

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 100150

REQUERENTE: *FISONS AG, SUIÇA, COM SEDE EM ALTE STEINHAUSERSTRASSE
35, POSTFACH 5047, CH-6330 CHAM, SUIÇA*

EPÍGRAFE: " *FORMULAÇÕES QUE CONTÊM ESTERÓIDES* "

INVENTORES: *DR. JOY ELAINE SAUNDERS, RESIDENTE NA INGLATERRA*

**Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.**

GRÃ-BRETANHA - 23 DE FEVEREIRO DE 1991, SOB O NÚMERO 91/03824.0

Descrição referente à patente de invenção de
FISONS AG, suíça, industrial e comercial, com
sede em Alte Steinhäuserstrasse 35, Postfach
5047, CH-6330 Cham, Suíça, (inventor: Dr.
Joy Elaine Saunders, residente na Inglaterra)
para " FORMULAÇÕES QUE CONTÊM ESTERÓIDES ".

D E S C R I Ç Ã O

A presente invenção refere-se a formulações farmacêuticas novas, em particular a formulações de suspensões aquosas que contêm tipredano.

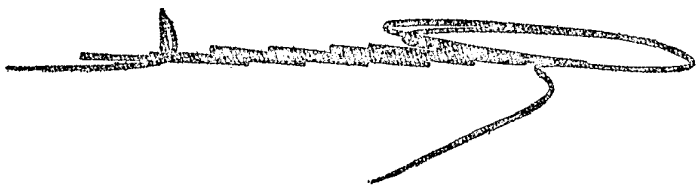
A Patente Norte Americana nº 4.361.559 descreve um grande número de 3-cetoandrostenos que são descritos como possuindo actividade anti-inflamatória adequada, incluindo a actividade adequada no tratamento tópico da alergia e asma. Esta patente descreve também especificamente (11 β , 17 α)-17-(etil-tio)-9 α -fluoro-11 β -hidróxi-17-(metil-tio)-androsta-1,4-dieno-ona, que é conhecida pelo nome genérico INN tipredano.

Verificou-se agora que o tipredano possui actividade anti-inflamatória adequada quando administrado no nariz.

O veículo mais favorável para a administração dum fármaco pelo nariz é a água porque é precisamente o que produz a máxima bio-disponibilidade. No entanto, o tipredano possui uma solubilidade na água inferior a 0,002mg/ /ml à temperatura ambiente. Embora seja possível aumentar a solubilidade em água pela utilização de agentes co-solventes ou solubilizantes esses co-solventes e agentes provocam, frequentemente, ardor nasal e/ou interação com o ingrediente activo. As tentativas para aumentar a solubilidade aquosa do tipredano utilizando derivados da β - ciclodextrina foram também mal sucedidas.

O tipredano possui uma solubilidade em óleo relativamente pobre o que impede a preparação de formulações de emulsões satisfatórias.

Em geral, as formulações em pó de fármacos não solúveis na água para aplicação no nariz não são aconselháveis, uma vez que o fármaco é apli-



cado no nariz numa forma que provavelmente não está prontamente biodisponível

As formulações em pó accionadas pelos propulsores não são aconselháveis para o tipredano, uma vez que as formulações accionadas por CFC são ambientalmente insatisfatórias e os propulsores HFC são difíceis de formular.

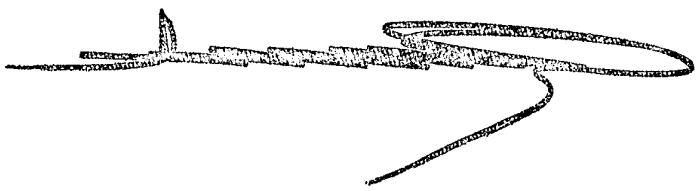
Verificou-se agora, com surpresa, que é possível formular o tipredano como uma suspensão aquosa e controlar os estados de inflamação nasal.

De acordo com esta invenção proporciona-se uma formulação em suspensão aquosa contendo, como ingrediente activo, o tipredano.

A formulação de acordo com esta invenção é vantajosa porque é mais eficaz, possui um efeito mais prolongado, produz poucos efeitos secundários ou efeitos menos graves ou possui outras propriedades vantajosas quando comparada com formulações semelhantes de outros compostos ou com outras formulações conhecidas do ingrediente activo. Em adicção, a estabilidade do ingrediente activo pode ser aumentada na formulação desta invenção o que é de notar tendo em vista a tendência conhecida do ingrediente activo para se oxidar.

O ingrediente activo está, de preferência, presente na formulação numa concentração compreendida entre 0,005% e 1,5% p/p, mais preferivelmente, compreendida entre 0,01 e 1,0% e, especialmente, entre 0,2% e 0,4% p/p.

A formulação pode geralmente conter um agente tensioactivo. Embora os agentes tensioactivos iónicos tais como lauril-sulfato de sódio possam ser utilizados, são preferidos os agentes tensioactivos que sejam um agente tensioactivo não iónico. Os agentes tensioactivos não iónicos que se podem mencionar incluem ésteres de glicol e glicerol, acetoglicéridos, ésteres de macrogol, ésteres de macrogol e ésteres de sorbitano. Verificou-se que os copolímeros de bloco do polioxietilenopolioxipropileno conhecidos como poloxameros da fórmula geral $HO(C_2H_4O)_a(C_3H_6O)_b(C_2H_4O)_aH$ em que a varia entre 2 e 130 e b entre 15 e 67, produzem formulações particularmente estáveis.



São preferidos os poloxameros com um peso molecular médio compreendido entre 4000 e 20 000, mais particularmente compreendido entre 6000 e 15 000. Um poloxamero particularmente preferido que pode ser mencionado é conhecido como poloxamero 188 (poloxalkol) em que o valor médio de a na fórmula geral é 75 e o valor médio de b é 30. Este possui um peso molecular de 8350 aproximadamente.

A concentração do agente tensioactivo na formulação pode depender inter alia do agente tensioactivo particular utilizado, mas pode estar, em geral, compreendida entre 0,05% e 10% p/p, mais preferivelmente compreendida entre 0,05% e 5% p/p, especialmente compreendida entre 0,05% e 0,5% p/p. Verificou-se que a utilização dessas concentrações baixas de agente tensioactivo, por exemplo 0,1% p/p aproximadamente, conduz a formulações particularmente estáveis que apresentam resistência melhorada à oxidação.

A formulação pode, se desejado, conter uma proporção eficaz dum conservante farmacêuticamente aceitável ou agente de esterilização. Os conservantes adequados incluem compostos de amónia quaternária farmacêuticamente aceitáveis. Os conservantes preferidos entre os compostos de amónia quaternária são os cloretos de alquil-benzil-dimetil-amónia e suas misturas, por exemplo os que são genericamente conhecidos como " cloreto de benzalcônio ".

Os conservantes podem ser utilizados a uma concentração compreendida entre 0,005% e 0,10% aproximadamente, de preferência entre 0,005% e 0,05%, por exemplo, 0,01% p/p aproximadamente.

A formulação pode também conter, geralmente um agente de modificação da viscosidade tixotrópico pseudo plástico. Os agentes de modificação da viscosidade tixotrópicos adequados que podem ser utilizados incluem polímeros de carbóxi-vinilo, alginatos, celulose e seus derivados, por exemplo hidróxipropilmetilcelulose e celulose dispersível que é uma co-mistura de celulose microcristalina e carboximetilcelulose de sódio vendida comercialmente como Avicel RC-591.

Se presente, o agente de modificação da viscosidade tixotrópico pode estar numa concentração para a qual a viscosidade resultante da formulação é adequada para a utilização pretendida. A viscosidade da formula-



ção pode variar entre limites bastante largos (normalmente compreendidos entre 0,5 e 5,0% p/p) mas, em geral, pode ser relativamente baixa para velocidades de corte elevadas (permitindo a administração, por exemplo, como uma aspersão a partir duma bomba nasal convencional) e relativamente elevada para velocidades de corte baixas.

São preferidas as formulações de acordo com esta invenção por serem isotónicas com a mucosa nasal. As formulações podem assim conter um agente de ajustamento da tonicidade, por exemplo gliceral, a uma concentração compreendida entre 0,1% a 2,0% aproximadamente, mais preferível entre 0,5% e 1,0% p/p.

As formulações podem conter adicionalmente excipientes, por exemplo, electrólitos. Um electrólito particular preferido é o cloreto de sódio. O cloreto de sódio é adequado como um agente floculante e pode também alterar a tonicidade da formulação.

Em geral, a proporção e concentração total dos excipientes pode variar dentro de gamas razoavelmente largas, desde que a solução resultante seja estável e não irritante quando aplicada aos tecidos nasais.

Como um aspecto particularmente preferido desta invenção proporciona-se uma solução aquosa constituída por:

- a) 0,1 a 1,25% p/p de tipredano como ingrediente activo,
- b) 0,05% a 10% p/p de um agente tensioactivo não iónico,
- c) 0,5 a 5% p/p de um agente de modificação da viscosidade, e
- d) 0,1 a 2,0% p/p de um agente de ajustamento da tonicidade.

A Formulação desta invenção pode ser produzida, por exemplo, por dispersão do ingrediente activo, utilizando o agente tensioactivo como agente de humedecimento e dispersando ou dissolvendo o agente de modificação da viscosidade tixotrópico (se incluído) e outros excipientes (se incluídos)



em água destilada na altura, adicionando a esta solução uma solução aquosa de conservante (se incluído), ajustando a solução para o volume desejado com água destilada, e agitação. A formulação produz-se, de preferência, sob condições assépticas.

De acordo com outro aspecto desta invenção, proporciona-se um método de tratamento dos estados do nariz, nos quais as reacções alérgicas ou imunes desempenham uma parte da contribuição, método esse que inclui a administração de uma formulação de acordo com esta invenção a um doente que sofra ou seja susceptível a esse estado.

A dosagem administrada pode, naturalmente, variar com a condição a ser tratada e com a sua gravidade. No entanto, em geral, uma dosagem de 400 g aproximadamente é indicada. A dose pode ser administrada até quatro vezes a cada narina em cada sessão de dosagem e de 1 a 4 vezes ao dia. É preferida a administração da formulação uma ou duas vezes por dia.

As condições do nariz que podem ser tratadas pelo método desta invenção incluem rinites sazonais, por exemplo, febre dos fenos; rinites pereniais; polípos nasais e manifestações alérgicas rinofaríngeas.

Esta invenção é ilustrada mas não limitada pelo exemplo que se segue.

EXEMPLO

INGREDIENTES

Ingrediente activo	0.308 p/p
(equivalente a 400 g por actuação)	
Poloxamero 188	0.100
Cloreto de sódio Ph.Ew/USP	0.584
Glicerol	1.000
Cloreto de benzalcónio ¹	0.010
Avicel RC-591	2.000
Água purificada Ph.Ew/BP/USP até	100.00
¹ adicionado como solução a 50% p/v	



Verificou-se que a solução era química e fisicamente estável quando se utilizava um veículo idêntico contendo tipredano nas concentrações seguintes:

0.0096% p/p (equivalente a 12.5 g por actuação)
0.0192% p/p (equivalente a 25 g por actuação)
0.0385% p/p (equivalente a 50 g por actuação)
0.0770% p/p (equivalente a 100 g por actuação)
0.1540% p/p (equivalente a 200 g por actuação)
0.692% p/p (equivalente a 800 g por actuação)
1.231% p/p (equivalente a 1600 g por actuação)

PROCESSO DE FABRICO

Dispersa-se o tipredano numa solução aquosa de poloxamer 188, glicol, cloreto de sódio e cloreto de benzalcônio. Adiciona-se isto a uma dispersão de celulose microcristalina co-misturada em água e mistura-se até à homogeneização. Ajusta-se o peso da suspensão com adição de mais água antes de se encherem as garrafas.

O tipredano é, de preferência, um material micronizado, com uma dimensão média de partículas de 5 m e possuindo mais do que 20% em peso de tipredano uma dimensão de partículas maior do que 10 m.

Se necessário, pode ajustar-se o PH da solução aquosa por adição de ácido ou base como adequado, para obter um PH compreendido entre 4,5 e 7,5.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

- 1ª -

Formulação em suspensão aquosa caracterizada por conter tipredano como ingrediente activo.

- 2ª -

Formulação de acordo com a reivindicação 1 caracterizada por conter um agente tenso-activo.



- 3ª -

Formulação de acordo com a reivindicação 2 caracterizada por o agente tenso-activo ser de tipo não iónico.

- 4ª -

Formulação de acordo com as reivindicações 2 ou 3, caracterizada por o agente tenso-activo ser um poloxamero.

- 5ª -

Formulação de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizada por conter um conservante farmacêuticamente aceitável.

- 6ª -

Formulação de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizada por conter um agente tixotrópico modificador da viscosidade.

- 7ª -

Formulação de acordo com a reivindicação 6 caracterizada por o agente modificador da viscosidade ser celulose ou um seu derivado.

- 8ª -

Formulação de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizada por ser isotónica com a mucosa nasal.

- 9ª -

Formulação em suspensão aquosa caracterizada por conter:

- a) entre 0.1 e 1.25% p/p de tipredano como ingrediente activo.*
- b) entre 0.05 e 10% p/p de um agente tenso-activo de tipo não iónico.*
- c) entre 0,5 e 5% p/p de um agente tixotrópico modificador da viscosidade, e*
- d) entre 0.1 e 2.0% p/p de um agente para ajustar a tonicidade.*

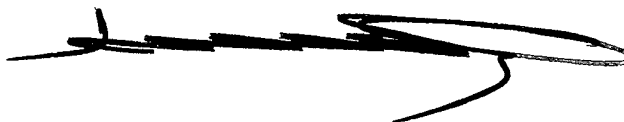
- 10ª -

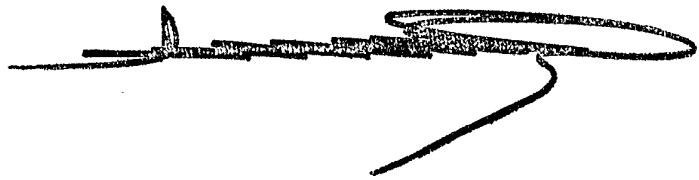
Utilização de tipredano para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças do nariz nos casos em que há uma contribuição parcial de reacções alérgicas ou imunológicas.

- 7 -

A requerente reivindica a prioridade do pedido Inglês apresentado em 23 de Fevereiro de 1991 sob o número de série 91/03824.0.

Lisboa, 21 de Fevereiro de 1992
O AGENTE GERAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and strokes, positioned below the typed text.



R E S U M O

FORMULAÇÕES QUE CONTÊM ESTERÓIDES

A invenção refere-se a uma formulação em suspensão aquosa contendo tipredano como ingrediente activo.

A formulação é útil para o tratamento do nariz em casos em que há uma contribuição parcial de reacções alérgicas ou imunológicas.