,1785	0,0070	0,0070
Formoterol	0,0071	0,0071	0,0071	0,0071	0,0142
Cromolina sódica	0,0343	0,0343	0,0343	0,0343	0,0343
Etanol	1,43	1,43	1,43	1,43	1,43
HFA 227	qs a 100,0	qs a 100,0	qs a 100,0	qs a 100,0	qs a 100,0

[0087] As quantidades apropriadas de substâncias ativas micronizadas foram pesadas e transferidas para o vaso do Lote. A quantidade apropriada de cromolina sódica micronizada, (DSCG) foi adicionada e o vaso fechado. A mistura do propelente de HFA 227 (apaflurano) com 1,43 % de álcool foi feita

em um vaso separado e transferida para o vaso do Lote. Os materiais sólidos foram dispersos no propelente liquefeito por uso de um homogeneizador de rotor-estator a 2.900 rpm por 30 minutos. O volume da suspensão homogênea foi resfriado a 4 °C e recirculado entre o vaso e a máquina de enchimento de aerossol Pamasol P2001.

[0088] Cartuchos de aerossol farmacêutico com 14 mL de volume completamente cheio foram engastados com 50 mcl de válvulas de medição usando uma máquina de engaste Pamasol P2005. Alíquotas de 11 g de suspensão foram cheias nos cartuchos engastados pela máquina de enchimento P2001. O peso de cada cartucho cheio foi checado; todos os cartuchos cheios foram submetidos a um teste de tensão térmica a cerca de 50 a 60 °C e armazenados um mês antes da montagem com um atuador para teste.

Exemplo 2

[0089] A composição de Flutiform 50/5 mostrada na tabela 2 anteriormente foi testada contra um produto comparador idêntico à formulação de 50/5, mas para o etanol removido do produto comparador.

[0090] Cartuchos de MDI cheios com essas composições foram testados para ensaio tanto para medicamentos no cartucho, uniformidade da dose por toda a vida do inalador até a última dose nominal, distribuição aerodinâmica do tamanho de partícula da medicação em aerossol por Impactador de cascata Andersen, quanto para deposição de medicamento nas superfícies internas do cartucho e válvula (CCS).

[0091] Os resultados são mostrados na tabela 3:

Tabela 3: Efeito de etanol na uniformidade da dose e distribuição de tamanho de partícula aerodinâmica (APSD). Resultados no início

	Flutiform 50/5	Comparador
Teor de medicamento total		
% de ensaio de FP do alvo (RSD[%]), n=3	95,1 (0,4)	95,4 (1,0)
% de ensaio de FF do alvo (RSD[%]), n=3	95,5 (0,4)	100,8 (1,1)
Uniformidade de dose em toda a vida do recipiente (intrainalador)		
Dose de FP média µg/atuação (RSD[%]); n=9	45 (8,0)	31 (13,7)

Dose de FF média $\mu\text{g}/\text{atuação}$ (RSD[%]); n=9	4,4 (7,7)	3,5 (13,5)
APSD por Impactador de Cascata Andersen		
Dose de FP medida média $\mu\text{g}/\text{atuação}$ (n=5)	44,9	34,2
Dose de FP média $\mu\text{g}/\text{atuação}$ (n=5)	42,5	30,3
Dose de FP de partícula fina média $\mu\text{g}/\text{atuação}$ (n=5)	16,7	12,5
Dose de FF medida média $\mu\text{g}/\text{atuação}$ (n=5)	4,6	4,4
Dose de FF média $\mu\text{g}/\text{atuação}$ (n=5)	4,2	3,4
Dose de FF de partícula fina média $\mu\text{g}/\text{atuação}$ (n=5)	2,13	1,55
Resíduo em CCS*		
% de ensaio de FP do alvo (RSD[%]), n=3	7,8 (13,6)	14,5
% de ensaio de FF do alvo (RSD[%]), n=3	8,1 (13,8)	14,7
% de ensaio de FP cromolina sódica do alvo (RSD[%]), n=3	7,7 (15,1)	15,9 (13,3)

[0092] O propósito deste experimento foi testar o efeito de um agente umectante, neste caso, etanol desidratado, em parâmetros críticos tais como uniformidade da dose e distribuição de tamanho de partícula. Os resultados mostram que no início (resultados a $t=0$, depois de pelo menos 2 semanas de armazenamento em condições ambientes de 17 a 25 graus centígrados e 29 a 63 % de umidade relativa para a formulação sem etanol, a dose média e a dose de partícula fina foram reduzidas. Além disso, o ensaio de material residual em cartuchos esgotados indicou um aumento marcado na deposição nas superfícies internas do sistema de fechamento do cartucho para a formulação não contendo etanol.

[0093] Testar um produto no início é um ponto de referência importante para formuladores. Se um produto não é aprovado em parâmetros-chaves tais como dose e distribuição do tamanho de partícula neste estágio, é extremamente improvável que o produto seja estável em condições de armazenamento acelerado.

Exemplo 3.

[0094] Os lotes seguintes foram feitos usando o processo descrito no

Exemplo 1:

Descrição	Formulação de fluticasona/formoterol (dose nominal de 500 μg de fluticasona/20 μg de formoterol	de	Formulação de fluticasona/formoterol (dose nominal de 500 μg de fluticasona/10 μg de formoterol	de
-----------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Composição	% p/p	% p/p
Propionato de fluticasona	0,3571	0,3571
Di-hidrato de fumarato de formoterol	0,143	0,0071
DSCG	0,0343	0,0343
Etanol	1,43	1,43
HFA 227	qs a 100,0	qs a 100,0

[0095] Os resultados de investigação da estabilidade até 12 meses demonstraram boas qualidades do produto e robustez em ambas formulações, mostradas pelos resultados apresentados nas tabelas 15 e 16, a seguir.

Tabela 15: Sumário dos resultados de ACI da formulação de fluticasona /formoterol Flutiform 250/10 (Lote 5) até 12 meses a 25 °C/60 % de UR e 40 °C/75 % de UR. Cada resultado é a média de 6 determinações (começo e fim de 3 cartuchos)

Fluticasona	25 °C/60 %UR								40 °C/75 %UR					
	Inicial	3 meses		6 meses		12 meses		1 mês		3 meses		6 meses		12 meses
Dose medida [µg]	428,9	419,8	426,8	427,7	425,9	454,8	429,3	437,1	412,6	442,3	449,8	430,0	431,2	447,9
Dose distribuída [µg]	407,5	400,9	407,3	413,9	408,5	434,2	413,5	417,0	392,2	423,2	417,3	415,6	414,1	429,8
FPD (estágio 3-filtro)	173,6	184,0	179,1	181,8	184,0	186,1	177,0	180,1	177,0	193,2	183,1	174,7	181,0	172,1
Grupo 1 (Bocal-entrada USP) [µg]	186,2	172,6	185,2	179,5	180,3	195,9	182,6	185,6	164,9	179,9	206,5	182,6	179,6	196,6
Grupo 2 (estágio 0-estágio 2) [µg]	60,2	52,3	52,6	56,7	53,5	65,0	60,8	60,7	61,3	59,7	52,5	63,3	61,5	69,9
Grupo 3 (estágio 3-estágio 5) [µg]	168,8	178,5	174,2	177,1	179,2	181,1	172,1	175,1	172,4	188,6	178,1	170,7	176,6	168,5
Grupo 4 (estágio 6-filtro) [µg]	4,9	5,5	5,0	4,7	4,8	5,0	4,8	5,0	4,6	4,7	5,0	3,9	4,4	3,7
Formoterol														
Dose medida [µg]	18,50	18,27	18,12	18,22	18,00	19,25	17,60	18,15	17,51	18,59	19,05	18,42	18,21	18,43
Dose distribuída [µg]	16,89	16,71	16,47	16,89	16,57	17,54	16,34	16,76	16,05	17,13	16,56	17,04	16,76	16,81
FPD (estágio 3-filtro) [µg]	8,40	8,87	8,66	8,90	9,04	9,01	8,29	8,61	8,48	9,23	8,92	8,64	9,00	8,23
Grupo 1 (bocal -USP (bocal) [µg]	8,06	7,61	7,67	7,42	7,21	8,16	7,30	7,49	7,01	7,42	8,44	7,72	7,23	8,03
Grupo 2 (estágio 0-estágio 2) [µg]	1,75	1,41	1,45	1,57	1,45	1,81	1,68	1,68	1,70	1,61	1,42	1,74	1,67	1,85
Grupo 3 (estágio 3-estágio 5) [µg]	8,18	8,60	8,43	8,68	8,81	8,77	8,08	8,36	8,27	9,00	8,69	8,44	8,79	8,05
Grupo 4 (estágio 6-filtro) [µg]	0,22	0,27	0,23	0,23	0,23	0,23	0,21	0,25	0,21	0,23	0,23	0,20	0,21	0,18

Tabela 16: Sumário dos resultados de ACI da formulação de fluticasona /formoterol Flutiform 250/10 (Lote 5) até 12 meses a 25 °C/60 % de UR e 40 °C/75 % de UR. Cada resultado é a média de 6 determinações (começo e fim de 3 cartuchos)

Fluticasona	Inicial	25 °C/60 %UR				40 °C/75 %UR				
		6 meses		12 meses		1 mês		6 meses		12 meses
Dose medida [µg]	402,2	432,1	426,9	433,0	420,3	419,0	417,1	431,4	428,9	417,9
Dose distribuída [µg]	378,4	413,9	411,6	416,2	405,5	404,5	401,0	412,1	417,3	402,7
FPD (estágio 3- filtro)	181,0	203,2	195,1	193,6	185,6	185,0	181,2	194,1	193,9	178,9
Grupo 1 (Bocal-entrada USP) [µg]	171,5	175,9	180,1	175,6	178,9	181,4	183,7	179,9	175,5	171,2
Grupo 2 (estágio 0-estágio 2) [µg]	42,1	46,3	46,2	54,2	47,8	43,6	45,0	50,8	52,3	58,1
Grupo 3 (estágio 3-estágio 5) [µg]	177,1	199,1	190,8	189,9	182,0	181,0	177,2	190,7	190,3	175,7
Grupo 4 (estágio 6-filtro) [µg]	3,8	4,0	4,4	3,7	3,6	4,0	4,0	3,4	3,5	3,2
Formoterol										
Dose medida [µg]	8,47	9,28	9,22	9,22	8,78	9,09	9,10	9,13	9,07	8,49
Dose distribuída [µg]	7,62	8,38	8,40	8,45	8,03	8,36	8,26	8,23	8,37	7,76
FPD (estágio 3- filtro) [µg]	3,81	4,42	4,28	4,27	4,04	4,08	4,00	4,19	4,20	3,82
Grupo 1 (bocal -USP (bocal) [µg]	3,78	3,91	4,01	3,84	3,79	4,04	4,14	3,94	3,84	3,59
Grupo 2 (estágio 0-estágio 2) [µg]	0,75	0,82	0,81	0,92	0,81	0,79	0,81	0,86	0,89	0,92
Grupo 3 (estágio 3-estágio 5) [µg]	3,75	4,34	4,19	4,17	3,97	3,96	3,89	4,11	4,11	3,75
Grupo 4 (estágio 6-filtro) [µg]	0,06	0,08	0,10	0,10	0,08	0,11	0,11	0,08	0,09	0,07

REIVINDICAÇÕES

1. Método de reduzir a deposição de partículas nas superfícies de um cartucho e de uma válvula de dosagem em um inalador de dose medida que compreende o dito cartucho e a dita válvula de dosagem, contendo uma formulação em aerossol compreendendo partículas de di-hidrato de fumarato de formoterol e propionato de fluticasona suspensas em um propelente HFA, o método caracterizado pelo fato de compreender a etapa de adicionar um agente umectante na formulação em que o agente umectante é selecionado do grupo que consiste em etanol, propileno glicol, glicerol, butandiol e misturas dos mesmos.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o agente umectante é etanol.

3. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o agente umectante é empregado em uma quantidade menor que 2% em peso com base no peso total da formulação em suspensão aerossol, preferencialmente, 1,99 a 0,01 % em peso com base no peso total da formulação em suspensão aerossol, mais preferivelmente, 1,5 % a 1,0 % em peso com base no peso total da formulação em suspensão aerossol.

4. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o propelente HFA é HFA 227.

5. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o di-hidrato de fumarato de formoterol é empregado em uma quantidade de 0,003-0,04 % em peso.

6. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que propionato de fluticasona é empregado em uma quantidade de 0,01-0,6 % em peso.

7. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a formulação em suspensão aerossol compreende um sal selecionado do grupo que consiste em nedocromila e ácido cromoglicico,

preferencialmente, o sal é cromoglicato de sódio (DSCG), preferencialmente, o cromoglicato de sódio é empregado em uma quantidade de 0,01-0,1 % em peso com base no peso total da formulação.

8. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a formulação em suspensão aerossol quando dispensada do inalador de dose medida distribui uma dose tanto do di-hidrato de fumarato de formoterol quanto de propionato de fluticasona que tem uma variância de não mais do que +/- 15 % da dose alvo distribuída média (e não mais que 1 valor fora de +/- 25 % do alvo e nenhum fora de +/-30 % do alvo), quando a formulação é armazenada a 25 graus centígrados e 60 % de umidade relativa, mais particularmente, 40 graus centígrados e 75 % de umidade relativa por um período de até 1 mês, mais particularmente até 3 meses, ainda mais particularmente até 6 meses.

9. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a formulação em suspensão aerossol quando armazenada no inalador de dose medida por pelo menos 2 semanas e a uma temperatura de 17 a 25 graus centígrados e uma umidade relativa de 29 a 63 % tem uma fração de partícula fina média de 30 a 60 % da dose marcada como representação *in vitro* da distribuição aerodinâmica do tamanho de partícula.

10. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a formulação em suspensão aerossol contida no inalador de dose medida compreende:

- i) 0,035 % de propionato de fluticasona, 0,007 % de fumarato de formoterol, 0,034 % de cromoglicato de sódio, 1,4 % de etanol e HFA 227 qs a 100, em que todas as porcentagens são com base no peso total da composição, e em que a dose nominal de propionato de fluticasona é 50 microgramas e, para fumarato de formoterol, 10 microgramas, duas vezes ao dia (BID);
- ii) 0,071 % de propionato de fluticasona, 0,007 % de fumarato de formoterol, 0,034 % de cromoglicato de sódio, 1,4 % de etanol e HFA 227 qs a 100, em

que todas as porcentagens são com base no peso total da composição, e em que a dose nominal de propionato de fluticasona é 100 microgramas e para fumarato de formoterol 10 microgramas, duas vezes ao dia (BID);

iii) 0,178 % de propionato de fluticasona, 0,007 % de fumarato de formoterol, 0,034 % de cromoglicato de sódio, 1,4 % de etanol e HFA 227 qs a 100, em que todas as porcentagens são com base no peso total da composição, e em que a dose nominal de propionato de fluticasona é 250 microgramas e, para fumarato de formoterol, 10 microgramas duas vezes ao dia (BID);

iv) 0,357 % de propionato de fluticasona, 0,007 % de fumarato de formoterol, 0,034 % de cromoglicato de sódio, 1,4 % de etanol e HFA 227 qs a 100, em que todas as porcentagens são com base no peso total da composição, e em que a dose nominal de propionato de fluticasona é 500 microgramas e, para fumarato de formoterol, 10 microgramas, duas vezes ao dia (BID);

v) 0,357 % de propionato de fluticasona, 0,014 % de fumarato de formoterol, 0,068 % de cromoglicato de sódio, 1,4 % de etanol e HFA 227 qs a 100, em que todas as porcentagens são com base no peso total da composição, e em que a dose nominal de propionato de fluticasona é 500 microgramas e, para fumarato de formoterol, 20 microgramas duas vezes ao dia; ou

vi) 0,357 % de propionato de fluticasona, 0,014 % de fumarato de formoterol, 0,034 % de cromoglicato de sódio, 1,4 % de etanol e HFA 227 qs a 100, em que todas as porcentagens são com base no peso total da composição, e em que a dose nominal de propionato de fluticasona é 500 microgramas e, para fumarato de formoterol, 20 microgramas duas vezes ao dia.

11. Formulação em suspensão aerossol, caracterizada por compreender partículas de di-hidrato de fumarato de formoterol e propionato de fluticasona suspensas em um propelente HFA e um agente umectante, em que as partículas têm uma distribuição de tamanho de partícula em que D10 (10 % da distribuição do volume) é na faixa de 0,2 a 2 micrômetros, D50 na faixa de 1 a 4 micrômetros e D90 na faixa de 2 a 6 micrômetros quando

medido por um instrumento de difração a laser tanto em suspensão quanto como um pó seco disperso, em que o agente umectante é selecionado do grupo que consiste em etanol, propileno glicol, glicerol, butandiol e misturas dos mesmos e é empregado em uma quantidade menor que 2% em peso com base no peso total da formulação em suspensão aerossol.

12. Cartucho, caracterizado pelo fato de que é para uso em um inalador de dose medida contendo uma formulação em suspensão aerossol conforme anteriormente descrita, cujo cartucho depois do enchimento e armazenado por pelo menos duas semanas, a uma temperatura de cerca de 17 a cerca de 25 graus centígrados e uma umidade relativa de cerca de 29 a 63 % contém um resíduo de di-hidrato de fumarato de formoterol de não mais que cerca de 12 %, mais particularmente, em uma faixa de cerca de 4 a 10 % com base na quantidade de di-hidrato de fumarato de formoterol cheia no cartucho.

13. Cartucho, caracterizado pelo fato de que é para uso em um inalador de dose medida contendo uma formulação em suspensão aerossol conforme anteriormente descrita, cujo cartucho depois do enchimento e armazenado por pelo menos duas semanas a uma temperatura de cerca de 17 a cerca de 25 graus centígrados e uma umidade relativa de cerca de 29 a 63 % contém um resíduo de propionato de fluticasona de não mais que cerca de 12%, mais particularmente, em uma faixa de cerca de 4 a 10 % com base na quantidade propionato de fluticasona cheia no cartucho.