

MEMÓRIA DESCRITIVA
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

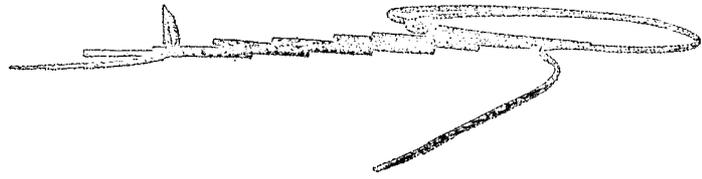
Nº 93 736

NOBRE: FIBONS PLC

EPIGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES ANTI-FÚNGICAS SOB A FORMA DE AEROSSOIS CONTENDO AZEIS"

INVENTORES: Dr. Thomas Samuel Campbell Orr Crespina, residente na Inglaterra.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção da União de Paris de 20 de Março de 1883. Grã-Bretanha em 12 de Abril de 1969, sob o No. 89/08250.



Descrição referente à patente de invenção de FISOONS PLC, britânica, industrial e comercial, com sede em Fison House, Princes Street, Lyswich IP1 1QH, Inglaterra, (inventor: Dr. Thomas Samuel Campbell Orr Crespina, residente na Inglaterra), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES ANTI-FÚNGICAS SOB A FORMA DE AEROSSOIS CONTENDO AZOIS":

DESCR I Ç Ã O

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de formulações farmacêuticas novas e a um método terapêutico novo para as utilizar.

As infecções por fungos invasivos provocam morbidade e mortalidade significativa especialmente em doentes com defesas de imunidade diminuídas. Devido ao aumento do número de doentes com imunidade comprometida em virtude da transplantação de órgãos, quimioterapia e SIDA, o controlo da infecção por fungos é agora um problema de saúde importante.

Recentemente, o desenvolvimento do grupo azol de agentes fungicidas têm contribuído significativamente para o tratamento das infecções por fungos. Tais compostos são normalmente administrados em formulações adequadas oralmente, topicamente na pele, ou por pessários ou supositórios. Quando administrados por essas vias, mesmo os agentes fungicidas azol potentes possuem um efeito pequeno ou não têm efeito sobre uma infecção por fungo invasiva no pulmão de um doente de imunidade comprometida.

Verificou-se agora que a administração dum agente fungicida azol adequado aos

pulmões dum doente de imunidade comprometida evita ou inibe significativamente o ataque de doenças por fungos.

Consequentemente esta invenção proporciona uma formulação farmaceutica incluindo como ingrediente activo um fungicida azol numa forma adequada para administração por inalação.

A administração profilática de agentes fungicidas azol aos pulmões pode ser particularmente eficaz na prevenção de infecções por fungos cuja principal via de entrada é o sistema respiratório, especialmente as provocadas por espécies aspergillus e criptococcus. Em adição, a utilização de doses baixas aplicadas directamente aos pulmões podem minimizar os riscos dos efeitos secundários verificados com agentes fungicidas sistémicos.

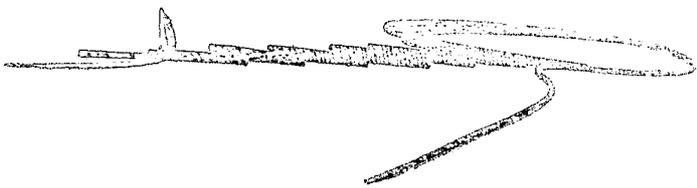
Por agentes fungicidas azol quer significar-se aqueles que possuem um radical imidazol (estrutura I, X = CH) ou triazol (estrutura I, X = N).



Os agentes fungicidas azol particulares que se podem mencionar são, por exemplo, clotrimazol, nitrato de econazol, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, nitrato de miconazol e saperconazol.

As formas adequadas para administração por inalação incluem soluções aquosas/suspensões para utilização com um dispositivo nebulizador, aerossol de pó seco e pó seco pressurizado.

As soluções nebulizadoras/suspensões adequadas podem preparar-se por adição do agente fungicida azol com água, a qual foi, de preferência, destilada ou esterilizada. Se necessário ou desejado o meio aquoso pode incluir agentes de suspensão, agentes de solubilização, estabilizadores e/ou conservantes. A formulação pode conter adicionalmente outro agente profilático, tal como pentamidina ou um broncodilatador.

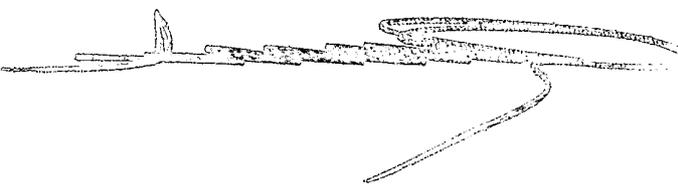


Para inalação, como uma formulação em pó, os ingredientes activos na forma finamente dividida podem utilizar-se misturados com um veículo constituído por partículas de grandes dimensões, por exemplo, até 400 micra de diâmetro. É preferencial que pelo menos 90% em peso das partículas do veículo possuam uma dimensão de partícula efectiva inferior a 400 micra, e pelo menos 50% em peso de partículas do veículo possuam uma dimensão de partícula efectiva superior a 30 micra. A dimensão de partícula efectiva para partículas menores do que 30 micra pode medir-se por intermédio dum contador Coulter. A dimensão de partícula efectiva para partículas acima de 30 micra pode medir-se por uma peneira de jacto de ar Alpine.

Desejavelmente, pelo menos 95% em peso de partículas dos ingredientes activos possuem uma dimensão de partícula efectiva na gama de 0,1 a 10 micra. De preferência, pelo menos 90% e mais desejavelmente pelo menos 95% do seu peso possui uma dimensão de partícula efectiva na gama de 1 a 10 micra.

Adequadamente pelo menos 50% em peso das partículas dos ingredientes activos possuem uma dimensão de partícula efectiva na gama de 1 a 5 micra.

O espectro da dimensão de partícula do veículo pode depender do dispositivo particular de inalação a partir do qual a formulação é dispersa. É, no entanto, desejável evitar partículas do veículo menores do que 10 micra em dimensão, minimizando assim o número de partículas que não são da droga que penetram em profundidade no pulmão. Uma proporção grande de partículas muito grandes pode também provocar uma sensação areosa na boca do utilizador e é, por isso, menos preferencial. A utilização de um veículo com dimensão de partícula grande pode provocar também problemas no enchimento, quando se utilizam máquinas de enchimento que envolvem um doseador que recolhe o pó por imersão dentro de uma camada do pó anterior. No entanto, a utilização de um veículo com dimensão de partícula grande pode facilitar o enchimento quando se utilizam máquinas em que se enche um dispositivo com o pó anterior, mas pode levar a composição à segregação durante o transporte ou armazenamento. Assim,



desejavelmente, pelo menos 95% em peso das partículas do veículo possuem uma dimensão de partícula efectiva menor do que 400 micra. De preferência pelo menos 50%, e mais desejavelmente pelo menos 70%, em peso das partículas do veículo possuem um tamanho de partícula efectivo na gama de 30 a 150, especialmente 30 a 80 micra.

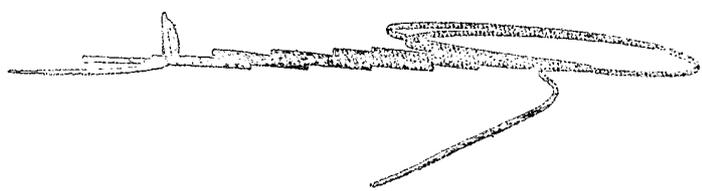
A composição preferencial contém de 2 a 50% em peso, mais especialmente de 5 a 25% em peso e particularmente de 10 a 15% em peso do ingrediente activo, e de 50 a 98% em peso, mais especialmente de 75 a 95% em peso e particularmente de 85 a 90% em peso do veículo.

Os ingredientes activos finamente divididos podem preparar-se na gama do tamanho de partícula desejado, por exemplo, utilizando um moinho de bolas, um moinho movido por um fluido, por precipitação ou por secagem por aspersão. O veículo pode preparar-se por secagem por aspersão ou moagem e separação subsequente da fracção desejada, por exemplo por classificação e/ou peneiração por meio de ar.

As composições em pó podem preparar-se por mistura conjunta dos ingredientes numa, ou de preferência, várias (por exemplo duas) fases num misturador, tal como um misturador, planetário ou outro misturador de agitação.

O veículo pode ser qualquer material não tóxico que seja quimicamente inerte aos ingredientes activos e seja aceitável por inalação. Os exemplos de veículos que podem ser utilizados incluem sais inorgânicos, por exemplo cloreto de sódio ou carbonato de cálcio; sais orgânicos, por exemplo tartreato de sódio ou lactato de cálcio; compostos orgânicos, por exemplo ureia ou propilidona; monossacarídeos, por exemplo monohidrato de lactose, manitol, arabinose ou dextrose; dissacarídeos, por exemplo maltose ou sacarose; polissacarídeos, por exemplo amidos, dextrinas ou dextrans. Um veículo particularmente preferencial é a lactose, por exemplo a lactose cristalina.

As composições em pó podem geralmente colocar-se em cápsulas de gelatina vedadas, plástico ou outra. O recipiente é de preferência não completamente cheio, com menos



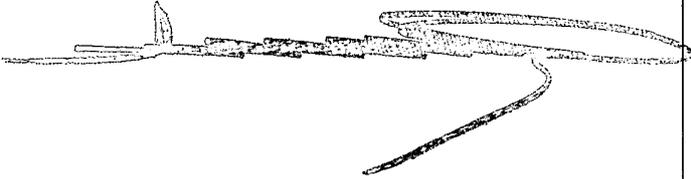
de aproximadamente 80% do volume, de preferência menos do que aproximadamente 50% do volume, pela composição em pó.

Alternativamente, para a inalação os ingredientes activos podem utilizar-se na fórmula de pequenas bolas ou grânulos, em que a pequena bola ou grânulo é macio, com um diâmetro de 10 a 1000, de preferência de 30 a 500 micra e inclui uma aglomeração de partículas de medicamento individuais, das quais pelo menos 90% em peso possuem um diâmetro menor do que 10 micra.

A pequena bola ou grânulo macio possui, de preferência, uma coerência interna tal que a pequena bola ou grânulo permanece intacto quando introduzido num recipiente, por exemplo, numa cápsula, utilizando máquinas de enchimento automáticas ou semi-automáticas, sob condições de transporte e armazenamento e quando fluidizado dentro de um recipiente num dispositivo a partir do qual se pretende administrar as pequenas bolas ou grânulos e ainda pode partir-se em partículas com um tamanho terapêuticamente eficaz fora do recipiente quando estas se retiraram do recipiente.

Verificou-se que as pequenas bolas ou grânulos satisfatórios para utilização em insufladores do tipo descrito na Patente Britânica No. 1.182.779 (disponível comercialmente sob a marca Registrada "Spinaler") e pulverizados para inalação humana possuem um tamanho médio na gama de 120 a 160 micra e mais preferencialmente um tamanho médio de aproximadamente 140 micra.

Para formulações de aerossol pressurizadas os ingredientes activos são preferencialmente finamente divididos, por exemplo, com pelo menos 95% em peso das partículas do ingrediente activo possuindo uma dimensão de partícula efectiva de 1 a 10 micra (e estas formas finamente divididas dos ingredientes activos são uma característica desta invenção). É particularmente preferencial que o ingrediente activo possua um diâmetro médio de massa menor do que 5 micra e especialmente menor do que 4 micra e mais preferencialmente menor do que 3,5 micra. É também preferencial que não mais de 5% em peso das partículas possuam um diâmetro maior do que 10 micra, e mais preferencial-



mente não menos do que 90% em peso de partículas possuam um diâmetro menor do que 6 micra.

É preferencial a composição que contenha de 0,1 a 12%, mais preferencial de 0,2 a 5%, por exemplo aproximadamente de 1 a 3,5% em peso dos ingredientes activos finamente divididos.

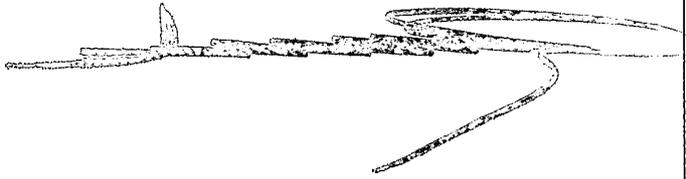
Por diâmetro médio de massa quer significar-se o diâmetro tal que metade da massa particulada está em partículas de diâmetro menor e metade em partículas de diâmetro maior.

O diâmetro médio de massa é essencialmente um diâmetro de stockes e pode determinar-se utilizando um disco centrífugo de sedimentação Joyce Loeb1 num método de duas camadas ou fotométrico de linha de partida (Bagness J and Ottaway A, Proc. Soc. Analyt. Chem., Part 4, Vol 9, 1972 páginas 83-86).

Os ingredientes activos de diâmetro médio de massa menor do que 4 micra quando formulados como unidades de aerossol e quando as unidades são examinadas utilizando um dispositivo de amostragem de líquido de fase única (modificação do descrito em J. Pharm. Pharmac. 1973, 25, Suppl. 32P-36P) produzem uma dispersão maior do que unidades exactamente análogas contendo ingredientes activos de diâmetro médio de massa maior. O dispositivo de amostragem de líquido de fase única mostra a nuvem total libertada do aerossol e separa-a em duas fracções por impacto de inércia. A fracção de dimensão de partícula menor é menor do que 10 micra em diâmetro aerodinamico e representa o material que provavelmente penetra nas regiões profundas das vias respiratórias humanas.

Proporcionando uma grande proporção de partículas finas do ingrediente activo esta invenção permite uma penetração no pulmão eficaz em sítios potenciais de colonização do organismo.

O(s) ingrediente(s) activo(s) fino(s) pode(m) produzir-se por trituração ou moagem e é (são), de preferência completamente seco(s) antes de se incorporar(em) no meio propulsor liquefeito.



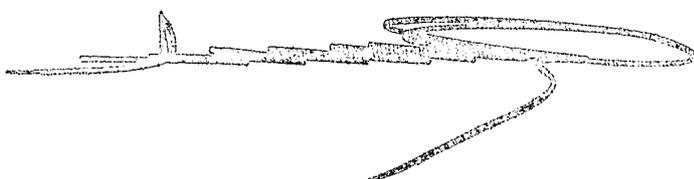
O propulsor liquefeito é de preferência um gás à temperatura ambiente (20°C) e pressão atmosférica, isto é, deve possuir um ponto de ebulição abaixo dos 20°C à pressão atmosférica. O propulsor liquefeito deve também ser não tóxico. Entre os propulsores liquefeitos adequados que se podem empregar está o éter de di-metilo e alcanos contendo até 5 átomos de carbono, por exemplo butano ou pentano, ou um cloreto de alquila inferior, por exemplo cloretos de metilo, etilo ou propilo. Os propulsores liquefeitos mais adequados são os alcanos fluorados e fluoroclorados inferiores tais como os vendidos sob a Marca Registrada "Freon". Pode ser adequado empregar misturas dos propulsores anteriormente mencionados.

São exemplos daqueles propulsores:

di-cloro-di-fluoro-metano ("Propulsor 12");
1,2-di-cloro-tetra-fluoro-etano ("Propulsor 114");
tri-cloro-mono-fluoro-metano ("Propulsor 11");
di-cloro-mono-fluoro-metano ("Propulsor 21");
mono-cloro-di-fluoro-metano ("Propulsor 22");
tri-cloro-tri-fluoro-etano ("Propulsor 113");
mono-cloro-tri-fluoro-metano ("Propulsor 13");
di-hidro-tetra-fluoro-etano assimétrico ("Propulsor 134a").

Os propulsores com características de pressão de vapor melhoradas podem obter-se utilizando certas misturas destes compostos, por exemplo "Propulsor 11" com "Propulsor 12" ou "Propulsor 12" com "Propulsor 114". Por exemplo, o "Propulsor 12" que possui uma pressão de vapor de aproximadamente 570 KPa (absoluta) a 20°C , pode misturar-se em várias proporções para formar um propulsor possuindo uma pressão de vapor intermediária desejada. São preferenciais composições que não contêm tri-cloro-monofluoro-metano.

É desejável que a pressão de vapor do propulsor utilizado esteja compreendida entre 380 e 500, e preferencialmente entre 410 e 470 KPa (absoluta) a 20°C . Uma tal mistura de propulsores utiliza-se com segurança em recipientes metálicos. Outras misturas do "Propulsor 12" com o "Propulsor 114", ou do "Propulsor 12" com o "Propulsor 11", ou do "Propulsor 12" com o



"Propulsor 11" e o "Propulsor 114" com pressões de vapor absolutas a 20°C na gama de 230 a 330 KPa são utilizáveis em segurança com recipientes de vidro Reforçado.

A composição pode conter também um agente tensio activo. O agente tensio-activo pode ser um agente tensio-activo não iónico líquido ou sólido ou pode ser um agente tensio-activo aniónico sólido.

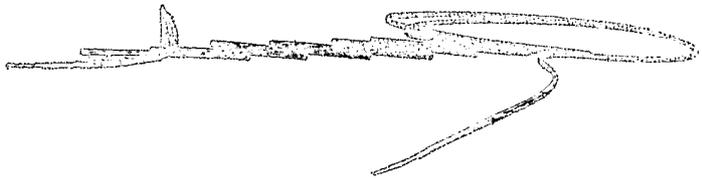
O agente tensio-activo aniónico sólido preferencial é o di-octil-sulfo-succinato de sódio.

A quantidade de agente tensio-activo necessária está relacionada com o teor de sólidos da suspensão e com a dimensão da partícula dos sólidos. Em geral é apenas necessário utilizar 5-15%, e de preferência de 5-8% do agente tensio-activo em peso do teor de sólidos da suspensão.

Quando se emprega um agente tensio-activo não iónico deve possuir uma proporção do equilíbrio hidrófilo-lipófilo (HLB) menor do que 10. A proporção HLB é um número empírico que proporciona um guia para as propriedades tensio activas de um agente tensio activo. Quanto menor é a proporção HLB, mais lipofílico é o agente e, inversamente, quanto maior a proporção HLB, mais hidrofílico é o agente. A proporção HLB é bem conhecida e percebida pelos especialistas em coloides e o seu método de determinação é descrito por WC Griffin no Journal of the Society of Cosmetic Chemists, Vol 1, No. 5, páginas 311-326 (1949). De preferência o agente tensio-activo empregue deve possuir uma proporção HLB de 1 para 5. É possível empregar misturas de agentes tensio-activos, possuindo as misturas uma proporção HLB dentro da gama prescrita.

Os agentes tensio activos que são solúveis ou dispersíveis no propulsor são eficazes. Os agentes tensio-activos mais solúveis no propulsor são os mais eficazes.

É preferencial que o agente tensio-activo não iónico líquido constitua 0,1 a 2%, e mais preferencialmente 0,2 a 1% em peso da composição total. Tais composições tendem a ser fisicamente mais estáveis durante o armazenamento.

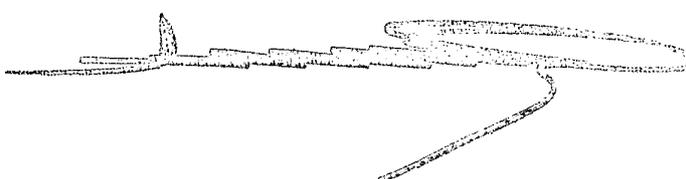


Entre os agentes tensio-activos não iônicos líquidos que se podem empregar estão os estêres ou estêres parciais dos ácidos gordos contendo de 6 a 22 átomos de carbono, tais como os ácidos caproico, octoico, laurico, palmítico, esteárico, linoleico, linolénico, oleo-esteárico e oleico com um álcool poli-hídrico alifático ou seus anidridos cíclicos tais como por exemplo, etileno-glicol, glicerol, eritritol, arabitol, manitol, sorbitol, os anidridos hexitol derivados do sorbitol (os ésteres de sorbitano vendidos sob a Marca Registada "Span") e o poli-oxi-etileno e poli-oxi-propileno derivados desses ésteres. Podem empregar-se ésteres misturados tais como glicéridos misturados ou naturais. Os agentes tensio-activos não iônicos líquidos preferenciais são os oleatos de sorbitano, por exemplo os vendidos sob a Marca Registada "Arlacel C" (sesquioleato de sorbitano), "Span 80" (mono-oleato de sorbitano) e "Span 85" (tri-oleato de sorbitano).

Os exemplos específicos de outros agentes tensio-activos não iônicos líquidos que se podem empregar são mono-oleato de sorbitano, tetra-oleato de poli-oxi-etileno sorbitol penta-oleato de poli-oxi-etileno sorbitol e di-oleato de poli-oxi-propileno manitol. Um agente tensio-activo não iónico sólido que se pode mencionar é a lecitina, por exemplo, lecitina de soja, uma lecitina vegetal extraída da soja, mas a lecitina é não preferencial.

São particularmente preferenciais as composições contendo um éster de sorbitano ou sorbitol, por exemplo tri-oleato de sorbitano numa mistura dos propulsores 12 e 14. São preferenciais as proporções entre o propulsor 12 e 14 na gama de 2 a 1:1 e de preferência 1,5:1 em peso, isto é, é preferencial um excesso do propulsor 12 sobre o propulsor 14.

As dosagens preferenciais da droga activa podem depender de vários factores incluindo o agente fungicida azol particular utilizado e o diagnóstico do doente. No entanto, quando o tratamento é para ser utilizado profilaticamente é preferencial manter níveis adequados de droga no pulmão para evitar a colonização por fungos invasivos.

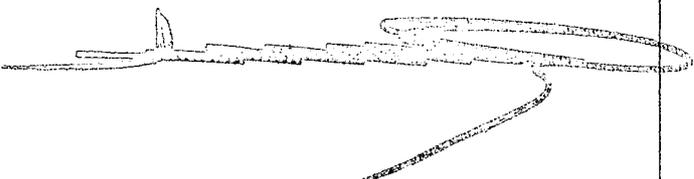


Quando a formulação está na forma dum pó seco não pressurizado, por exemplo uma cápsula para inalação, a dose unitária do ingrediente activo pode ser de 0,05 a 40 mg, mais preferencialmente de 1 a 30 mg, particularmente de 5 a 20 mg.

Quando a formulação está na forma de uma formulação aerossol pressurizada, a embalagem de administração do aerossol é proporcionada, de preferência, com uma válvula adaptada para libertar doses unitárias compreendidas entre 0,025 e 0,25 ml, e de preferência 0,05 ou 0,1 ml da composição. É preferencial a válvula que liberte 0, 1, 1, 2, 3, 4 ou 5 mg do ingrediente activo e são proporcionadas doses unitárias dessas quantidades de droga.

As formulações aerossol pressurizadas desta invenção podem produzir-se por mistura de vários componentes a uma temperatura e pressão para as quais o propulsor está na fase líquida e os ingredientes activos estão na fase sólida.

Na produção de composições aerossol pressurizadas e embalagens desta invenção, enche-se um recipiente equipado com uma válvula, com um propulsor contendo o ingrediente activo finamente dividido em suspensão. Um recipiente pode encher-se primeiro com uma quantidade pesada dos ingredientes activos secos que foram moídos para uma dimensão de partícula pré-determinada, ou com uma pasta do pó no propulsor líquido arrefecido. Pode também encher-se o recipiente por introdução de pó e propulsor pelo método de enchimento a frio normal, ou uma pasta do pó em que o componente do propulsor que entra em ebulição acima da temperatura ambiente pode colocar-se no recipiente, vedar-se a válvula no local, e o balanço do propulsor pode introduzir por enchimento sob pressão através do bocal da válvula. Como uma alternativa adicional pode produzir-se uma massa da composição total e porções dessa composição em massa podem introduzir-se no recipiente através da válvula. É desejável executar a preparação total do produto cuidadosamente para minimizar a absorção da humidade. Accionando a válvula, o pó pode ser aplicado num fluxo do propulsor que se vaporiza proporcionando um aerossol de pó seco.



Não foi sugerido anteriormente que os fungicidas azol se podiam utilizar como medicamentos de inalação. Como tal o fungicida azol pulverizado finamente dividido é novo.

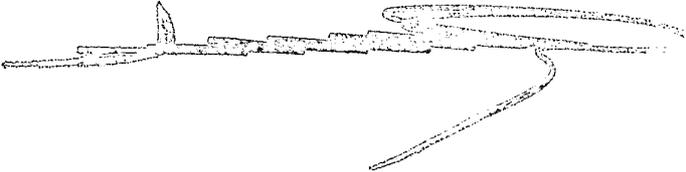
De acordo com esta invenção, proporciona-se um fungicida azol pulverizado finamente dividido com um diâmetro médio de massa na gama de 0,1 a 10 micra. É preferencial que pelo menos 95% de tal fungicida em pó possua um diâmetro médio de massa nesta gama.

As composições desta invenção podem utilizar-se no tratamento terapêutico ou, mais preferencialmente, na profilaxia das infecções por fungos das vias respiratórias. As composições desta invenção, quando administradas por inalação, são particularmente adequadas para a profilaxia das infecções por fungos sistêmicos cuja via de entrada é o sistema respiratório.

De acordo com um aspecto adicional desta invenção proporciona-se uma composição para a profilaxia das infecções por fungos em que a via de entrada principal é o sistema respiratório.

As formulações desta invenção são vantajosas pois são menos tóxicas, mais eficazes, produzem menores efeitos secundários, são melhor toleradas ou possuem outras propriedades adequadas em comparação com terapias conhecidas.

O aspergillus e cryptococcus são patógenos significativamente micóticos que entram no corpo por via dos pulmões. As composições desta invenção podem assim utilizar-se para profilaxia e/ou tratamento da aspergilose e criptococose. Os doentes particularmente susceptíveis à aspergilose invasiva são aqueles com função neutrofil defectiva e/ou neutropenia, por exemplo aqueles com doença hematológica e linfo-reticular, com transplante de órgãos ou com utilização de doses elevadas de esteróides. Alguns doentes asmáticos são também predispostos a aspergiloses broncopulmonares alérgicas (ABPA) para as quais não existe terapia. O tratamento dos sintomas da asma e/ou ABPA utilizando esteróides aumenta o risco do desenvolvimento de doenças invasivas. Os doentes particularmente em risco de desenvolvimento do criptococose são aqueles com SIDA, doença linfo-reticular,



transplante de órgãos, utilização crônica de esteroides, sarcoidose, hepatites activas crônicas, doenças do tecido conectivo ou diabetes mellitus graves. O tratamento pode administrar-se por inalação nasal; no entanto é preferencial a inalação oral.

A dosagem a aplicar varia de acordo com o doente e com o seu estado. Em geral, são indicadas administrações de doses relativamente baixas com intervalo para manter a concentração da droga no pulmão adequada.

De acordo com esta invenção proporciona-se também um método de profilaxia de uma infecção pulmonar por fungos, especialmente infecções provocadas por aspergilose ou criptococcose, que inclui a administração por inalação de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um agente fungicida azol a um doente com predisposição para uma tal infecção.

REIVINDICAÇÕES

- 1ª. -

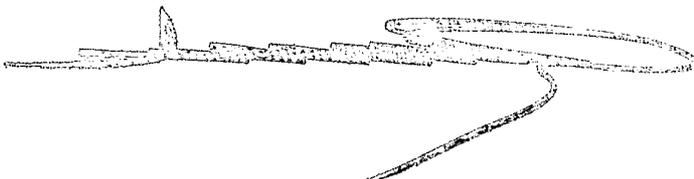
Processo para a preparação de uma composição farmacêutica compreendendo, como ingrediente activo, um anti-fúngico de azol numa forma adequada para administração por inalação, caracterizado por se incorporar o ingrediente activo numa proporção entre 0,1 e 50% em peso em combinação com excipientes, embalando-se num recipiente adequado.

- 2ª. -

Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por preparar a composição farmacêutica sob a forma de um pó seco.

- 3ª. -

Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se incorporar na composição farmacêutica um propulsor de aerossol de gás liquefeito farmacêuticamente aceitã



vel.

- 4^a. -

Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por se incorporar entre 0,1 e 12% em peso do ingrediente activo.

- 5^a. -

Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo facto de pelo menos 95% em peso das partículas de ingrediente activo possuírem um diâmetro médio de massa compreendido entre 0,1 e 10 micra.

- 6^a. -

Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por a composição farmacéutica não ser pressurizada.

- 7^a. -

Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por o ingrediente activo estar misturado com um veículo farmacéuticamente aceitável.

- 8^a. -

Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo facto de pelo menos 95% em peso das partículas do ingrediente activo possuírem um diâmetro médio de massa compreendido entre 0,1 e 10 micra.

- 9^a. -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar a composição farmacéutica sob a forma de uma solução ou suspensão aquosa para utilização com um dispositivo nebulizador.

- 10^a. -

Processo para a preparação de um anti-fúngico de azol pulverulento finamente dividido com um diâmetro médio de massa compreendido entre 0,1 e 10 micra caracterizado por se reduzir o tamanho do anti-fúngico de azol a partir de um tamanho maior.

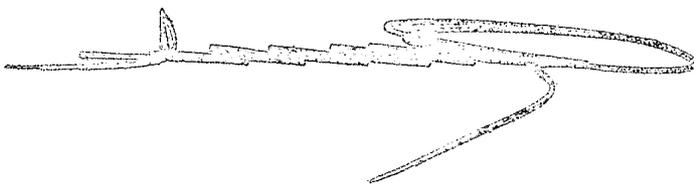
- 11ª. -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 10, caracterizado por o anti-fúngico de azol ser seleccionado entre clotrimazol, nitrato de econazol, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, nitrato de miconazol e saperconazol.

A requerente reivindica a prioridade do pedido britânico apresentado em 12 de Abril de 1989, sob o No. 89/02250.

Lisboa, 11 de Abril de 1990
O AGENTE OFFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL





R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES ANTI-FÚNGICAS
SOB A FORMA DE AEROSSOIS CONTENDO AZOIS"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de uma composição farmacêutica compreendendo, como ingrediente activo, um anti-fúngico de azol numa forma adequada para administração por inalação, que compreende incorporar-se o ingrediente activo numa proporção entre 0,1 e 50% em peso em combinação com excipientes, embalando-se num recipiente adequado.