

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

(21) **PI0609700-6 A2**

(22) Data de Depósito: 23/03/2006

(43) Data da Publicação: 20/04/2010
(RPI 2050)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 9/16 (2010.01)

A61K 9/51 (2010.01)

A61K 31/00 (2010.01)

(54) Título: **FORMULAÇÕES DE CORTICOSTERÓIDE
NANOPARTICULADO E ANTIHISTAMINA**

(30) Prioridade Unionista: 23/03/2005 US 60/664,359

(73) Titular(es): ELAN PHARMA INTERNATIONAL LTD.

(72) Inventor(es): CHRISTIAN F. WERTZ, GARY LIVERSIDGE, H.
WILLIAM BOSCH, SCOTT JENKINS

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006010535 de 23/03/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/102494 de 28/09/2006

(57) Resumo: FORMULAÇÕES DE CORTICOSTERÓIDE
NANOPARTICULADO E ANTIHISTAMINA. Composições
compreendendo um corticosteróide nanoparticulado e uma anti-
histamina são descritas. As composições são úteis na profilaxia e
tratamento crônico de asma em pacientes adultos e pediátricos, e para
o alívio de conjuntivite alérgica, sintomas de rinite alérgica sazonal em
pacientes adultos e pediátricos. A combinação de uma anti-histamina
com um corticosteróide nanoparticulado em uma formulação única
resulta em eficiência aperfeiçoada.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"FORMULAÇÕES DE CORTICOSTERÓIDE NANOPARTICULADO E ANTIHISTAMINA".**

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se a composições compreendendo pelo menos uma anti-histamina, e pelo menos um corticosteróide nanoparticulado, métodos de produção de tais composições, e métodos de uso de tais composições. As composições são úteis na profilaxia e tratamento crônico de asma em adultos e pacientes pediátricos, e para o alívio de sintomas de conjuntivite alérgica e rinite alérgica sazonal em adultos e pacientes pediátricos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A. Antecedentes Relacionados a Anti-histamina

15 As anti-histaminas têm se mostrado eficientes no tratamento dos sintomas de rinite alérgica sazonal, e no tratamento de coceira do olho associada com conjuntivite alérgica. Exemplos de anti-histaminas incluem, mas não estão limitados a, cloridrato de azelastina (OPTIVAR®), maleato de clorfeniramina (CHLOR-TRIMETON®, PIRITON®). Maleato de bronfeniramina, loratadina (CLARITIN®, ALAVERT®), astemizol (HISMANAL®), diclofenac 20 (VOLTAREN®, CATAFLAM®), terfenadina (SELDANE®), e seus sais, pró-fármacos e ésteres e combinações destes. Outro exemplo inclui Allent® (contendo Maleato de Bronfeniramina e cloridrato de Pseudoefedrina), An-dehist® Syrup (contendo Maleato de Bronfeniramina e cloridrato de Pseudoefedrina), Bromadrina PD® (contendo maleato de Bronfeniramina e Cloridrato de Pseudoefedrina), Bromadrina® (contendo Maleato de Bronfeniramina e Cloridrato de Pseudoefedrina), Bromfed® (contendo Maleato de Bronfeniramina e Cloridrato de Pseudoefedrina), Bromfed-PD® (contendo Maleato de Bronfeniramina e Cloridrato de Pseudoefedrina), Bromfenex® (contendo Maleato de Bronfeniramina e Cloridrato de Pseudoefedrina), 25 Bromfenex® PD (contendo Maleato de Bronfeniramina e Cloridrato de Pseudoefedrina), Bronfeniramina-PSE® (contendo Maleato de Bronfeniramina e Cloridrato de Pseudoefedrina), Dallergy®-JR (contendo Maleato de Bronfeni-

ramina e Cloridrato de Pseudoefedrina), Dexaphen® SA (contendo Maleato de Dexbronfeniramina e Sulfato de Pseudoefedrina), Dimetapp® Cold & Fever (contendo Maleato de Bronfeniramina, Acetaminophen, e Cloridrato de Pseudoefedrina), Dimetapp® Elixir (contendo Maleato de Bronfeniramina e Cloridrato de Pseudoefedrina), Drixoral® Allergy/Sinus (contendo Maleato de Dexbronfeniramina, Acetaminophen, e Sulfato de Pseudoefedrina), Drixoral® Cold & Allergy (contendo Maleato de Dexbronfeniramina e Sulfato de Pseudoefedrina), Drixoral® Cold & Flu (contendo Maleato de Dexbronfeniramina, Acetaminophen, e Sulfato de Pseudoefedrina), Lodrane® (contendo Maleato de Bronfeniramina e Cloridrato de Pseudoefedrina), Lodrane® LD (contendo Maleato de Bronfeniramina e Cloridrato de Pseudoefedrina), Respahist® (contendo Maleato de Bronfeniramina e Cloridrato de Pseudoefedrina), Rondedec® Syrup (contendo Maleato de Bronfeniramina e Cloridrato de Pseudoefedrina), Ultrabrom® (contendo Maleato de Bronfeniramina e Cloridrato de Pseudoefedrina), e Ultrabrom® PD (contendo Maleato de Bronfeniramina e Cloridrato de Pseudoefedrina).

Nas reações alérgicas, um alérgeno interage com e se liga em cruzamento à superfície dos anticorpos IgE na haste e basófilos. Uma vez que o complexo de anticorpo-antígeno de célula haste é formado, uma série complexa de eventos ocorre, que eventualmente conduz a desgranulação da célula, e à liberação de histamina (e outros mediadores químicos) a partir da célula haste e basófilo. Uma vez liberada, a histamina pode reagir com os tecidos locais ou espalhados através de receptores de histamina.

A histamina, que age nos receptores H₁, produz prurite, vasodilatação, hipotensão, rubor, dor de cabeça, taquicardia, broncoconstrição, aumento de permeabilidade vascular, dores potenciadas, e mais. As anti-histaminas-H₁ são clinicamente usadas no tratamento de condições alérgicas mediadas por histamina. Estas indicações podem incluir rinite alérgica, conjuntivite alérgica, condições dermatológicas alérgicas (dermatite de contato), urticária, angiodema, prurite (dermatite atópica, mordidas de inseto), ou reações anafilactóides-suplemento somente, náusea e vômito (anti-histaminas-H₁ de primeira geração), e seleção (anti-histaminas-H₁ de primei-

ra geração). As anti-histaminas podem ser administradas topicamente (através da pele, nariz ou olhos), ou sistemicamente, baseado na natureza da condição alérgica.

Reações de fármaco adversas são mais comumente associadas com as anti-histaminas-H₁ de primeira geração. Isto é devido a sua falta relativa de seletividade para o receptor-H₁. O efeito adverso mais comum é sedação – este "efeito colateral" sendo utilizado em muitas das preparações de auxílio do sono (OTC). Outros efeitos adversos comuns nas anti-histaminas-H₁ de primeira geração incluem vertigem, zumbido no ouvido, visão obscura, euforia, descoordenação, ansiedade, insônia, tremor, náusea e vômito, constipação, diarreia, secura da boca, e tosse seca. Efeitos adversos infreqüentes incluem retenção urinária, palpitações, hipotensão, dor de cabeça, alucinação e psicose.

As anti-histaminas de primeira geração incluem piperoxam, etilenodiaminas (mepiramina (pirilamina), antazolina)), etanolaminas (difendramina, carbinoxamina, doxilamina, clemastina, e dimenhidrinato), alquilaminas (feniramina, clorenamina (clorfeniramina), dexclorfenamina, bronfeniramina e triprolidina), piperazinas (ciclizina, hidroxizina e meclizina), e tricíclicos ((prometazina, alimemazina (trimeprazina), cicloheptadina, e azatradina).

As anti-histaminas-H₁ de segunda geração mais novas são mais seletivas para receptores de histamina-H₁ periférica e, conseqüentemente, têm um perfil de tolerabilidade aperfeiçoada, comparado aos agentes de primeira geração. Os efeitos colaterais mais comuns notados para os agentes de segunda geração incluem sonolência, fadiga, dor de cabeça, náusea e secura da boca. As anti-histaminas de segunda geração incluem fármacos sistêmicos (acrivastina, astemizol, citrizina, poratadina, mizolastina, e terfenadina), fármacos tópicos (azelastina, levocabastina, e olopatidina).

As anti-histaminas de terceira geração são o enantiômero ativo (levocetirizina, desloratadina) ou derivados de metabólito (fexodenadina) de fármacos de segunda geração pretendidos para terem eficiência aumentada com poucas reações de fármaco adversas. Por exemplo, fexofenadina é as-

sociada com um risco diminuído de arritmia cardíaca conforme comparada a terfenadina. Contudo, existe pouca evidência para qualquer vantagem de levocetirizina ou desloratadina, comparada a cetirizina ou loratadina, respectivamente. Tais anti-histaminas incluem levocetirizina, desloratadin, e fexofenadina.

Outros inibidores de histamina incluem cromoglicato (cromolin) e nedocromil, antagonistas de recetor- H_2 (cimetidina e famotidina), e antagonistas de receptor H_3 e H_4 (tioperamida, clobenpropit, impromidina).

B. Antecedentes Relacionados a Corticosteróides

Os corticosteróides têm se mostrado serem efetivos para a manutenção de tratamento de asma como terapia profilática, para o controle dos sintomas nasais de rinite alérgica e não-alérgica sazonal e perene em adultos e pacientes pediátricos, e para o alívio dos sinais e sintomas de conjuntivite alérgica sazonal.

1. Corticosteróides Geralmente

Os corticosteróides são fármacos proximamente relacionados a cortisol, um hormônio que é naturalmente produzido na córtex adrenal (a camada externa da glândula adrenal). Os fármacos corticosteróides incluem betametasona (Celestone®), budesonida (Entocort® EC), cortisona (Cortone®), dexametasona (Decadron®), hidrocortisona (Cortef®), metilprednisol (Medrol®), prednisolona (Prelone®), prednisona (Cortan®, Deltasone®, Liquid Pred®, Meticorten®, Orasone®, Panasol-S®, Prednicen-M® e Srapred®), e triamcinolone (Kenacort®, Kenalog®).

Os corticosteróides agem no sistema imune pelo bloqueio da produção de substâncias que disparam ações alérgicas e inflamatórias, tais como prostaglandinas. Contudo, elas também impedem a função das células sangüíneas brancas que destroem corpos estranhos e ajudam a manter a funcionalidade do sistema imune corretamente. A interferência com função de célula sangüínea branca produz um efeito colateral de susceptibilidade aumentada a infecção.

Os corticosteróides são amplamente usados para muitas condições. Os corticosteróides são versáteis em seu modo de aplicação. Eles po-

dem ser dados oralmente, injetados na veia ou músculo, aplicados localmente à pele, ou injetados diretamente nas juntas inflamadas. Os fármacos de corticosteróides podem também serem usados como ingredientes contidos em inaladores para tratar asma ou doença bronquial, e em gotas nasais e sprays para tratar vários problemas nasais. Os corticosteróides podem ser usados em conjunto com outros fármacos, e são prescritos para uso de curto e longo prazo.

O efeito potente de corticosteróides pode resultar em sérios efeitos colaterais que imitam doença de Cushing, uma má função das glândulas adrenais resultando em uma superprodução de cortisol. A lista de efeitos colaterais potenciais é longa, e inclui apetite diminuído e ganho de peso; depósitos de gordura no tórax, face, dorso superior, e estômago; água e retenção de sal, conduzindo a inchaço e edema; pressão sangüínea alta, diabetes; marcas negra e azul; cura lenta de ferimentos; osteoporose, cataratas; acne; enfraquecimento muscular; afinamento da pele; susceptibilidade aumentada à infecção; úlceras estomacais; transpiração aumentada, oscilações do humor; problemas psicológicos, tais como depressão; e supressão adrenal e crise. Os efeitos colaterais podem ser minimizados pela manutenção da dose mais baixa possível.

20 2. Corticosteróides de Inalação

Os corticosteróides de inalação são medicamentos similares à cortisona. Eles são usados para ajudar a impedir os sintomas de asma. Quando usados regularmente todo dia, os corticosteróides de inalação diminuem o número e severidade de ataques de asma. Contudo, eles não aliviarão um ataque de asma que já tenha se iniciado.

Os corticosteróides de inalação operam para prevenir certas células nos pulmões e passagens de respiração de liberarem substâncias que causam sintomas de asma. Este medicamento pode ser usado com outros medicamentos de asma, tais como broncodilatadores (medicamentos que abrem as passagens de respiração estreitadas), ou outros corticosteróides tomados pela boca. Exemplos de corticosteróides de inalação atualmente comercialmente disponíveis incluem beclotasona (aerossol, cápsulas para

inalação, e pó para inalação); dipropionato de beclometasona HFA (aerossol); budesonida (pó para inalação e suspensão para inalação); flunisolida (aerossol); e triamcinolona (aerossol).

C. Antecedentes Relacionados a Composições de Agente Ativo Nanoparticuladas

5 As composições de agente ativo nanoparticuladas, primeiro descritas na Patente dos Estados Unidos Nº 5.145.684 ('a patente 684'), compreende partículas de um agente terapêutico ou de diagnose pobremente solúveis, tendo adsorvido em ou associado com a superfície deste um estabilizador de superfície não-reticulado. Métodos de produção de composições nanoparticuladas são descritos, por exemplo, nas Patentes dos Estados Unidos Nºs 5.518.187 e 5.862.999, ambas para "Método de Moagem de Substâncias Farmacêuticas", Patente dos Estados Unidos Nº 5.718.388, para "Método Contínuo de Moagem de Substâncias Farmacêuticas", e Patente 10 dos Estados Unidos Nº 5.510.118 para "Processo de Preparação de Composições Farmacêuticas Contendo Nanopartículas". 15

Composições de agente ativo nanoparticuladas são também descritas, por exemplo, na Patente dos Estados Unidos Nº 5.298.262 para "Uso de Modificadores de Ponto de Nuvem Iônicos para Impedir Agregação 20 de Partícula Durante Esterilização"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.302.401 para "Métodos para Reduzir Crescimento de Tamanho de Partícula Durante Liofilização"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.318.767 para "Composições de Contraste de Raios X Úteis em Imagem Medida"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.326.552 para "Nova Formulação Para Agentes de 25 Contraste de Reunião de Sangue de Raios X Usando Tensoativos Não-Iônicos de Alto Peso Molecular"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.328.404 para "Método de Imagem de raios X Usando Propanodiodatos Aromáticos Iodinados"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.336.507 para "Uso de Fosfolípidos Carregados para Reduzir Agregação de Nanopartícula"; Patente dos 30 Estados Unidos Nº 5.340.564 para "Formulação Compreendendo Olin 10-G para Impedir Agregação de Partícula e Aumento de Estabilidade"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.346.702 para "Uso de Modificadores de Ponto de

Nuvem Não-Iônicos para Minimizar Agregação de Nanoparticulado Durante Esterilização"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.349.957 para "Preparação e Propriedades Magnéticas de Todas as Partículas Magnéticas-Dextran Pequenas"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.352.459 para "Uso de Modificadores de Superfície Purificados para Impedir Agregação de Partícula Durante Esterilização", Patentes dos Estados Unidos Nºs 5.399.363 e 5.494.683, ambas para "Nanopartículas AntiCâncer Modificadas de Superfície"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.401.492 para "Partículas de Manganês Não-Magnéticas Insolúveis em Água como Agentes Intensificadores de Ressonância", Patente dos Estados Unidos Nº 5.429.824 para "Uso de Tyloxapol como um Estabilizador Nanoparticulado", Patente dos Estados Unidos Nº 5.447.710 para "Método para Produção de Agentes de Contraste de Reunião de Sangue de Raios X Usando Tensoativos Não-Iônicos de Alto Peso Molecular", Patente dos Estados Unidos Nº 5.466.440 para "Formulações de Agentes de Contraste de Raios X de Diagnóstico Gastrointestinal Oral em Combinação com Argilas Farmaceuticamente Aceitáveis"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.470.583 para "Método de Preparação de Composições de Nanopartícula Contendo Fosfolipídios Carregados para Reduzir Agregação"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.472.683 para "Anidridos Carbâmicos Misturados de Diagnóstico Nanoparticulados como Agentes de Contraste de Raios X para Reunião de Sangue e Imagem de Sistema Linfático", Patente dos Estados Unidos Nº 5.500.204 para "Dímeros de Diagnóstico Nanoparticulados como Agentes de Contraste de Raios X para Reunião de Sangue e Imagem de Sistema Linfático", Patente dos Estados Unidos Nº 5.518.738 para "Formulações NSAID Nanoparticuladas", Patente dos Estados Unidos Nº 5.521.218 para "Derivados de Iododipamida Nanoparticulados para Uso como Agentes de Contraste de Raios X"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.525.328 para "Agentes de Contraste de Raios X de Diatrizóxi Éster de Diagnóstico Nanoparticulados para Reunião de Sangue e Imagem de Sistema Linfático"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.543.133 para "Processo de Preparação de Composições de Contraste de Raios X Contendo Nanopartículas"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.552.160 para "Nanopartículas NSAID

- Modificadas de Superfície"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.560.931 para "Formulações de Compostos como Dispersões Nanoparticuladas em Óleos Digeríveis ou Ácidos Graxos"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.565.188 para "Copolímeros de Bloco de Polialquileno como Modificadores de Superfície para Nanopartículas"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.569.448 para "Tensoativo de Copolímero de Bloco Não-lônico Sulfatado como Revestimentos de Estabilizador para Composições de Nanopartícula"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.571.536 para "Formulações de Compostos como Dispersões Nanoparticuladas em Óleos Digeríveis ou Ácidos Graxos"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.573.749 para "Anidridos Carboxílicos Misturados de Diagnóstico Nanoparticulados como Agentes de Contraste de Raios X para Reunião de sangue e Imagem de Sistema Linfático"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.573.750 para "Agentes de Contraste de Raios X de Imagem de Diagnóstico"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.573.783 para "Matrizes de Filme Nanoparticuladas Re-dispersíveis com Coberturas Superiores Protetoras"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.580.579 para "Adesão de Local Específico Dentro do Trato GI Usando Nanopartículas Estabilizadas por Polímeros (Óxido de Etileno) Poli linear de Alto Peso Molecular"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.585.108 para "Formulações de Agentes Terapêuticos Gastrointestinal Oral em Combinação com Argilas Farmaceuticamente Aceitáveis"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.587.143 para "Tensoativos de Copolímeros de Bloco de Óxido de Butileno-Óxido de Etileno como Revestimentos de Estabilizador para Composições Nanoparticuladas"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.591.456 para "Naproxen Moído com Hidroxipropil Celulose como Estabilizador de Dispersão"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.593.657 para "Novas Formulações de Sal de Bário Estabilizadas por Estabilizadores Não-lônicos e Aniônicos"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.622.938 para "Tensoativos Baseados em Açúcar para Nanocristais"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.628.981 para "Formulações Aperfeiçoadas de Agentes de Contraste de Raios X de Diagnóstico Gastrointestinal Oral e Agentes Terapêuticos Gastrointestinal Oral"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.643.552 para "Anidridos Carbônicos Misturados de Diagnóstico Nanoparti-

- culados como Agentes de Contraste de Raios X para Reunião de Sangue e Imagem de Sistema Linfático"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.718.388 para "Método Contínuo de Moagem de Substâncias Farmacêuticas"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.718.919 para "Nanopartículas Contendo R(-)
- 5)Enantiômero de Ibuprofen"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.747.001 para "Aerossol Contendo Dispersões de Nanopartícula Beclometasona"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.834.025 para "Redução de Formulação de Nanoparticulado Administrada Intravenosamente Induzida de Reações Fisiológicas Adversas"; Patente dos Estados Unidos Nº 6.045.829 para "Formulação
- 10 Nanocristalina de Inibidores de Protease de Vírus de Imunodeficiência Humana (HIV) Usando Estabilizadores de Superfície Celulósicos"; Patente dos Estados Unidos Nº 6.068.858 para "Métodos de Produção de Formulações Nanocristalinas de Inibidores de Protease de Vírus de Imunodeficiência Humana (HIV) Usando Estabilizadores de Superfície Celulósicos"; Patente dos
- 15 Estados Unidos Nº 6.153.225 para "Formulações Injetáveis de Naproxen Nanoparticulado"; Patente dos Estados Unidos Nº 6.165.506 para "Nova Forma de Dose Sólida de Naproxen Nanoparticulado"; Patente dos Estados Unidos Nº 6.221.400 para "Métodos de Tratamento de Mamíferos Usando Formulações Nanocristalinas de Inibidores de Protease de Vírus de Imuno-
- 20 deficiência Humana (HIV)"; Patente dos Estados Unidos Nº 6.264.922 para "Aerossóis Nebulizados Contendo Dispersões de Nanopartícula"; Patente dos Estados Unidos Nº 6.267.989 para "Métodos para Impedir Crescimento de Cristal e Agregação de Partícula em Composições de Nanopartícula"; Patente dos Estados Unidos Nº 6.270.806 para "Uso de Lipídios Derivados
- 25 de PEG como Estabilizadores de Superfície para Composições Nanoparticuladas"; Patente dos Estados Unidos Nº 6.316.029 para "Forma de Dosagem Oral Sólida de Desintegração Rápida"; Patente dos Estados Unidos Nº 6.375.986 para "Composições Nanoparticuladas de Dose Sólida Compreendendo uma Combinação Sinérgica de um Estabilizador de Superfície Polimérico e Dioctil Sódio Sulfosuccinato; Patente dos Estados Unidos Nº
- 30 6.428.814 para "Composições Nanoparticuladas Bioadesivas Tendo Estabilizadores Superficiais Catiônicos; Patente dos Estados Unidos Nº 6.431.478

para "Moinho de Pequena Escala"; Patente dos Estados Unidos Nº 6.432.381 para "Métodos para Objetivação de Distribuição de Fármaco para o Trato Gastrointestinal Superior e/ou Inferior"; Patente dos Estados Unidos Nº 6.582.285 para "Aparelho para Moagem Úmida Sanitária"; e Patente dos Estados Unidos Nº 6.592.903 para "Dispersões Nanoparticuladas Compreendendo uma Combinação Sinérgica de Um Estabilizador de Superfície Polimérico e Dioctil Sódio Sulfossuccinato"; Patente dos Estados Unidos Nº 6.656.504 para "Composições Nanoparticuladas Compreendendo Ciclosporina Amorfa"; Patente dos Estados Unidos Nº 6.742.734 para "Sistema e Método para Moagem de Materiais"; Patente dos Estados Unidos Nº 6.745.962 para "Moinho de Pequena Escala e Método para o Mesmo"; Patente dos Estados Unidos Nº 6.811.767 para "Aerossóis de Gotículas Líquidas de Fármacos Nanoparticulados"; Patente dos Estados Unidos Nº 6.908.626 para "Composições Tendo uma Combinação de Liberação Imediata e Características de Liberação Controlada"; Patente dos Estados Unidos Nº 6.969.529 para "Composições Nanoparticuladas Compreendendo Copolímeros de Vinil Pirrolidona e Acetato de Vinila como Estabilizadores de Superfície"; Patente dos Estados Unidos Nº 6.976.647 para "Sistema e Método para Moagem de Materiais"; e Patente dos Estados Unidos Nº 6.991.191 para "Método de Uso de um Moinho de Escala Pequena"; todos dos quais sendo aqui incorporados por referência. Em adição, o Pedido de Patente dos Estados Unidos Nº 20020012675 A1, publicado em 31 de janeiro de 2002, para "Composições Nanoparticuladas de Liberação Controlada", descreve composições nanoparticuladas, e é especificamente incorporado por referência. Nenhuma destas referências descreve composições de corticosteróide nanoparticulado em combinação com pelo menos uma anti-histamina.

Composições de Partícula Pequena Amorfa são descritas, por exemplo, na Patente dos Estados Unidos Nº 4.783.484 para "Composição Particulada e Uso Desta como Agente Antimicrobial"; Patente dos Estados Unidos Nº 4.826.689 para "Método para Produção de Partículas Uniformemente Dimensionadas A Partir de Compostos Orgânicos Insolúveis em Água"; Patente dos Estados Unidos Nº 4.997.454 para "Método para Produ-

ção de Partículas Uniformemente Dimensionadas a Partir de Compostos Insolúveis"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.741.522 para "Partículas Porosas Não-Agregadas Ultra pequenas de Tamanho Uniforme para Aprisionamento de Bolhas de Gás e Métodos"; e Patente dos Estados Unidos Nº 5.776.496 para "Partículas Porosas Ultra pequenas para Aumentar Difusão Negra de Ultra-Som", todos dos quais sendo especificamente incorporados aqui por referência.

Existe uma necessidade de composições aperfeiçoadas para tratamento de asma. As composições de anti-histaminas e composições de corticosteróide atuais têm efeitos colaterais significantes. Composições tendo biodisponibilidade aperfeiçoada e dosagem inferior são, portanto, altamente desejáveis. A presente invenção satisfaz estas necessidades.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A invenção é dirigida a composições compreendendo pelo menos corticosteróide nanoparticulado e pelo menos uma anti-histamina. O corticosteróide nanoparticulado tem um tamanho de partícula médio efetivo de menos do que cerca de 2000 nm. A composição pode também compreender pelo menos um estabilizador de superfície para o corticosteróide nanoparticulado.

As composições são úteis na profilaxia e tratamento crônico de asma em adultos e pacientes pediátricos, e para o alívio de conjuntivite alérgica e sintomas de rinite alérgica sazonal em adultos e pacientes pediátricos. A Combinação de uma anti-histamina com um corticosteróide nanoparticulado em uma formulação única, resulta em eficiência aperfeiçoada. Em adição, a complacência do paciente é aumentada, visto que somente uma forma de dosagem é necessária.

Em uma concretização da invenção, as composições podem ser combinadas com pelo menos um excipiente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Uma forma de dosagem adequada pode ser usada para as composições da invenção. Em outra concretização, as composições da invenção são formuladas em formas de dosagem tópica, ocular, aerossol, na-

sal, ou injetável.

Em outra concretização da invenção, formas de dosagem de aerossol de pelo menos uma anti-histamina e pelo menos um corticosteróide nanoparticulado são descritas. Tais composições de aerossol capacitam
5 administração local da anti-histamina e corticosteróide nanoparticulado, que resulta em menos toxicidade do fígado, visto que o fígado será exposto à quantidades inferiores de fármaco, conforme comparado a administração oral. O corticosteróide nanoparticulado tem um tamanho de partícula médio efetivo de menos do que 2000 nm. As composições podem também com-
10 preender pelo menos um estabilizador de superfície para o corticosteróide nanoparticulado.

Em ainda outra concretização da invenção, a composição da invenção, compreendendo pelo menos uma anti-histamina e pelo menos um corticosteróide nanoparticulado, pode ser formulada em formulações de inala-
15 ção, nasal, tópica e ocular. Uma formulação de inalação pode ser uma dispersão líquida ou um aerossol de pó seco. Uma composição líquida para distribuição via um nebulizador ou inalador de dose medida utilizando uma composição de acordo com a invenção, compreendendo pelo menos uma anti-histamina e pelo menos um corticosteróide nanoparticulado, na forma de
20 uma solução, suspensão, ou dispersão somente, ou em combinação com outras superfícies, tal como um excipiente. Uma composição de pó seco, de acordo com a invenção, pode ser na forma de um pó seco somente, ou em combinação com outra substância, tal como um excipiente. Formulação nasal pode ser na forma de uma solução ou um solvente apropriado, dispersão
25 ou suspensão de uma composição de acordo com a invenção. Formulações oculares podem ser na forma de uma solução, um solvente apropriado, dispersão ou suspensão em uma fase líquida.

Outra concretização da invenção pertence a dispersões da composição de acordo com a invenção, compreendendo pelo menos uma anti-
30 histamina e pelo menos um corticosteróide nanoparticulado, no qual as composições são dispersas em um líquido ou em um gás. As dispersões líquidas compreendem pelo menos uma anti-histamina, pelo menos um cor-

ticosteróide nanoparticulado, água, um agente de dispersão, tal como um emulsificador, ou um tensoativo, e, opcionalmente, um propelente.

Em outra concretização da invenção, é provido um método de preparação de uma formulação de corticosteróide nanoparticulado. O método compreende: (1) dispersar corticosteróide em um meio de dispersão líquido; e (2) reduzir mecanicamente o tamanho de partícula do corticosteróide a um tamanho de partícula médio efetivo de menos do que 2000 nm. Um estabilizador de superfície pode ser adicionado ao meio de dispersão antes, durante ou após redução do tamanho de partícula. Preferivelmente, o pH do meio de dispersão líquido é mantido dentro de uma faixa de cerca de 3 a cerca de 8 durante o processo de redução de tamanho. Em seguida à redução do tamanho de partícula do corticosteróide, pelo menos uma anti-histamina pode ser adicionada à composição de corticosteróide nanoparticulado.

Ainda outro aspecto da invenção proporciona um método de tratamento de um mamífero em necessidade, incluindo um humano, compreendendo administrar ao mamífero uma composição compreendendo pelo menos uma anti-histamina e pelo menos um corticosteróide nanoparticulado, de acordo com a invenção. As composições da invenção são úteis na profilaxia e tratamento crônico de asma, doença bronquial, e problemas nasais em adultos e pacientes pediátricos, e para o alívio de conjuntivite alérgica e sintomas de rinite alérgica sazonal, condições dermatológicas alérgicas (dermatite de contato), urticária, angiodema, prurite (dermatite atópica, picada de inseto), sedação, e reações anafiláticas ou anafilactóides em adultos e pacientes pediátricos.

É para ser compreendido que ambas a descrição geral precedente e a descrição detalhada que se segue são exemplares e explanatórias, e são pretendidas para proporcionar explicação adicional da invenção conforme reivindicada. Outros objetivos, vantagens, e novas características serão prontamente aparentes aos técnicos no assunto a partir da descrição detalhada que se segue da invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A. Visão Geral

As composições, de acordo com a invenção, compreendem pelo menos uma anti-histamina e pelo menos um corticosteróide nanoparticulado. O corticosteróide nanoparticulado tem um tamanho de partícula médio efetivo de menos do que 2000 nm. As composições também compreendem pelo menos um estabilizador de superfície para o corticosteróide nanoparticulado.

Qualquer anti-histamina pode ser incluída nas composições de acordo com a invenção. Anti-histaminas exemplares incluem, mas não estão limitadas a, cloridrato de azelastina, maleato de clorfeniramina, Maleato de Bronfeniramina, loratadina, astemizol, diclofenac, terfenadina e seus sais, pró-fármacos e ésteres e combinações destes.

Qualquer corticosteróide pode ser usado na composição de acordo com a invenção. Corticosteróides exemplares incluem, mas não estão limitados a, fluticasona, budesonida, triancinolona, mometasona, flunisolida, fluticasona, propionato, dipropionato de beclometasona, triamincinolona, beclometasona, fluocinolona, fluocinonida, hemihidrato de flunisolida, mometasona, fluorato monohidrato, e combinações destes.

As vantagens das composições da invenção compreendem pelo menos uma anti-histamina e pelo menos um corticosteróide nanoparticulado, conforme comparado às formas nanoparticuladas não-convencionais de corticosteróide, e sobre formulações de anti-histamina carecendo de um componente de corticosteróide, incluem, mas não estão limitadas a: (1) solubilidade na água aumentada; (2) biodisponibilidade aumentada; (3) tamanho de forma de dosagem menor ou volume devido a biodisponibilidade aumentada; (4) dosagens terapêuticas mais baixas devido a biodisponibilidade aumentada; (5) risco reduzido de efeitos colaterais indesejados; (6) conveniência e complacência do paciente aumentadas; (7) dosagens mais altas possíveis sem efeitos colaterais adversos; (8) profilaxia mais efetiva e tratamento de asma em adultos e pacientes pediátricos; e (9) alívio mais efetivo de conjuntivite alérgica e sintomas de rinite alérgica sazonal em adultos e pacientes pediátricos.

A invenção também inclui composições da invenção, compreen-

dendo pelo menos uma anti-histamina e pelo menos um corticosteróide nanoparticulado, junto com um ou mais veículos fisiologicamente aceitáveis não-tóxicos, adjuvantes, ou veículos, coletivamente referidos como veículos. As composições podem ser formuladas para injeção parenteral (por exemplo, intravenosa, intramuscular, ou subcutânea), administração oral na forma sólida, líquida ou aerossol, vaginal, nasal, retal, ótica, ocular, local (pós, unguentos ou gotículas), bucal, intracisternal, intraperitoneal, ou administração tópica, ou similares.

B. Definições

10 A invenção é descrita aqui usando-se várias definições, conforme colocadas abaixo e através de todo o pedido.

O termo "tamanho de partícula médio efetivo de menos do que 2000 nm", conforme usado aqui, significa que pelo menos 50% das partículas de corticosteróide tem um tamanho, em peso, de menos do que cerca de 2000 nm, quando medido por, por exemplo, fracionamento de fluxo de campo de sedimentação, espectroscopia de correlação de fóton, difusão de luz, centrifugação de disco, e outras técnicas conhecidas àqueles versados na técnica.

20 Conforme aqui usado, "cerca de" será compreendido pelos técnicos no assunto e variará a alguma extensão no contexto no qual ele é usado. Se existem usos do termo que não são claros aos técnicos no assunto dados no contexto no qual ele é usado, "cerca de" significará até mais ou menos 10% do termo particular.

25 Conforme aqui usado, uma partícula de corticosteróide "estável" conota, mas não é limitado a, partícula de corticosteróide com um ou mais dos seguintes parâmetros: (1) as partículas de corticosteróide não floculam ou aglomeram apreciavelmente devido às forças atrativas interpartículas ou, de outro modo, aumento significativo no tamanho de partícula sobre o tempo; (2) a estrutura física das partículas de corticosteróide não é alterada com o tempo, tal como pela conversão de uma fase amorfa a uma fase cristalina; 30 (3) as partículas de corticosteróide são quimicamente estáveis; e/ou (4) onde o corticosteróide não foi submetido a uma etapa de aquecimento em ou aci-

ma do ponto de fusão do corticosteróide das nanopartículas da invenção.

O termo agente ativo "convencional" ou "não-nanoparticulado", ou anti-histamina e/ou corticosteróide, pode significar um agente ativo, tal como anti-histamina e/ou corticosteróide, que é solubilizado, ou que tem um tamanho de partícula médio efetivo de mais do que 2000 nm. Agentes ativos nanoparticulados, conforme definido aqui, têm um tamanho de partícula médio de menos do que cerca de 2000 nm.

A frase "fármacos pobremente solúveis em água", conforme aqui usada, refere-se aos fármacos que têm uma solubilidade em água de menos do que cerca de 30 mg/ml, menos do que cerca de 20 mg/ml, menos do que cerca de 10 mg/ml, ou menos do que cerca de 1 mg/ml.

Conforme aqui usado, a frase "quantidade terapeuticamente efetiva" significa a dosagem de fármaco que proporciona a resposta farmacológica específica para qual o fármaco é administrado em um número significativo de indivíduos em necessidade de tal tratamento. É enfatizado que uma quantidade terapeuticamente efetiva de um fármaco que é administrada a um indivíduo particular em um exemplo particular não será sempre efetiva no tratamento das condições/doenças descritas aqui, mesmo embora tal dosagem seja, de fato, para ser uma quantidade terapeuticamente efetiva por aquele técnico no assunto.

O termo "particulado" conforme aqui usado, refere-se a um estado de matéria que é caracterizado pela presença de partículas distintas, péletes, gotas ou grânulos, indiferente de seu tamanho, forma, ou morfologia. O termo "multiparticulado" conforme aqui usado, significa uma pluralidade de agregados, partículas, péletes, grânulos ou misturas destes, indiferente de seu tamanho, forma ou morfologia.

C. Características das Composições de Anti-histamina/ Corticosteróide Nanoparticulado

Existe um número de características farmacológicas aumentadas das composições de anti-histamina/ corticosteróide nanoparticulado da invenção.

1. Biodisponibilidade Aumentada

Em uma concretização da invenção, as composições de anti-histamina/ corticosteróide nanoparticulado exibem biodisponibilidade aumentada na mesma dose do mesmo agente ativo, e requerem dosagens menores conforme comparado às composições de corticosteróide não-particulado convencionais anteriores.

2. Os Perfis Farmacocinéticos das Composições de Anti-histamina/ Corticosteróide Nanoparticulado não são Afetados pelo Estado Alimentado ou de Jejum do Indivíduo que Ingere as Composições

Em outra concretização da invenção, são descritas composições de anti-histamina/ corticosteróide nanoparticulado, no qual o perfil farmacocinético do corticosteróide não é substancialmente afetado pelo estado alimentado ou de jejum de um indivíduo que ingere a composição. Isto significa que existe pouca ou nenhuma diferença apreciável na quantidade de fármaco absorvido, ou na taxa de adsorção de corticosteróide quando as composições de anti-histamina/ corticosteróide nanoparticulado são administradas no estado alimentado versus o de jejum.

Os benefícios de uma forma de dosagem que eliminam substancialmente o efeito de alimento incluem um aumento na conveniência do indivíduo, aumentando, desse modo, a complacência do indivíduo, a medida que os indivíduos não necessitam assegurar que eles estão tomando uma dose, ou com ou sem alimentação. Isto é significativo, como com complacência pobre do indivíduo com um corticosteróide, um aumento na condição medida para qual o fármaco está sendo prescrito pode ser observado – isto é, um aumento na rinite alérgica.

A invenção também proporciona composições de anti-histamina/ corticosteróide nanoparticulado tendo um perfil farmacocinético desejável quando administradas a indivíduos mamíferos. O perfil farmacocinético desejável das composições de anti-histamina/ corticosteróide nanoparticulado inclui, preferivelmente, mas não está limitado a: (1) um $C_{máx}$ para o corticosteróide, quando ensaiado no plasma de um indivíduo mamífero em seguida à administração, que é maior do que o $C_{máx}$ para a mesma formulação de corticosteróide nanoparticulado, administrado na mesma dosagem; e/ou (2)

- um AUC para o corticosteróide, quando ensaiado no plasma de um indivíduo mamífero em seguida á administração, que é maior do que o AUC para o mesmo corticosteróide nanoparticulado, administrado na mesma dosagem; e/ou (3) um $T_{\text{máx}}$ para o corticosteróide, quando ensaiado no plasma de um indivíduo mamífero em seguida á administração, que é menor do que o $T_{\text{máx}}$ para o mesmo corticosteróide não-nanoparticulado, administrado na mesma dosagem. O perfil farmacocinético desejável, conforme aqui usado, é o perfil farmacocinético medido após a dose inicial do corticosteróide.

- Em uma concretização, uma composição de anti-histamina/ corticosteróide nanoparticulado exhibe, no teste farmacocinético comparativo com o mesmo corticosteróide não-nanoparticulado, administrado na mesma dosagem, um $T_{\text{máx}}$ para o corticosteróide que é não maior do que cerca de 90%, não maior do que cerca de 80%, não maior do que cerca de 70%, não maior do que cerca de 60%, não maior do que cerca de 50%, não maior do que cerca de 30%, não maior do que cerca de 25%, não maior do que cerca de 20%, não maior do que cerca de 15%, não maior do que cerca de 10%, ou não maior do que cerca de 5% do $T_{\text{máx}}$ exibido pelo corticosteróide nanoparticulado.

- Em outra concretização, as composições de anti-histamina/ corticosteróide nanoparticulado exibem, no teste farmacocinético comparativo com o mesmo corticosteróide não-nanoparticulado, administrado na mesma dosagem, um $C_{\text{máx}}$ para o corticosteróide que é pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 100%, pelo menos cerca de 200%, pelo menos cerca de 300%, pelo menos cerca de 400%, pelo menos cerca de 500%, pelo menos cerca de 600%, pelo menos cerca de 700%, pelo menos cerca de 800%, pelo menos cerca de 900%, pelo menos cerca de 1000%, pelo menos cerca de 1100%, pelo menos cerca de 1200%, pelo menos cerca de 1300%, pelo menos cerca de 1400%, pelo menos cerca de 1500%, pelo menos cerca de 1600%, pelo menos cerca de 1700%, pelo menos cerca de 1800%, pelo menos cerca de 1900% maior do que o $C_{\text{máx}}$ exibido pelo corticosteróide não-nanoparticulado.

Em ainda outra concretização, as composições de anti-

histamina/ corticosteróide nanoparticulado exibem, no teste farmacocinético comparativo com a mesma formulação de corticosteróide não-nanoparticulado, administradas na mesma dosagem, um AUC para o corticosteróide que é pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 75%, pelo menos cerca de 100%, pelo menos cerca de 125%, pelo menos cerca de 150%, pelo menos cerca de 175%, pelo menos cerca de 200%, pelo menos cerca de 225%, pelo menos cerca de 250%, pelo menos cerca de 275%, pelo menos cerca de 300%, pelo menos cerca de 550%, pelo menos cerca de 600%, pelo menos cerca de 700%, pelo menos cerca de 750%, pelo menos cerca de 800%, pelo menos cerca de 850%, pelo menos cerca de 900%, pelo menos cerca de 950%, pelo menos cerca de 1000%, pelo menos cerca de 1050%, pelo menos cerca de 1100%, pelo menos cerca de 1150%, ou pelo menos cerca de 1200% maior do que o AUC exibido pelo corticosteróide não-nanoparticulado.

15 3. Bioequivalência das Composições de Anti-histamina/ Corticosteróide Nanoparticulado da Invenção Quando Administradas no Estado Alimentado Versus Estado de Jejum

A invenção também envolve uma composição compreendendo pelo menos uma anti-histamina e pelo menos um corticosteróide nanoparticulado em que o AUC e $C_{\text{máx}}$ para o corticosteróide, quando administrado a um indivíduo em um estado de jejum, é bioequivalente ao AUC e $C_{\text{máx}}$ para o corticosteróide quando administrado a um indivíduo em um estado de alimentação.

A diferença na absorção do corticosteróide da composição compreendendo a anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado quando administrado no estado de alimentação versus estado de jejum, é preferivelmente menor do que cerca de 100%, menor do que cerca de 95%, menor do que cerca de 90%, menor do que cerca de 85%, menor do que cerca de 80%, menor do que cerca de 75%, menor do que cerca de 70%, menor do que cerca de 65%, menor do que cerca de 60%, menor do que cerca de 55%, menor do que cerca de 50%, menor do que cerca de 45%, menor do que cerca de 40%, menor do que cerca de 35%, menor do que cerca de 30%,

menor do que cerca de 25%, menor do que cerca de 20%, menor do que cerca de 15%, menor do que cerca de 10%, menor do que cerca de 5%, ou menor do que cerca de 3%.

Em uma concretização da invenção, a invenção envolve uma anti-histamina/ corticosteróide nanoparticulado, no qual administração do componente de corticosteróide a um indivíduo em um estado de jejum é bioequivalente a administração do componente de corticosteróide da composição a um indivíduo em um estado de alimentação, em particular conforme definido pela linha guia de $C_{\text{máx}}$ e AUC dada pela Administração de Fármaco e Alimento dos Estados Unidos (USFDA) e a agência regulatória europeia correspondente (EMA). Sob as linhas guias da ASFDA, dois produtos ou métodos são bioequivalentes se os 90% de Intervalos de Confidência (CI) para AUC e $C_{\text{máx}}$ estão entre 0,80 a 1,25 (as medições de $T_{\text{máx}}$ não são relevantes para bioequivalência para proposta regulatória). Para mostrar bioequivalência entre dois compostos ou condições de administração conforme as linhas guias de EMA da Europa, os 90% do CI para AUC deve estar entre 0,80 a 1,25, e os 90% do CI para $C_{\text{máx}}$ deve estar entre 0,70 a 1,43.

4. Perfis de Dissolução das Composições de Anti-histamina/ Corticosteróide Nanoparticulado da Invenção

Em ainda outra concretização da invenção, as composições de anti-histamina/ corticosteróide nanoparticulado da invenção têm perfis de dissolução inesperadamente dramáticos. A dissolução rápida da anti-histamina e/ou corticosteróide é preferível, a medida que dissolução mais rápida geralmente conduz a ataque mais rápido de ação e grande biodisponibilidade. Para aperfeiçoar o perfil de dissolução e biodisponibilidade da anti-histamina e/ou corticosteróide nanoparticulado, é útil aumentar a dissolução do(s) fármaco(s) de modo que possa alcançar um nível perto de 100%.

As composições de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado da invenção preferivelmente têm um perfil de dissolução em que dentro de cerca de 5 minutos, pelo menos cerca de 20% da composição de corticosteróide é dissolvida. Em outra concretização da invenção, pelo menos cerca de 30%, ou pelo menos cerca de 40% da composição de corticosteróide

de é dissolvida dentro de 5 minutos. Em ainda outras concretizações da invenção, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, ou pelo menos cerca de 80% da composição de corticosteróide é dissolvida dentro de cerca de 10 minutos.

- 5 Finalmente, em outra concretização da invenção, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 90%, ou cerca de pelo menos cerca de 100% da composição de corticosteróide é dissolvida dentro de cerca de 20 minutos.

- 10 A dissolução é preferivelmente medida em um meio que é discriminador. Tal meio de dissolução produzirá duas curvas de dissolução muito diferentes para dois produtos tendo perfis de dissolução muito diferentes em sucos gástricos, isto é, o meio de dissolução é profético de dissolução *in vivo* de uma composição. Um meio de dissolução exemplar é um meio aquoso contendo o tensoativo sódio lauril sulfato a 0,025 M. A determinação
15 desta quantidade pode ser efetuada por espectrofotometria. O método de lâmina rotativa (European Pharmacopoeia) pode ser usado para medir a dissolução.

5. Perfis de Redispersibilidade das Composições de Anti-histamina/ Corticosteróide Nanoparticulado da Invenção

- 20 Em uma concretização da invenção, as composições de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado da invenção são formuladas em formas de dose sólida, incluindo pós, que redispersam, tal que o tamanho de partícula médio efetivo das partículas de corticosteróide redispersas é menor do que cerca de 2 microns. Isto é significativo, a medida que se após administração as composições de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado
25 não redispersam a um tamanho de partícula nanoparticulado para o componente de corticosteróide da composição, então a forma de dosagem pode perder os benefícios oferecidos pela formulação do corticosteróide em um tamanho de partícula nanoparticulado.

- 30 De fato, as composições de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado da invenção se beneficiam do tamanho de partícula pequeno do corticosteróide; se a corticosteróide não redispersa em um tamanho de par-

tícula pequeno sob administração, então "acúmulos" ou aglomerados de partículas de corticosteróide são formados, devido a energia livre superficial extremamente alta do sistema nanoparticulado, e a força de acionamento termodinâmico para alcançar uma redução total na energia livre. Com a formação de tais partículas aglomeradas, a biodisponibilidade da forma de dosagem pode cair.

Além disso, as composições de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado da invenção exibem redispersão dramática das partículas de corticosteróide nanoparticulado sob administração a um mamífero, tal como um humano ou animal, conforme demonstrado pela reconstituição/redispersão em um meio aquoso biorrelevante, tal que o tamanho de partícula médio efetivo das partículas de corticosteróide redispersas é menor do que cerca de 2 microns. Tal meio aquoso biorrelevante pode ser qualquer meio aquoso que exibe a resistência iônica e pH desejados, que formam a base da biorelevância do meio. Os pH e resistência iônica desejados são aqueles que são representativos das condições fisiológicas encontradas no corpo humano. Tais meios aquosos biorrelevantes podem ser, por exemplo, soluções eletrólitas aquosas, ou soluções aquosas de qualquer sal, ácido ou base, ou uma combinação destes, que exibem o pH e resistência iônica desejados.

O pH biorrelevante é bem conhecido na técnica. Por exemplo, no estômago, o pH varia de levemente menor do que 2 (mas tipicamente maior do que 1) até 4 ou 5. No intestino delgado, o pH pode variar de 4 a 6, e no cólon, ele pode variar de 6 a 8. A resistência iônica biorrelevante é também bem conhecida na técnica. O fluido gástrico no estado de jejum tem uma resistência iônica de cerca de 0,1M, enquanto o fluido intestinal no estado de jejum tem uma resistência iônica de cerca de 0,14. *Ver, por exemplo*, Lindhal et al., "Characterization of Fluids from the Stomach and Proximal Jejunum in Men and Women," *Pharm. Res.*, 14 (4):497-502 (1997).

É acreditado que o pH e resistência iônica da solução teste é mais crítico do que o teor químico específico. Conseqüentemente, pH e resistência iônica apropriados podem ser obtidos através de numerosas com-

binações de ácidos fortes, bases fortes, sais, pares de ácido-base conjugados simples ou múltiplos (isto é, ácidos fracos e sais correspondentes do ácido), eletrólitos monopróticos e polipróticos, etc.

Soluções eletrólitas representativas podem ser, mas não estão limitadas a, soluções de HCl, variando em concentração de cerca de 0,001 a cerca de 0,1 N, e soluções de NaCl, variando em concentração de cerca de 0,001 a cerca de 0,1 M, e misturas destas. Por exemplo, soluções eletrólitas podem ser, mas não estão limitadas a, cerca de HCl 0,1 N ou menos, cerca de HCl 0,01N ou menos, cerca de HCl 0,001N ou menos, cerca de NaCl 0,1M ou menos, cerca de NaCl 0,01M ou menos, cerca de NaCl 0,001 M ou menos, e misturas destes. Destas soluções eletrólitas, HCl 0,01N e/ou NaCl 0,1 M, são mais representativas de condições fisiológicas humana em jejum, devido às condições de pH e resistência iônica do trato gastrointestinal proximal.

Concentrações eletrólitas de HCl 0,001N, HCl 0,01N e HCl 0,1N correspondem a pH 3, pH 2 e pH 1, respectivamente. Desse modo, solução de HCl 0,01N simula condições ácidas típicas encontradas no estômago. Uma solução de NaCl 0,1 M proporciona uma aproximação razoável das condições de resistência iônica encontradas através de todo o corpo, incluindo os fluidos gastrointestinais, embora concentrações mais altas do que 0,1 M possam ser empregadas para simular condições alimentadas dentro do trato GI humano.

Soluções exemplares de sais, ácidos ou combinações destes, que exibem o pH e resistência iônica desejados, incluem, mas não estão limitados a, ácido fosfórico/sais de fosfato + sódio, e sais de potássio e cálcio, ácido acético/sais de acetato + sais de sódio, potássio e cálcio de cloreto, ácido/sais de bicarbonato + sais de sódio, potássio e cálcio de cloreto, e ácido cítrico/sais de citrato + sais de sódio, potássio e cálcio de cloreto.

Em outras concretizações da invenção, partículas de corticosteroide redispersas da invenção (redispersas em meio aquoso biorrelevante, ou qualquer outro meio adequado), têm um tamanho de partícula médio efetivo de menos do que cerca de 2000 nm, menos do que cerca de 1900 nm,

menos do que cerca de 1800 nm, menos do que cerca de 1700 nm, menos do que cerca de 1600 nm, menos do que cerca de 1500 nm, menos do que cerca de 1500 nm, menos do que cerca de 1400 nm, menos do que cerca de 1300 nm, menos do que cerca de 1200 nm, menos do que cerca de 1100 nm, menos do que cerca de 1000 nm, menos do que cerca de 900 nm, menos do que cerca de 800 nm, menos do que cerca de 700 nm, do que cerca de 650 nm, menos do que cerca de 600 nm, menos do que cerca de 550 nm, menos do que cerca de 500 nm, menos do que cerca de 450 nm, menos do que cerca de 400 nm, menos do que cerca de 350 nm, menos do que cerca de 300 nm, menos do que cerca de 250 nm, menos do que cerca de 200 nm, menos do que cerca de 150 nm, menos do que cerca de 100 nm, menos do que cerca de 75 nm, menos do que cerca de 50 nm, conforme medido por métodos de difusão de luz, microscopia, ou outros métodos apropriados. Tais métodos adequados para medição do tamanho de partícula médio efetivo são conhecidos dos técnicos no assunto.

A redispersibilidade pode ser testada usando-se quaisquer meios adequados conhecidos na técnica. *Ver, por exemplo,* as seções de exemplo da Patente dos Estados Unidos Nº 6.375.986 para "Composições de Nanoparticulado de Dose Sólida Compreendendo uma Combinação Sinérgica de um Estabilizador Superficial Polimérico e Dioctil Sódio Sulfossuccinato".

6. Composições de Anti-histamina/ Corticosteróide Nanoparticulado Usadas em Conjunto com Outros Agentes Ativos

As composições de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado da invenção podem compreender adicionalmente um ou mais compostos úteis no tratamento de asma, rinite sazonal, ou condições relacionadas. As composições da invenção podem ser co-formuladas com tais outros agentes ativos, ou as composições da invenção podem ser co-administradas ou seqüencialmente administradas em conjunto com tais agentes ativos.

D. Composições

A invenção proporciona composições compreendendo pelo menos uma anti-histamina, pelo menos um corticosteróide nanoparticulado, e

pelo menos um estabilizador de superfície. Os estabilizadores de superfície são preferivelmente adsorvidos a, ou associados com a superfície das partículas de corticosteróide. Estabilizadores de superfície úteis aqui não reagem quimicamente com as partículas de corticosteróide, ou com si próprios. Preferivelmente, moléculas individuais do estabilizador de superfície são essencialmente livres de reticulações intermoleculares. Em outra concretização, as composições da invenção podem compreender dois ou mais estabilizadores de superfície.

A invenção também inclui composições compreendendo pelo menos uma anti-histamina e pelo menos um corticosteróide nanoparticulado, junto com um ou mais transportadores fisiologicamente aceitáveis não-tóxicos, adjuvantes, ou veículos, coletivamente referidos como transportadores. As composições podem ser formuladas para administração selecionada a partir do grupo consistindo em administração oral, pulmonar, retal, oftálmica ou ocular, ótica, colônica, parenteral (por exemplo, intravenosa, intramuscular, ou subcutânea), injeção intraperitoneal, intracisternal, intravaginal, local, bucal, nasal, ou tópica. As composições da invenção podem também serem formuladas em uma forma de dosagem, tais como dispersões líquidas, dispersões sólidas, cápsulas preenchidas de líquido, géis, aerossóis, incluindo pó seco e aerossóis de dispersão líquida e aerossóis pulmonares e nasais, ungüentos, cremes, formulações liofilizadas, comprimidos, cápsulas, cápsula preenchida multiparticulada, comprimido composto de multiparticulados, ou comprimido comprimido. As composições da invenção podem também serem formuladas em uma forma de dosagem, tais como formulações de liberação controlada, formulações de dissolvimento rápido, formulações de liberação retardada, formulações de liberação extendida, formulações de liberação pulsativa, ou formulações de liberação imediata misturada e liberação controlada.

A anti-histamina e corticosteróide da invenção podem estar em uma fase cristalina, fase amorfa, fase semicristalina, fase semi-amorfa, ou uma combinação destas.

1. Anti-histamina

Qualquer anti-histamina, sal, pró-fármaco, éster, ou combinação destes, pode ser usada nas composições de acordo com a invenção. Exemplos de anti-histaminas incluem, mas não estão limitados a, cloridrato de azelastina (OPTIVAR®), maleato de clorfeniramina (CHLOR-TRIMETON®,

5 PIRITON®), loratadina (CLARITIN®, ALAVERT®), astemizol (HISMANAL®), diclofenac (VOLTAREN®, CATAFLAM®), terfenadina (SELDANE®), e Maleato de Bronfeniramina (por exemplo, Allent® (contendo Maleato de Bronfeniramina e Cloridrato de Pseudoefedrina), Andehist® Syrup (contendo Maleato de Bronfeniramina e Cloridrato de Pseudoefedrina), Bromadrina PD®

10 (contendo Maleato de Bronfeniramina e Cloridrato de Pseudoefedrina), Bromadrina® (contendo Maleato de Bronfeniramina e Cloridrato de Pseudoefedrina), Bromfed® (contendo Maleato de Bronfeniramina e Cloridrato de Pseudoefedrina), Bromfed-PD® (contendo Maleato de Bronfeniramina e Cloridrato de Pseudoefedrina), Bromfenex® (contendo Maleato de Bronfeniramina e Cloridrato de Pseudoefedrina), Bromfenex® PD (contendo Maleato de Bronfeniramina e Cloridrato de Pseudoefedrina), Bronfeniramina-PSE® (contendo Maleato de Bronfeniramina e Cloridrato de Pseudoefedrina), Dal

15 lergy®-JR (contendo Maleato de Bronfeniramina e Cloridrato de Pseudoefedrina), Dexaphen® SA (contendo Maleato de Dexbronfeniramina e Sulfato de Pseudoefedrina), Dimetapp® Cold & Fever (contendo Maleato de Bronfeniramina, Acetaminophen, e Cloridrato de Pseudoefedrina), Dimetapp® Elixir (contendo Maleato de Bronfeniramina e Cloridrato de Pseudoefedrina), Drixoral® Allergy/Sinus (contendo Maleato de Dexbronfeniramina, Acetaminophen, e Sulfato de Pseudoefedrina), Drixoral® Cold & Allergy (contendo Maleato de Dexbronfeniramina e Sulfato de Pseudoefedrina), Drixoral® Cold & Flu (contendo Maleato de Dexbronfeniramina, Acetaminophen, e Sulfato de Pseudoefedrina), Lodrane® (contendo Maleato de Bronfeniramina e Cloridrato de Pseudoefedrina), Lodrane® LD (contendo Maleato de Bronfeniramina e Cloridrato de Pseudoefedrina), Respahist® (contendo Maleato de

20 Bronfeniramina e Cloridrato de Pseudoefedrina), Rondec® Syrup (contendo Maleato de Bronfeniramina e Cloridrato de Pseudoefedrina), Ultrabrom® (contendo Maleato de Bronfeniramina e Cloridrato de Pseudoefedrina), e

25

30

Ultrabrom® PD (contendo Maleato de Bronfeniramina e Cloridrato de Pseudoefedrina).

- Anti-histaminas adicionais incluem: (i) anti-histaminas de primeira geração, incluindo piperexam, etilenodiaminas (mepiramina (pirilamina), antazolina), etanolaminas (difenildramina, carbinoxamina, doxilamina, clemastina, e dimenhidrinato), alquilaminas (feniramina, clorenamina (clorfeniramina), dexclorfenamina, bronfeniramina e triprolidina), piperazinas (ciclizina, hidroxizina e meclizina), e tricíclicos (prometazina, alimemazina (trimeprazina), cicloheptadina, e azatradina); (ii) anti-histaminas-H₁ de segunda geração, incluem acrivastina, astemizol, cetirizina, loratadina, mizolastina, terfenadina, azelastina, levocabastina e olopatidina; (iii) tais anti-histaminas de terceira geração incluem levocetirizina, desloratadina, e fexofenadina; (iv) outros inibidores de histamina incluem cromoglicato (cromolin) e nedocromil, antagonistas de recetor-H₂ (cimetidina, ranitidina e famotidina), e antagonistas de receptor H₃ e H₄ (tioperamida, clobenpropit, impromidina).

2. Corticosteróides

- Qualquer corticosteróide pode ser usado nas composições de acordo com a invenção. Exemplos de corticosteróides incluem, mas não estão limitados a, fluticasona, propionato de fluticasona, budesonida, triamcinolona, triamcinolona acetona, mometasona, flunisolida, hemihidrato de flunisolida, dexametasona, triamincinolona, beclometasona, dipropionato de beclometasona, flucinolona, flucinolida, betametasona, mometasona, mometasona fuorato monohidrato, cortisona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona, e combinações destes.

3. Estabilizadores de Superfície

- Combinações de mais do que um estabilizador de superfície podem ser usadas nas composições compreendendo pelo menos uma anti-histamina e pelo menos um corticosteróide nanoparticulado da invenção. Estabilizadores de superfície adequados incluem, mas não estão limitados a, excipientes farmacêuticos orgânicos e inorgânicos conhecidos. Tais excipientes incluem vários polímeros, oligômeros de peso molecular baixo, produ-

tos naturais, e tensoativos. Estabilizadores de superfície incluem tensoativos não-iônicos, iônicos, aniônicos, catiônicos, e zwitteriônicos.

Exemplos representativos de estabilizadores de superfície incluem, mas não estão limitados a, hidroxipropil metilcelulose (agora conhecido como hipromelose), hidroxipropilcelulose, polivinilpirrolidona, lauril sulfato de sódio, dioctilsulfossuccinato, gelatina, caseína, lecitin (fosfatídeos), dextran, goma acácia, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloreto de benzalcônio, estearato de cálcio, glicerol monoestearato, álcool cetostearílico, cera de emulsificação de cetomacrogol, sorbitan ésteres, polioxietileno alquil éteres (por exemplo, macrogol éteres, tais como cetomacrogol 1000), derivados de óleo de rícino polioxietileno, ésteres de ácido graxo sorbitan polioxietileno (por exemplo, os comercialmente disponíveis Tweens®, tais como Tween 20® e Tween 80® (ICI Speciality Chemical)); polietileno glicóis (por exemplo, Carbowaxes 3550® e 934® (Union Carbide)), polioxietileno estearatos, dióxido de silício coloidal, fosfatos, carboximetilcelulose cálcio, carboximetilcelulose sódio, metilcelulose, hidroxietilcelulose, ftalato de hipromelose, celulose não-cristalina, magnésio silicato de alumínio, trietanoamina, álcool polivinílico (PVA), 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol polímero com óxido de etileno e formaldeído (também conhecido como tiloxapol, superione, e triton), poloxâmeros (por exemplo, Pluronic F68® e F108®, que são copolímeros de bloco de óxido de etileno e óxido de propileno); poloxaminas (por exemplo, Tetronic 908®, também conhecido como Poloxamina 908®, que é um copolímero de bloco tetrafuncional derivado de adição seqüencial de óxido de propileno e óxido de etileno à etilenodiamina (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.)); Tetronic 1508® (T-1508) (BASF Wyndotte Corporation), Tritons X-200®, que é um alquil aril poliéter sulfonato (Rohm and Haas); Crodestas F-110®, que é uma mistura de estearato de sacarose e distearato de sacarose (Croda Inc); p-isononifenoxipoli-(glicidol), também conhecido como Olin-IOG® ou Tensoativo 10-G® (Olin Chemicals, Stamford, CT); Crodestas SL-40® (Croda, Inc.); e SA9OHCO, que é $C_{18}H_{37}CH_2(COM(CH_3)-CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$ (Eastman Kodak Co.); decanoil-N-metilglucamida; n-decil(-D-glucopiranosida; n-decil(-D-maltopiranosida; n-dodecil(-D-glucopi-

ranosida; n-dodecil(-D-maltosida; heptanoil-N-metilglucamida; n-heptil(-D-glucopiranosida; n-heptil(-D-tiogluco-
 ranosida; n-hexil(-D-glucopiranosida; n-nail(-D-glucopiranosida; octanoil-N-metilglucamida; n-octil(-D-glucopiranosida; octil(-D-tiogluco-
 ranosida; PEG-fosfolipídio,
 5 PEG-colesterol, derivado de PEG-colesterol, PEG-vitamina A, PEG-vitamina E, lisozima, copolímeros aleatórios de vinil pirrolidona e acetato de vinila, lisozomas e similares.

Exemplos de estabilizadores de superfície catiônicos incluem, mas não estão limitados a, polímeros, biopolímeros, polissacarídeos, celuló-
 10 sicos, fosfolipídios, e compostos não-poliméricos, tais como estabilizadores zwitteriônicos, poli-n-metilpiridinium, cloreto de antriol piridínio, fosfolipídios catiônicos, quitosana, polilisina, polivinilimidazol, polibreno, polimetilmetacrilato trimetilamôniobrometo brometo (PMMTMABr), brometo de hexil-desiltrimetilamônio (HDMAB), e metacrilato de polivinilpirrolidona-2-dimetilaminoetil
 15 dimetil sulfato. Outros estabilizadores catiônicos úteis incluem, mas não estão limitados a, lipídios catiônicos, sulfonium, fosfonium, e compostos de amônia quaternária, tais como cloreto de esteariltrimetilamônio, brometo de benzil-di(2-cloretil)etilamônio, cloreto de côco trimetil amônio ou brometo, cloreto ou brometo de côco metil dihidroxietil amônio, cloreto de decil trietil
 20 amônio, cloreto ou brometo de decil dimetil hidroxietil amônio, cloreto ou brometo de C12-15dimetil hidroxietil amônio, cloreto ou brometo de côco dimetil hidroxietil amônio, sulfato de miristil trimetil amônio metil, cloreto ou brometo de lauril dimetil benzil amônio, cloreto ou brometo de lauril dimetil (etenóxi)₄ amônio, cloreto de N-alquil(C12-18)dimetilbenzil amônio, cloreto
 25 de N-alquil (C14-18)dimetil-benzil amônio, monohidrato de cloreto de N-tetradecilidimetilbenzil amônio, cloreto de dimetil didecil amônio, cloreto de N-alquil e (C12-14)dimetil-1-naftilmetil amônio, haleto de trimetilamônio, sais de alquil-trimetilamônio e sais de dialquil-dimetilamônio, cloreto de lauril trimetil amônio, sal de alquilamidoalquildialquilamônio etoxilatado e/ou sal de trial-
 30 quil amônio etoxilatado, cloreto de dialquilbenzeno dialquilamônio, cloreto de N-didecildimetil amônio, N-tetradecildimetilbenzil amônio, cloreto monohidrato, cloreto de N-alquil(C12-14)dimetil-1-naftilmetil amônio e cloreto de dode-

cildimetilbenzil amônio, cloreto de dialquil benzenoalquil amônio, cloreto de alquilbenzil metil amônio, brometo de alquil benzil dimetil amônio, brometos de C12, C15, C17 trimetil amônio, cloreto de dodecilbenzil trietil amônio cloreto, cloreto de polidialildimetilamônio (DADMAC), cloreto de dimetil amônio, 5 halogenetos de alquildimetilamônio, cloreto de tricetil metil amônio, brometo de deciltrimetilamônio, brometo de dodeciltriethylamônio, brometo de tetrade-ciltrimetilamônio, cloreto de metil trioctilamônio (ALQUAT 336), POLYQUAT, brometo de tetrabutylamônio, brometo de benzil trimetilamônio, colina ésteres (tais como colina ésteres de ácidos graxos), cloreto de benzalcônio, compos- 10 tos de cloreto de esteralcônio (tais como cloreto de esteariltrimônio e cloreto de distearildimônio), brometo ou cloreto de cetil piridínio, sais de haleto de polioxietilalquilaminas quaternizadas, MIRAPOL e ALKAQUAT (Alkaril Chemical Company), sais de alquil piridínio; aminas, tais como alquilaminas, di-alquilaminas, alcanolaminas, polietilenopoliaminas, acrilato de N,N-dialquilaminoalquila, e vinil piridina, sais de amina, tais como acetato de lauril 15 amina, acetato de estearil amina, sal de alquilpiridinium, e sal de alquilimidazolium, e óxidos de amina; sais de imida azolium; acrilamidas quaternárias protonadas; polímeros quaternários metilados, tais como polidialil dimetilamônio cloreto] e poli-[N-metil vinil piridínio cloreto]; e catiônico guar.

20 Tais estabilizadores de superfície catiônicos exemplares, e outros estabilizadores de superfície catiônicos úteis são descritos em J. Cross e E. Singer, *Cationic Surfactants: Analytical and Biological Evaluation* (Marcel Dekker, 1994); P. e D. Rubingh (Editor), *Cationic Surfactants: Physical Chemistry* (Marcel Dekker, 1991); e J. Richmond, *Cationic Surfactants: Organic Chemistry*, (Marcel Dekker, 1990). 25

Estabilizadores de superfície não-poliméricos são qualquer composto polimérico, tal como cloreto de banzalconium, um composto carboni-um, um composto fosfonium, um composto oxonium, um composto haloni-um, um composto catiônico organometálico, um composto fosforoso quater- 30 nário, um composto piridínio, um composto anilinium, um composto amoni-um, um composto hidroxilamonium, um composto amonium primário, um composto amonium secundário, um composto amonium terciário, e um com-

posto amonium quaternário da fórmula $NR_1R_2R_3R_4(+)$. Para compostos da fórmula $NR_1R_2R_3R_4(+)$:

- (i) nenhum de R_1 - R_4 são CH_3 ;
- (ii) nenhum de R_1 - R_4 é CH_3 ;
- 5 (iii) três de R_1 - R_4 são CH_3 ;
- (iv) todos de R_1 - R_4 são CH_3 ;
- (v) dois de R_1 - R_4 são CH_3 , um de R_1 - R_4 é $C_6H_5CH_2$, e um de R_1 - R_4 é uma cadeia alquila de sete átomos de carbono ou menos;
- (vi) dois de R_1 - R_4 são CH_3 , um de R_1 - R_4 é $C_6H_5CH_2$, e um de R_1 - R_4 é uma cadeia alquila de dezenove átomos de carbono ou mais;
- 10 (vii) dois de R_1 - R_4 são CH_3 , um de R_1 - R_4 é o grupo $C_6H_5(CH_2)_n$, onde $n > 1$;
- (viii) dois de R_1 - R_4 são CH_3 , um de R_1 - R_4 é $C_6H_5CH_2$, e um R_1 - R_4 compreende pelo menos um heteroátomo;
- 15 (ix) dois de R_1 - R_4 são CH_3 , um de R_1 - R_4 é $C_6H_5CH_2$, e um de R_1 - R_4 compreende pelo menos um halogênio;
- (x) dois de R_1 - R_4 são CH_3 , um de R_1 - R_4 é $C_6H_5CH_2$, e um de R_1 - R_4 compreende pelo menos um fragmento cíclico;
- (xi) dois de R_1 - R_4 são CH_3 , e um de R_1 - R_4 é um anel fenila; ou
- 20 (xii) dois de R_1 - R_4 são CH_3 , e dois de R_1 - R_4 são fragmentos puramente alifáticos.

Tais compostos incluem, mas não estão limitados a, cloreto de behenalcônio, cloreto de benzetônio, cloreto de cetilpiridínio, cloreto de behentrimônio, cloreto de lauralcônio, cloreto de cetalcônio, brometo de cetrimônio, cloreto de cetrimônio, hidrofluoreto de cetilamina, cloreto de cloralilmetanamina (Quaternium-15), cloreto de distearildimônio (Quaternium-5), dodecil dimetil etilbenzil cloreto de amônio (Quaternium-14), Quaternium-22, Quaternium-26, Quaternium-18 hectorite, cloridrato dimetilaminoetilcloreto, cloridrato cisteína, dietanolamônio POE (10) oetil éter fosfato, dietanolamônio POE (3) oleil éter fosfato, cloreto de alcônio de sebo, dimetil dioctadecilamônio bentonita, cloreto de estearalcônio, brometo de domifen, benzoato de denatônio, cloreto de miristalcônio, cloreto de laurtrimônio, dihidro-

cloreto de etilenodiamina, cloridrato guanidina, piridoxina HCl, cloridrato de iofetamina, cloridrato de meglumina, cloreto de metilbenzetônio, brometo de mirtrimônio, cloreto de oleitrimônio, poliquaternário-1, cloridrato de procaina, cocobetaína, estearalcônio bentonita, estearalconiumhectonita, dihidrofluoreto estearil trihidroxietil propilenodiamina, cloreto de trimônio de sebo, e brometo de hexadeciltrimetil amônio.

Muitos destes estabilizadores de superfície são excipientes farmacêuticos conhecidos, e são descritos em detalhes em *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, publicado juntamente por American Pharmaceutical Association e The Pharmaceutical Society of Great Britain (The Pharmaceutical Press, 2000), especificamente incorporado aqui por referência.

Polímeros de Povidona

Os polímeros de povidona são estabilizadores de superfície e exemplos para uso na formulação de uma formulação de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado injetável. Os polímeros de povidona, também conhecidos como polividon(a), povidonum, PVP, e polivinilpirrolidona, são vendidos sob os nomes comerciais Kollidon® (BASF Corp.) e Plasdone® (ISP Technologies, Inc). Eles são moléculas macromoleculares polidispersas, com um nome químico de polímeros de 1-etil-2-pirrolidona e polímeros de 1-vinil-2-pirrolidona. Os polímeros de povidona são produzidos comercialmente como uma série de produtos tendo pesos moleculares médios variando de cerca de 10.000 a cerca de 700.000 daltons. Para ser útil como um modificador superficial para um composto de fármaco a ser administrado a um mamífero, o polímero de povidona deve ter um peso molecular de menos do que cerca de 40.000 daltons, visto que um peso molecular de mais do que 40.000 daltons teria dificuldade de ajustar-se ao corpo.

Os polímeros de povidona são preparados por, por exemplo, processo Reppe, compreendendo: (1) obtenção de 1,4-butenodiol de acetileno e formaldeído pela síntese de butadieno de Reppe; (2) desidrogenação do 1,4-butanodiol sobre cobre a 200° para formar γ -butirolactona; e (3) reação da γ -butirolactona com amônia para produzir pirrolidona. O tratamento subsequente com acetileno dá monômero de pirrolidona. A polimerização é

efetuada pelo aquecimento na presença de H_2O e NH_3 . Ver *The Merck Index*, 10ª Edição, pp. 7581 (Merck & Co, Rahway, NJ, 1983).

O processo de manufaturamento para polímeros de povidona produz moléculas contendo polímeros de comprimento de cadeia desigual, e, desse modo, pesos moleculares diferentes. Os pesos moleculares das moléculas variam cerca de uma média para cada grau particular comercialmente disponível. Devido a ser difícil determinar o peso molecular do polímero diretamente, o método mais amplamente usado de classificação de vários graus de peso molecular é por valores K, baseados nas medições da viscosidade. Os valores K de vários graus de polímeros de povidona representam uma função do peso molecular médio, e são derivados das medições da viscosidade e calculados de acordo com a fórmula de Fikentscher.

O peso médio do peso molecular M_w é determinado pelos métodos que medem os pesos das moléculas individuais, tal como por difusão de luz. A Tabela 1 proporciona os dados do peso molecular para vários polímeros de povidona comercialmente disponíveis, todos dos quais sendo solúveis.

TABELA 1

Povidona	Valor K	Mv (Dáltons)**	Mw (Dáltons)**	Ma (Dáltons)**
Plasdone C-15®	17±1	7.000	10.500	3.000
Plasdone C-30®	30,5±1,5	38.000	62.500*	16.500
Kollidon 12 PF®	11-14	3.900	2.000-3.000	1.300
Kollidon 17 PF®	16-18	9.300	7.000-11.000	2.500
Kollidon 25®	24-32	25.700	28.000-34.000	6.000

*Porque o peso molecular é maior do que 40.000 dáltons, este polímero de povidona não é útil como um estabilizador de superfície para um composto de fármaco a ser administrado parenteralmente (isto é, injetado).

**Mv é a viscosidade-peso molecular médio, Mn é o número de peso molecular médio, e Mw é o peso molecular médio. Mw e Mn foram determinados por difusão de luz e ultra-centrifugação, e Mv foi determinado por medições de viscosidade.

Baseado nos dados providos na Tabela 1, polímeros de povidona comercialmente disponíveis úteis exemplares para formulação injetável

incluem, mas não estão limitados a, Plasdone C-15®, Kollidon 12 PF®, Kollidon 17 PF®, e Kollidon 25®.

4. Tamanho de Partícula do Corticosteróide Nanoparticulado

- Conforme usado aqui, o tamanho de partícula é determinado na base do tamanho de partícula médio de peso conforme medido por técnicas de medição de tamanho de partícula médio bem conhecidos àqueles técnicos no assunto. Tais técnicas incluem, por exemplo, fracionamento de fluxo de campo de sedimentação, espectroscopia de correlação de fóton, difusão de luz, e centrifugação de disco.
- As composições da invenção compreendem pelo menos um corticosteróide nanoparticulado tendo um tamanho de partícula médio efetivo de menos do que 2000 nm (isto é, 2 microns). Em outras concretizações da invenção, o corticosteróide nanoparticulado tem um tamanho de partícula médio efetivo de menos do que cerca de 1900 nm, menos do que cerca de 1800 nm, menos do que cerca de 1700 nm, menos do que cerca de 1600 nm, menos do que cerca de 1500 nm, menos do que cerca de 1400 nm, menos do que cerca de 1300 nm, menos do que cerca de 1200 nm, menos do que cerca de 1100 nm, menos do que cerca de 1000 nm, menos do que cerca de 900 nm, menos do que cerca de 800 nm, menos do que cerca de 700 nm, menos do que cerca de 650 nm, menos do que cerca de 600 nm, menos do que cerca de 550 nm, menos do que cerca de 500 nm, menos do que cerca de 450 nm, menos do que cerca de 400 nm, menos do que cerca de 350 nm, menos do que cerca de 300 nm, menos do que cerca de 250 nm, menos do que cerca de 200 nm, menos do que cerca de 150 nm, menos do que cerca de 100 nm, menos do que cerca de 75 nm, menos do que cerca de 50 nm, conforme medido por métodos de difusão de luz, microscopia, ou outros métodos apropriados.

Um "tamanho de partícula médio efetivo de menos do que cerca de 2000 nm" significa que pelo menos 50% das partículas de corticosteróide têm um tamanho de partícula de menos do que a média efetiva, em peso, isto é, menos do que cerca de 2000 nm. Se o "tamanho de partícula médio efetivo" é menor do que cerca de 1900 nm, então pelo menos 50% das par-

tículas de corticosteróide têm um tamanho de menos do que cerca de 1900 nm, quando medido pelas técnicas acima notadas. O mesmo é verdadeiro para outros tamanhos de partícula acima referidos. Em outras concretizações, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, ou pelo menos cerca de 99% das partículas de corticosteróide têm um tamanho de partícula menor do que a média efetiva, isto é, menos do que cerca de 2000 nm, menos do que cerca de 1900 nm, menos do que cerca de 1800 nm, etc.

Na invenção, o valor para D50 de uma composição de corticosteróide nanoparticulado é o tamanho de partícula abaixo do qual 50% das partículas de corticosteróide caem, em peso. Similarmente, D90 e D50 são tamanhos de partícula abaixo do qual 95%, respectivamente, das partículas de corticosteróide caem, em peso.

5. Concentração de Anti-histamina, Corticosteróide Nanoparticulado, e Estabilizadores de Superfície

As quantidades relativas de anti-histamina, corticosteróide, e pelo menos um estabilizador de superfície, podem variar amplamente. A quantidade ótima dos componentes individuais depende, por exemplo, da anti-histamina particular selecionada, do corticosteróide particular selecionado, e dos atributos físicos e químicos do(s) estabilizador(es) de superfície, tais como o equilíbrio hidrofílico lipofílico (HLB), ponto de fusão, e a tensão superficial de soluções de água do estabilizador, etc.

Preferivelmente, a concentração do corticosteróide pode variar de cerca de 99,5% a cerca de 0,001%, de cerca de 95% a cerca de 0,1%, ou de cerca de 90% a cerca de 0,5%, em peso, baseado no peso combinado total do corticosteróide, e pelo menos um estabilizador de superfície, não incluindo outros excipientes. Concentrações mais altas do ingrediente ativo são geralmente preferidas de uma dose, e do ponto de vista de eficiência de custo.

Preferivelmente, a concentração de estabilizador superficial para o corticosteróide pode variar de cerca de 0,5% a cerca de 99,999%, de cerca de 5,0% a cerca de 99,9%, ou de cerca de 10% a cerca de 99,5% em peso,

baseado no peso seco combinado total do corticosteróide, e pelo menos um estabilizador de superfície, não incluindo outros excipientes.

Em uma concretização da invenção, e particularmente para composições aerossóis, a quantidade da pelo menos uma anti-histamina na
5 composição de acordo com a invenção pode variar de cerca de 0,1 a cerca de 10% em peso, e a quantidade do pelo menos um corticosteróide pode variar de cerca de 0,01 a cerca de 10% em peso.

Quando formulada em aerossol, a composição da invenção pode compreender uma anti-histamina em uma concentração selecionada a partir
10 do grupo consistindo em cerca de 10 mg/mL, ou mais, cerca de 100 mg/mL ou mais, cerca de 200 mg/mL ou mais, cerca de 400 mg/mL ou mais, ou cerca de 600 mg/mL.

Quando formulada em aerossol, a composição da invenção pode compreender um corticosteróide em uma concentração selecionada a partir
15 do grupo consistindo em cerca de 10 mg/mL, ou mais, cerca de 100 mg/mL ou mais, cerca de 200 mg/mL ou mais, cerca de 400 mg/mL ou mais, ou cerca de 600 mg/mL.

6. Outros Excipientes Farmacêuticos

As composições farmacêuticas da invenção podem também
20 compreender um ou mais agentes de ligação, agentes de enchimento, agentes lubrificantes, agentes de suspensão, adoçantes, agentes aromatizantes, conservantes, tampões, agentes de umedecimento, desintegradores, agentes efervescentes, e outros excipientes dependendo da rota de administração e forma de dosagem desejada. Tais excipientes são bem conhecidos na
25 técnica.

Exemplos de agentes de enchimento são lactose monohidrato, lactose anidra, e vários amidos; exemplos de agentes de ligação são várias
celuloses e polivinilpirrolidona reticulada, celulose microcristalina, tais como Avicel® PH101 e Avicel® PH102, celulose microcristalina, e celulose micro-
30 cristalina silicificada (ProSolv SMCC®).

Lubrificantes adequados, incluindo agentes que agem na escoabilidade do pó a ser comprimido, são dióxido de silício coloidal, tais como

Aerosil® 200, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, estearato de cálcio, e sílica-gel.

Exemplos de adoçantes são qualquer adoçante natural ou artificial, tais como sacarose, xilitol, sódio sacarina, ciclamato, aspartame, e ac-sulfame. Exemplos de agentes aromatizantes são Magnasweet® (marca comercial de MAFCO), aroma de goma de mascar, e aromas de fruta, e similares.

Exemplos de conservantes são sorbato de potássio, metilparabeno, propilparabeno, ácido benzóico e seus sais, outros ésteres de ácido parahidroxibenzóico, tal como butilparabeno, álcoois, tais como álcool etílico ou benzílico, compostos fenólicos, tal como fenol, e compostos quaternários tal como cloreto de benzalcônio.

Diluentes adequados incluem cargas inertes farmacologicamente aceitáveis, tais como celulose microcristalina, lactose, fosfato de cálcio dibásico, lactose, fosfato de cálcio dibásico, sacarídeos, e/ou misturas de qualquer dos precedentes. Exemplos de diluentes incluem celulose microcristalina, tais como Avicel® PH101 e Avicel® PH102, lactose, tal como lactose monohidrato, lactose anidra, e Pharmatose® DCL21; fosfato de cálcio dibásico, tal como Emcompress®; manitol; amido; sorbitol; sacarose; e glicose.

Desintegrantes adequados incluem polivinil pirrolidona levemente reticulada, amido de milho, amido de batata, amido de milho, e amidos modificados, croscarmelose sódio, povidona cruzada, sódio amido glicolato, e misturas destes.

Exemplos de agentes efervescentes são pares efervescentes, tais como um ácido orgânico e um carbonato ou bicarbonato. Ácidos orgânicos adequados incluem, por exemplo, ácidos cítrico, tartárico, málico, fumárico, adípico, succínico, e algínicos, e anidridos e seus sais. Carbonatos e bicarbonatos adequados incluem, por exemplo, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, bicarbonato de potássio, carbonato de magnésio, sódio glicina carbonato, L-lisina carbonato, e arginina carbonato. Alternativamente, somente o componente de bicarbonato de sódio do par de efervescência pode estar presente.

7. Formas de Dosagem de Aerossol de Composições de Anti-histamina/Corticosteróide Nanoparticulado da Invenção

A invenção envolve aerossol de pó seco das composições de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado da invenção, e aerossóis de dispersão líquida das composições de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado da invenção.

Em uma concretização da invenção, as gotículas de aerossol compreendendo as composições de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado da invenção para aerossóis de dispersão aquosa, ou os agregados de pó seco compreendendo as composições de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado da invenção para aerossóis de pó seco, têm um diâmetro aerodinâmico médio de massa de menos do que ou igual a cerca de 100 microns. Em outras concretizações da invenção, as gotículas de aerossol compreendendo as composições de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado da invenção para aerossóis de dispersão aquosa, ou os agregados de pó seco compreendendo as composições de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado da invenção para aerossóis de pó seco, têm um diâmetro aerodinâmico médio de massa (MMAD) de (1) cerca de 30 a cerca de 60 microns; (2) cerca de 0,1 a cerca de 10 microns; (3) cerca de 2 a cerca de 6 microns; ou (4) menos do que cerca de 2 microns.

Usando-se as composições da invenção, corticosteróides solúveis em água ou essencialmente insolúveis em água podem ser distribuídos para o pulmão inferior (bem como, para o pulmão superior). Isto é ou possível ou extremamente difícil usar formulações de aerossol de corticosteróides micronizados. A distribuição do pulmão inferior requer uma MMAD de menos do que ou igual a cerca de 2 microns. Uma partícula de fármaco tendo tal diâmetro aerodinâmico e uma densidade de cerca de 1 terá um diâmetro geométrico de menos do que ou igual a 2 microns. O relacionamento entre os diâmetros aerodinâmicos e tamanhos de partícula geométrica é representado pela seguinte equação:

$$\text{Diâmetro aerodinâmico} = \text{diâmetro geométrico} (\text{densidade})^{1/2}$$

Ver coluna 11, linhas 18-46, de Edward et. al.; e P. Byron, "Aerossol Formulation, Generation, and Delivery Using Nonmetered Systems", *Respiratory Drug Delivery*, 144-151, em 145 (CRC Press, 1989). Um tamanho de partícula geométrica de menos do que ou igual a cerca de 2 microns é difícil ou impossível de alcançar com moagem de jato, isto é, o processo usado para obter fármacos micronizadas. A presente invenção supera esta dificuldade pela incorporação de partículas de corticosteróide dimensionadas nanoparticuladas em agregados tendo uma variedade de tamanhos de MMAD, permitindo, desse modo, a objetivação de fármacos em várias regiões do trato respiratório, incluindo distribuição de pulmão inferior.

A distribuição de pulmão inferior é necessária para fármacos que são pretendidas para administração sistêmica devido à distribuição de pulmão inferior permitir absorção rápida do fármaco na corrente sanguínea, via o alvéolo, capacitando, desse modo, ataque rápido de ação.

As formulações nasais podem ser na forma de uma solução de uma composição de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado da invenção dispersa em um solvente apropriado, ou como dispersão ou suspensão da composição de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado da invenção em uma fase líquida, e um estabilizador de superfície e um pó seco. Uma solução é compreendida de uma composição de acordo com a invenção e um solvente apropriado e, opcionalmente, um ou mais co-solventes. Água é o solvente típico. Contudo, a composição pode não ser solúvel em água somente, em cujo caso um ou mais co-solventes podem ter que ser empregados para formar uma solução. Co-solventes adequados incluem, mas não estão limitados a, álcoois de cadeia curta, e, em particular, etanol.

Os aerossóis de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado da invenção capacitam a absorção nasal rápida. Quando distribuídas para a mucosa do nariz, tais composições de aerossóis se dissolvem e são absorvidas mais rapidamente e completamente do que as composições de aerossol de fármaco micronizado, que podem ser clareadas por mecanismo mucociliar antes da dissolução e absorção do fármaco.

As formulações nasais podem também serem na forma de uma

dispersão ou suspensão. Nestes tipos de formulações, uma composição de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado da invenção pode ser na forma de uma dispersão ou suspensão do agente ativo em água com ou sem um ou mais agentes de suspensão. Agentes de suspensão adequados são

5 tensoativos, emulsificadores ou modificadores superficiais, e podem ser selecionados de excipientes farmacêuticos orgânicos e inorgânicos conhecidos. Tais excipientes incluem vários polímeros, oligômeros de baixo peso molecular, produtos naturais, e tensoativos.

Em uma concretização da invenção, para formulações de aerossol aquosas, uma composição de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado da invenção está presente em uma concentração de cerca de 0,05 mg/mL até cerca de 600 mg/mL (concentração para cada agente ativo). Em outra concretização da invenção, para formulações de aerossol de pó seco, uma composição de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado da invenção

10 está presente em uma concentração de cerca de 0,05 mg/mL até cerca de 990 mg/mL (concentração para cada agente ativo), dependendo da dosagem desejada. Aerossóis de anti-histamina e corticosteróide nanoparticulado concentrados, definidos como compreendendo uma composição de acordo com a invenção, em uma concentração de cerca de 10 mg/mL até

15 cerca de 600 mg/mL de anti-histamina e cerca de 10 mg/mL até 600 mg/mL de um corticosteróide para formulações de aerossol aquosas, e cerca de 10 mg/mL até cerca de 990 mg/mL de anti-histamina e cerca de 10 mg/mL até 990 mg/mL de um corticosteróide para formulações de pó seco, são especificamente envolvidos pela presente invenção. Tais formulações proporcionam distribuição efetiva para áreas apropriadas do pulmão ou cavidades

20 nasais em tempos de administração curtos, isto é, menos do que cerca de 15 segundos conforme comparado a tempos de administração, até 4 a 20 minutos, conforme encontrado em terapias de nebulizador pulmonar convencional.

Em outras concretizações da invenção, a forma de dosagem de aerossol pode distribuir uma quantidade terapêutica de anti-histamina e corticosteróide em um período de tempo, tal como menos do que cerca de 5

30

minutos, menos do que cerca de 4 minutos, menos do que cerca de 3 minutos, menos do que cerca de 2 minutos, menos do que cerca de 1 minuto, menos do que cerca de 45 segundos, menos do que cerca de 30 segundos, menos do que cerca de 15 segundos, ou menos do que cerca de 10 segundos.

a. Aerossóis Aquosos das Composições da Invenção

Uma concretização de uma dispersão de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado para administração nasal ou pulmonar é um aerossol. As formulações aquosas da invenção compreendem dispersões coloidais de pelo menos uma anti-histamina, pelo menos um corticosteróide nanoparticulado, e pelo menos um estabilizador de superfície em um veículo aquoso que é formulado como um aerossol usando nebulizadores ultrassônicos ou de jato de ar. As vantagens do uso de tais aerossóis aquosos podem ser melhores compreendidas pela comparação dos tamanhos de composições de corticosteróide nanoparticulado de acordo com a invenção quando partículas micronizadas de tais fármacos e os tamanhos de gotículas de líquido produzidas pelos nebulizadores convencionais. O material micronizado convencional é geralmente cerca de 2 a cerca de 5 microns ou mais em diâmetro, e é aproximadamente o mesmo tamanho como o tamanho de gotícula de líquido produzida por nebulizadores médicos. Em contraste, composições de corticosteróide nanoparticulado de acordo com a invenção são substancialmente menores do que as gotículas em tal aerossol. Desse modo, aerossóis contendo composições de corticosteróide nanoparticulado de acordo com a invenção aperfeiçoam a eficiência de distribuição de fármaco. Tais aerossóis compreendem um número mais alto de nanopartículas de corticosteróide por dose de unidade, resultando em cada gotícula aerolizada compreendendo pelo menos uma partícula de fármaco (isto é, pelo menos uma partícula de corticosteróide).

Desse modo, com a administração das mesmas dosagens de composições de acordo com a invenção, mais área de superfície de pulmão ou de cavidade nasal é coberta pela formulação de aerossol compreendendo composições de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado de acordo

com a invenção.

Outra vantagem do uso destes aerossóis aquosos é que eles permitem que composições solúveis em água, de acordo com a invenção, por exemplo, corticosteróides, sejam distribuídas ao pulmão inferior, via uma
5 formulação aquosa. Os corticosteróides micronizados convencionais são muito grandes para alcançar o pulmão periférico, indiferente do tamanho das gotículas produzidas pelo nebulizador. Os aerossóis aquosos compreendi-
dos de composições, de acordo com a invenção, permitem que os nebuliza-
dores gerassem gotículas aquosas muito pequenas (cerca de 0,5 a cerca de
10 2 microns) para distribuir um agente ativo solúvel em água ou insolúvel em água na forma de nanopartículas, tal como corticosteróide, ao alvéolo. Um exemplo de tais dispositivos é o aerossol Circular® (Westmed Corp., Tucson, Ariz).

Ainda outra vantagem dos aerossóis aquosos, de acordo com a
15 invenção, é que nebulizadores ultra-sônicos podem ser usados para distribuir um corticosteróide nanoparticulado pobremente solúvel em água, ou insolúvel em água, de acordo com a invenção, ao pulmão. Corticosteróides micronizados convencionais diferentes, o corticosteróide nanoparticulado, é prontamente aerolizado, e mostra boas características de deposição *in vi-*
20 *tro*. Uma vantagem específica destes aerossóis aquosos é que eles permitem que agentes ativos insolúveis em água, ou pobremente solúveis em água, tais como Corticosteróides, sejam aerolizados por nebulizadores ultra-sônicos que requerem nanopartículas compreendidas de composições de
acordo com a invenção para passarem através de orifícios muito finos para
25 controlar o tamanho das gotículas aerolizadas. Enquanto o material de fármaco convencional seria esperado fechar os poros, tais nanoparticulados são muito menores, e podem passar através dos poros sem dificuldade.

Em uma concretização da invenção, substancialmente todas as gotículas de dispersão líquida no aerossol aquoso da invenção compreen-
30 dem pelo menos uma partícula de anti-histamina, pelo menos um corticosteróide nanoparticulado, ou uma combinação destes.

b. Aerossóis de Pó Seco das Composições da Invenção

Uma formulação de inalação de pó seco pode ser produzida por pulverização-secagem de uma dispersão de corticosteróide nanoparticulado aquosa, de acordo com a invenção. Pelo menos uma anti-histamina pode ser adicionada à dispersão, ou antes, durante, ou após pulverização seca-
5 gem da dispersão de corticosteróide nanoparticulado. Alternativamente, pós secos compreendendo uma composição de corticosteróide nanoparticulado, de acordo com a invenção, podem ser produzidos por congelamento-secagem da dispersão de corticosteróide nanoparticulado. Combinações dos pós nanoparticulados secados por pulverização e congelados por pulveriza-
10 ção podem ser usadas em ambos inaladores de pó seco (DPIs) e inalador de dose medida pressurizada (pMDIs).

Os inaladores de pó seco (DPIs), que envolvem desagregação e aerolização de pós secos, normalmente ocorrem em um estouro de ar inspi-
rado que é retirado através da unidade para distribuir uma dosagem de fár-
15 maco. Tais dispositivos são descritos, por exemplo, na Patente dos Estados Unidos N° 4.807.814, que é dirigida a um injetor de pó pneumático tendo um estágio de sucção e um estágio de injeção; SU 628930 (Abstract), descrevendo um dispensador de energia mantido pela mão tendo um tubo de fluxo de ar axial; Fox et. al., *Powder and Bulk Engineering*, páginas 33-36 (Março
20 de 1998), descrevendo um edutor venturi tendo um tubo de admissão de ar axial a montante de uma restrição venturi; EP 347.779, descrevendo um dispensador de energia mantido pela mão tendo uma câmara de expansão dobrável; e Patente dos Estados Unidos N° 5.785.049. Os conteúdos totais destas referências são incorporados aqui por referência, e são dirigidos a
25 dispositivos de distribuição de pó seco para fármacos.

Uma formulação de inalação de pó seco pode também ser distribuída por meio de uma formulação de aerossol. Os pós podem consistir em agregados inaláveis de composições de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado de acordo com a invenção, ou de partículas inaláveis de um dilu-
30 ente que contém uma composição de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado embutida de acordo com a invenção. Pós compreendendo uma composição de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado de acordo

com a invenção podem ser preparados de dispersões aquosas de nanopartículas pela remoção da água por pulverização-secagem ou liofilização (secagem por congelamento). Pelo menos uma anti-histamina pode ser adicionada à dispersão de corticosteróide nanoparticulado, ou antes, durante, ou
5 depois da secagem por pulverização. A secagem por pulverização pode consumir menos tempo e ser menos custosa do que a secagem por congelamento, e, portanto, de custo mais efetivo.

Os dispositivos de distribuição de aerossol de pó seco devem ser capazes de distribuir precisa e repetidamente a quantidade pretendida
10 de uma composição de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado de acordo com a invenção. Além disso, tais dispositivos devem ser capazes de dispersar totalmente o pó seco em partículas individuais de um tamanho respirável.

As composições de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado podem ser usadas em ambos DPIs e pMDIs. (Dentro do contexto da presente invenção, "seco" refere-se a uma composição tendo menos do que
15 cerca de 5% de água). Formulações de aerossol nanoparticuladas são descritas na Patente dos Estados Unidos N° 6.811.767 para Bosch et. al., e, que é especificamente incorporada aqui por referência.

20 Em uma concretização da invenção, substancialmente todos os agregados de pó seco compreendem pelo menos uma partícula de anti-histamina, pelo menos uma partícula de corticosteróide nanoparticulado, ou uma combinação destes.

25 i. Pós Secados por Pulverização Compreendendo Composições de Anti-histamina/Corticosteróide Nanoparticulado

Pós compreendendo composições de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado, de acordo com a invenção, podem ser produzidos por secagem por pulverização de dispersão aquosa de uma composição de corticosteróide nanoparticulado de acordo com a invenção, e um estabilizador
30 de superfície para formar um pó seco que consiste em uma composição de corticosteróide nanoparticulado agregada. Pelo menos uma anti-histamina pode ser adicionada à composição de corticosteróide nanoparticulado, ou

antes, durante, ou após a secagem por pulverização. Os agregados podem ter um tamanho de cerca de 1 a cerca de 2 microns, que é adequado para distribuição do pulmão inferior. O tamanho de partícula do agregado pode ser aumentado para locais de distribuição alternativos alvos, tais como a região bronquial superior, ou a mucosa nasal, pelo aumento da concentração de uma composição de ou pelo aumento do tamanho de gotícula gerada pelo secador de pulverização.

Alternativamente, a dispersão aquosa de uma composição de corticosteróide nanoparticulado de acordo com a invenção e estabilizador de superfície pode conter um diluente dissolvido, tal como lactose ou manitol, quando secado por pulverização, forma partículas de diluente inaláveis, cada uma da qual compreendendo pelo menos um fármaco nanoparticulado embutido e modificador superficial aderido a este. As nanopartículas de diluente podem ter um tamanho de partícula de cerca de 1 a cerca de 2 microns, adequado para distribuição de pulmão inferior. Em adição, o tamanho de partícula de diluente pode ser aumentado para locais de distribuição alternados alvos, tais como a região bronquial superior, ou a mucosa nasal, pelo aumento da concentração de diluente dissolvido na dispersão aquosa antes da secagem por pulverização, ou pelo aumento do tamanho de gotícula gerada pelo secador de pulverização.

Pós secados por pulverização podem ser usados em DPIs e pMDIs, ou sozinhos, ou combinados com pó secado por congelamento de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado. Em adição, pós secados por pulverização compreendendo uma composição de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado, de acordo com a invenção, podem ser reconstituídos e usados em, ou nebulizadores à jato, ou nebulizadores ultra-sônicos, para gerar dispersão aquosa tendo tamanhos de partícula respiráveis, onde cada gotícula compreende pelo menos uma partícula de anti-histamina, pelo menos uma partícula de corticosteróide nanoparticulado, ou uma combinação destes. Dispersões concentradas de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado podem também serem usadas nestes aspectos da invenção.

ii. Pós Secados por Congelamento Compreendendo uma Composição de Anti-histamina/Corticosteróide Nanoparticulado

As composições de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado, de acordo com a invenção, na forma de dispersões de nanopartículas, podem também serem secadas por congelamento para obter-se pós adequados para distribuição nasal e pulmonar. Pelo menos uma anti-histamina pode ser adicionada à uma dispersão de corticosteróide nanoparticulado, ou antes, durante, ou após a secagem por congelamento. Tais pós podem conter agregados de composições de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado, de acordo com a invenção, tendo um estabilizador de superfície. Tais agregados podem ter tamanhos dentro de uma faixa respirável, isto é, cerca de 2 a cerca de 5 microns. Tamanhos de partícula de agregado maiores podem ser obtidos para locais de distribuição alternados alvos, tal como a mucosa nasal.

Os pós secados por congelamento do tamanho de partícula apropriado podem também serem obtidos por secagem por congelamento de dispersões aquosas de uma composição de acordo com a invenção e um estabilizador de superfície, que adicionalmente contém um diluente dissolvido, tal como lactose ou manitol. Nestes exemplos, os pós secados por congelamento consistem em partículas respiráveis de diluente, cada uma das quais contendo pelo menos uma partícula de anti-histamina embutida, pelo menos uma partícula de corticosteróide nanoparticulado, ou uma combinação destes.

Pós secados por congelamento podem ser usados em DPIs e pMDIs, ou sozinhos, ou combinados com pó secado por pulverização de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado. Em adição, pós secados por congelamento compreendendo uma composição de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado, de acordo com a invenção, podem ser reconstituídos e usados em, ou nebulizadores à jato, ou nebulizadores ultra-sônicos, para gerar dispersão aquosa tendo tamanhos de partícula respiráveis, onde cada gotícula compreende pelo menos uma partícula de anti-histamina, pelo menos uma partícula de corticosteróide nanoparticulado, ou uma combina-

ção destes. Dispersões concentradas de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado podem também serem usadas nestes aspectos da invenção.

c. Aerossóis Baseados em Propelentes

Outra concretização da invenção é dirigida a um processo e
5 composição para MDIs baseados em propelente (inaladores de dose medida), compreendendo composições de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado da invenção. Os pMDIs (inaladores de dose medida pressurizados) podem compreender partículas discretas de anti-histamina, partículas discretas de corticosteróide nanoparticulado, e estabilizador(es) de superfície,
10 cie, (2) agregados de anti-histamina, partículas de corticosteróide nanoparticulado, e estabilizador(es) de superfície, (3) partículas de diluente compreendendo as partículas embutidas de anti-histamina e corticosteróide nanoparticulado, e estabilizador(es) de superfície, ou soluções de fármacos, ou combinações destas, em solventes e/ou propelentes. Os pMDIs podem ser
15 usados para objetivar a cavidade nasal, as vias aéreas de condução do pulmão, ou os alvéolos. Comparado às formulações convencionais, a presente invenção proporciona distribuição aumentada para as regiões de pulmão inferior devido as nanopartículas de corticosteróide serem menores do que o material micronizado convencional (< 2 microns), e são distribuídas sobre
20 uma mucosa maior, ou área superficial alveolar, conforme comparado aos fármacos micronizados.

As composições de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado utilizadas nos pMDIs podem utilizar propelentes ou clorinados ou não-clorinados. As soluções de aerossol concentradas ou formulações de anti-
25 histamina/corticosteróide nanoparticulado, podem ser empregadas nos pMDIs.

Formulações oculares são na forma de uma solução compreendida de uma composição de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado, de acordo com a invenção, em um solvente apropriado, ou uma dispersão
30 ou suspensão deste, em uma fase líquida, e um estabilizador, detalhes do qual são colocados acima.

E. Métodos de Produção de Formulações de Anti-histamina/Corticosteróide

Nanoparticulado

As composições de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado podem ser produzidas usando-se qualquer método adequado conhecido na técnica. Métodos de produção de composições de agente ativo nanoparticulado incluem, por exemplo, moagem, homogeneização, precipitação, ou técnicas de geração de partícula de fluido supercríticas. Métodos exemplares de produção de composições de agente ativo nanoparticulado são descritos na Patente dos Estados Unidos N° 5.145.684. Métodos de produção de composições de agente ativo nanoparticulado são também descritos na

5 Patente dos Estados Unidos N° 5.518.187 para "Método de Moagem de Substâncias Farmacêuticas"; Patente dos Estados Unidos N° 5.718.388 para "Método Contínuo de Moagem de Substâncias Farmacêuticas"; Patente dos Estados Unidos N° 5.862.999 para "Método de Moagem de Substâncias Farmacêuticas"; Patente dos Estados Unidos N° 5.665.331 para "Co-

15 Microprecipitação de Agentes Farmacêuticos Nanoparticulados com Modificadores de Crescimento de Cristal"; Patente dos Estados Unidos N° 5.662.883 para "Co-Microprecipitação de Agentes Farmacêuticos Nanoparticulados com Modificadores de Crescimento de Cristal"; Patente dos Estados Unidos N° 5.560.932 para "Microprecipitação de Agentes Farmacêuticos

20 Nanoparticulados"; Patente dos Estados Unidos N° 5.543.133 para "Processo de Preparação de Composições de Contraste de Raios X"; Patente dos Estados Unidos N° 5.534.270 para "Método de Preparação de Nanopartículas de Fármaco Estável"; Patente dos Estados Unidos N° 5.510.118 para "Processo de Preparação de Composições Terapêuticas Contendo Nanopartículas"; e Patente dos Estados Unidos N° 5.470.583 para "Método de Preparação de Composições de Nanopartícula Contendo Fosfolipídios Carregados para Reduzir Agregação", todas das quais sendo especificamente incorporadas aqui por referência.

As composições de corticosteróide nanoparticulado resultantes,

30 ou dispersões, podem ser combinadas com pelo menos uma anti-histamina e, em seguida, utilizadas em formulações de dosagem sólida, semi-sólida ou líquida, tais como dispersões líquidas, géis, aerossóis, ungüentos, cremes,

formulações de liberação controlada, formulações de alimento rápido, formulações liofilizadas, comprimidos, cápsulas, formulações de liberação retardada, formulações de liberação estendida, formulações de liberação pulsativa, formulações de liberação imediata misturada e de liberação controlada, etc.

- 5 Em outro aspecto da invenção, é provido um método de preparação das formulações de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado da invenção. O método compreende as etapas de: dispersão da quantidade de dosagem desejada de um corticosteróide em um meio de dispersão líquido no qual o fármaco é pobremente solúvel; e (2) redução mecanicamente do
- 10 tamanho de partícula do corticosteróide a um tamanho de partícula médio efetivo de menos do que cerca de 2000 nm. Um estabilizador de superfície pode ser adicionado ao meio de dispersão, ou antes, durante, ou após a redução de tamanho de partícula do corticosteróide. O meio de dispersão líquido pode ser mantido em um pH fisiológico, por exemplo, dentro de uma
- 15 faixa de cerca de 3,0 a cerca de 8,0 durante o processo de redução de tamanho; mais preferivelmente dentro da faixa de cerca de 5,0 a cerca de 7,5 durante o processo de redução de tamanho. Preferivelmente, o meio de dispersão usado no qual o ingrediente ativo é pobremente solúvel pode ser usado, tal como óleo de cártamo, etanol, t-butanol, glicerina, polietileno glicol
- 20 (PEG), hexano, ou glicol. Em seguida à redução do tamanho de partícula do pelo menos um corticosteróide, pelo menos uma anti-histamina é adicionada à composição.

- Usando-se um método de redução de tamanho de partícula, o tamanho de partícula do corticosteróide é reduzido a um tamanho de partícula
- 25 média efetivo de menos do que cerca de 2000 nm. Métodos efetivos de provisão de força mecânica para redução de tamanho de partícula do corticosteróide incluem moagem de esfera, moagem média, e homogeneização, por exemplo, com um Microfluidizer® (Microfluidics Corp.). A moagem de esfera é um processo de moagem de baixa energia que usa meio de moagem, fármaco, estabilizador, e líquido. Os materiais são colocados em um
- 30 vaso de moagem que é girado a velocidade ótima tal que o meio entra em cascata e reduz o tamanho de partícula do fármaco por impacto. O meio u-

sado deve ter uma alta densidade conforme a energia para a redução de partícula é provida por gravidade, e a massa do meio de atrito. Em seguida à redução do tamanho de partícula do pelo menos um corticosteróide, pelo menos uma anti-histamina é adicionada à composição.

5 1. Redução do Tamanho de Partícula do Corticosteróide Usando-se Moagem

A moagem média é um processo de moagem de alta energia. Corticosteróide, estabilizador de superfície e líquido são colocados em um reservatório, e recirculados em uma câmara compreendendo meio de moagem e um eixo giratório/impulsor. O eixo giratório agita o meio de moagem, que submete as partículas de corticosteróide à impacto e forças de cisalhamento, reduzindo, desse modo, o tamanho de partícula do corticosteróide.

O corticosteróide pode ser adicionado a um meio líquido em que é essencialmente insolúvel para formar uma pré-mistura. O estabilizador de superfície pode estar presente na pré-mistura, ou pode ser adicionado à dispersão de corticosteróide em seguida à redução de tamanho de partícula. A pré-mistura pode ser usada diretamente pela sujeição da mesma à meios mecânicos para reduzir o tamanho de partícula de corticosteróide médio na dispersão a menos do que cerca de 2000 nm. É preferido que a pré-mistura seja usada diretamente quando um moinho de esfera é usado para atrito. Alternativamente, o corticosteróide e pelo menos um estabilizador de superfície podem ser dispensados no meio líquido usando-se agitação adequada, por exemplo, um misturador tipo Cowles, até que uma dispersão homogênea seja observada na qual não existam aglomerados de corticosteróide visíveis a olho nu. É preferido que a pré-mistura seja submetida a tal etapa de dispersão de pré-moagem quando um moinho de meio de recirculação é usado para atrito.

Os meios mecânicos aplicados para reduzir o tamanho de partícula do corticosteróide tomam a forma de um moinho de dispersão. Moinhos de dispersão adequados incluem um moinho de esfera, um moinho de atrito, um moinho vibratório, e moinhos médios, tal como um moinho de areia e um moinho de gota. Um moinho médio é preferido devido ao tempo de moa-

gem relativamente mais curto requerido para proporcionar a redução desejada no tamanho de partícula. Para moinho médio, a viscosidade aparente da pré-mistura é preferivelmente de cerca de 1 até cerca de 100 centipoises. Tais faixas tendem a proporcionar um equilíbrio ótimo entre redução de tamanho de partícula de corticosteróide eficiente e erosão média.

O tempo de atrito do corticosteróide pode variar amplamente, e depende principalmente dos meios mecânicos particulares e condições de processamento selecionadas. Alternativamente, tempos de processamento de menos do que 1 dia (tempos de residência de um minuto até várias horas) são possíveis com o uso de um moinho médio de alto cisalhamento.

As partículas de corticosteróide podem ser reduzidas em tamanho à uma temperatura que não degrada significativamente a molécula de corticosteróide. Temperaturas de processamento de menos do que cerca de 30 a menos do que cerca de 40°C são ordinariamente preferidas. Se desejado, o equipamento de processamento pode ser arrefecido com equipamento de arrefecimento convencional. O controle da temperatura, por exemplo, por revestimento ou imersão da câmara de moagem em água gelada, é contemplado. Geralmente, o método da invenção é convenientemente efetuado sob condições de temperatura ambiente e a pressões de processamento que são seguras e efetivas para o processo de moagem. As pressões ambientes de processamento são típicas de moinhos de esfera, moinhos de atrito, e moinhos vibratórios.

Meio de Moagem

O meio de moagem para a etapa de redução de tamanho de partícula do corticosteróide pode ser selecionado a partir de meio rígido, preferivelmente esférico e particulado, na forma tendo um tamanho médio menor do que cerca de 3 mm e, mais preferivelmente, menor do que cerca de 1 mm. Tal meio desejavelmente pode proporcionar as partículas da invenção com tempos de processamento mais curtos, e conceder menos desgaste ao equipamento de moagem. A seleção de material para o meio de moagem não é acreditada ser crítica. Óxido de zircônio, tal como 95% de ZrO estabilizado com ítrio, silicato de zircônio, cerâmica, aço inoxidável, titânia, alumina,

95% de ZrO estabilizado com ítrio, meio de moagem de vidro, e meio de moagem polimérico, são materiais de moagem exemplares.

O meio de moagem pode compreender partículas que são preferivelmente substancialmente esféricas na forma, por exemplo, gotas, consistindo essencialmente em resina polimérica, ou outro material adequado. Alternativamente, o meio de moagem pode compreender um núcleo tendo um revestimento de uma resina polimérica aderida a este. A resina polimérica pode ter uma densidade de cerca de 0,8 a cerca de 3,0 g/cm³.

Em geral, resinas poliméricas adequadas são química e fisicamente inertes, substancialmente livres de metal, solvente e monômeros, e de dureza e friabilidade suficientes para capacitá-las a serem aparadas ou trituradas durante moagem. As resinas poliméricas adequadas incluem poliestirenos reticulados, tais como poliestireno reticulado com divinilbenzeno; copolímeros de estireno; policarbonatos; poliacetais, tal como Delrin® (E. I. du Pont de Nemours and Co.); polímeros e copolímeros de cloreto de vinila; poliuretanos; poliamidas; poli(tetrafluoretilenos), por exemplo, Teflon® (E. I. du Pont de Nemours and Co.), e outros fluorpolímeros; polietilenos de alta densidade; polipropilenos; éteres e ésteres de celulose, tal como acetato de celulose; polihidroximetacrilato; acrilato de polihidroxietila; e polímeros contendo silício, tais como polissiloxano e similares. O polímero pode ser biodegradável. Polímeros biodegradáveis exemplares incluem poli(lactides), copolímeros de poli(glicolides) de lactides e glicolide, polianidridos, poli(hidroxietil metacrilato), poli(imino carbonatos), poli(N-acilhidroxiprolina)ésteres, poli(N-palmitoil hidroxiprolina) ésteres, copolímeros de etileno-acetato de vinila, poli(ortoésteres), poli(caprolactonas), e poli(fosfazenos). Para polímeros biodegradáveis, contaminação a partir do próprio meio vantajosamente pode se metabolizar *in vivo* em produtos biologicamente aceitáveis que podem ser eliminados do corpo.

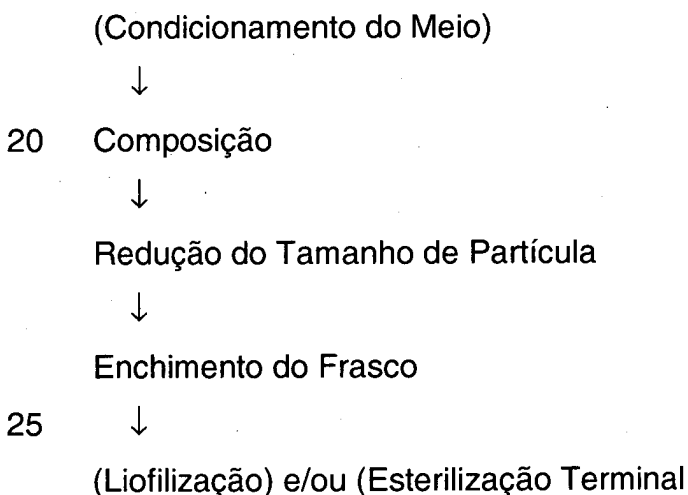
O meio de moagem preferivelmente varia em tamanho de cerca de 0,01 a cerca de 3 mm. Para moagem fina, o meio de moagem é preferivelmente de cerca de 0,02 a cerca de 2 mm, e, mais preferivelmente, de cerca de 0,03 a cerca de 1 mm em tamanho.

Em um processo de moagem preferido, as partículas de corticosteróide são produzidas continuamente. Tal método compreende introduzir continuamente o corticosteróide ativo em uma câmara de moagem, contactar os compostos com meio de moagem enquanto na câmara para reduzir o tamanho de partícula, e remover continuamente a nanopartícula ativa a partir da câmara de moagem.

O meio de moagem é separado a partir do corticosteróide nanoparticulado moído usando-se técnicas de separação convencionais, em um processo secundário, tal como por filtração simples, peneiramento através de um filtro de malha ou peneira, e similares. Outras técnicas de separação, tais como centrifugação, podem também ser empregadas.

Manufaturamento de Produto Estéril

O desenvolvimento de composições injetáveis requer a produção de um produto estéril. O processo de manufaturamento da presente invenção é similar aos processos de manufaturamento típicos conhecidos para suspensões estéreis. Um fluxograma de processo de manufaturamento de suspensão estéril típico é como se segue:



Conforme indicado pelas etapas opcionais em parênteses, algum do processamento é dependente do método de redução do tamanho de partícula e/ou método de esterilização. Por exemplo, condicionamento do meio não é requerido para um método de moagem que não usa meio. Se esterilização terminal não é praticável devido a instabilidade química e/ou física, processamento asséptico pode ser usado.

2. Redução do Tamanho de Partícula de Corticosteróide Usando Homogeneização

A homogeneização é uma técnica que não usa meio de moagem. Corticosteróide, estabilizador de superfície, e líquido (ou fármaco e líquido com o estabilizador de superfície adicionado após redução do tamanho de partícula) constituem uma corrente de processo impulsionada em uma zona de processo, que no Microfluidizer® é denominado a Câmara de Interação. O produto a ser tratado é induzido na bomba, e, em seguida, forçado para fora. A válvula de segurança do Microfluidizer® purga ar para fora da bomba. Uma vez que a bomba é enchida com produto, a válvula de segurança é fechada, e o produto é forçado através da câmara de interação. A geometria da câmara de interação produz forças poderosas de cisalhamento, impacto, e cavitação, que são responsáveis pela redução do tamanho de partícula do corticosteróide. Especificamente, dentro da câmara de interação, o produto pressurizado é dividido em duas correntes, e acelerado à velocidades extremamente altas. Os jatos formados são, em seguida, dirigidos uns em direção aos outros, e colidem na zona de interação. O produto resultante tem partícula muito fina e uniforme, ou tamanho de gotícula. O Microfluidizer® também proporciona um trocador de calor para permitir arrefecimento do produto. A Patente dos Estados Unidos Nº 5.510.118, que é especificamente incorporada por referência, refere-se a um processo usando um Microfluidizer®.

3. Redução do Tamanho de Partícula de Corticosteróide Usando Precipitação

Outro método de formação da dispersão de corticosteróide de nanopartícula desejada é por microprecipitação. Este é um método de preparação de dispersão estável de partículas nanoparticuladas da composição de acordo com a invenção na presença de uma ou mais estabilizadores de superfície, e um ou mais agentes ativos de superfície de intensificação de estabilidade de colóide livres de qualquer traço de solventes tóxicos, ou impurezas de metal pesado solubilizadas. Tal método compreende, por exemplo, (1) dissolução da composição de corticosteróide de acordo com a inven-

ção, em um solvente adequado com mistura; (2) adição da formulação a partir da etapa (1) com mistura a uma solução compreendendo pelo menos um estabilizador de superfície para formar uma solução clara; e (3) precipitação da formulação a partir da etapa (2) com mistura usando um não-solvente apropriado. O método pode ser seguido pela remoção de qualquer sal formado, se presente, por diálise ou diafiltração e concentração da dispersão por meios convencionais. A composição de corticosteróide nanoparticulado resultante pode ser combinada com pelo menos uma anti-histamina e, em seguida, utilizada em nebulizadores líquidos, ou processadas para formar um pó seco para uso em um DPI ou pMDI.

4. Sistema de Moagem Não-Pressurizada Não-Aquosa

Em um sistema de moagem não-aquosa não-pressurizada, um líquido não-aquoso tendo uma pressão de vapor de cerca de 1 atm ou menos à temperatura ambiente, e em que a composição de corticosteróide nanoparticulado é essencialmente insolúvel, é usado como um meio de moagem úmido para produzir uma composição de corticosteróide nanoparticulado. Em tal processo, uma pasta fluida compreendida do corticosteróide e estabilizador de superfície no meio não-aquoso para gerar uma composição de corticosteróide nanoparticulado. Exemplos de meio não-aquoso adequado incluem etanol, tricloromonofluormetano, (CFC-11), e diclorotetrafluoreto-
no (CFC-114). Uma vantagem de usar CFC-11 é que ele pode ser manuseado em somente temperaturas ambientes marginalmente frias, onde o CFC-114 requer condições mais controladas para evitar evaporação. Após completação da moagem, o meio líquido pode ser removido e recuperado sob vácuo ou aquecimento, resultando em uma composição de corticosteróide nanoparticulado seca. A composição de corticosteróide nanoparticulado seca pode, em seguida, ser enchida em um recipiente adequado e carregada com um propelente final. Propelentes de produto final exemplares, que idealmente não contêm hidrocarbonetos clorinados, incluem HFA-134a (tetrafluoreto) e HFA-227 (heptafluoropropano). Enquanto que propelentes não-clorinados podem ser preferidos por razões ambientais, os propelentes clorinados podem também serem usados neste aspecto da invenção.

5. Sistema de Moagem Pressurizada Não-Aquosa

Em um sistema de moagem não-aquosa pressurizada, um meio líquido não-aquoso tendo uma pressão de vapor significativamente maior do que 1 atm à temperatura ambiente, é usado no processo de moagem para produzir uma composição de corticosteróide nanoparticulado. Se o meio de moagem é um propelente de hidrocarboneto halogenado adequado, a dispersão de corticosteróide nanoparticulado resultante pode ser enchida em um recipiente de pMDI adequado (seguindo a adição de pelo menos uma anti-histamina). Alternativamente, o meio de moagem pode ser removido e recuperado sob vácuo ou aquecimento, para produzir uma composição seca compreendida de uma composição de corticosteróide nanoparticulado seca. Em seguida à adição de pelo menos uma anti-histamina, esta composição pode, em seguida, ser enchida em um recipiente apropriado e carregada com um propelente adequado para uso em um pMDI.

6. Métodos de Produção de Formulações de Aerossol

Uma composição de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado de acordo com a invenção para administração de aerossol pode ser produzida por, por exemplo, por:

(1) nebulização de uma dispersão aquosa de uma composição de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado de acordo com a invenção, no qual a composição da invenção compreende pelo menos uma anti-histamina, pelo menos um corticosteróide nanoparticulado, e pelo menos um estabilizador de superfície, no qual o corticosteróide nanoparticulado é obtido por moagem, homogeneização, precipitação, ou técnicas de geração de partícula de fluido supercríticas;

(2) aerolização de um pó seco de agregados de uma composição de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado de acordo com a invenção, compreendendo pelo menos uma anti-histamina, pelo menos um corticosteróide nanoparticulado, e pelo menos um estabilizador de superfície (a composição aerolizada pode adicionalmente conter um diluente), no qual o corticosteróide nanoparticulado é obtido por moagem, homogeneização, precipitação, ou técnicas de geração de partícula de fluido supercríticas; ou

(3) aerolização de uma suspensão de agregados de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado de acordo com a invenção em um propelente não-aquoso, no qual a composição da invenção compreende pelo menos uma anti-histamina, pelo menos um corticosteróide nanoparticulado, e pelo menos um estabilizador de superfície, no qual o corticosteróide nanoparticulado é obtido por moagem, homogeneização, precipitação, ou técnicas de geração de partícula de fluido supercríticas. Os agregados de uma composição nanoparticulada de acordo com a invenção e estabilizador de superfície, que podem adicionalmente compreender um diluente, podem ser produzidos em um sistema não-pressurizado, ou um sistema não-aquoso pressurizado. Formulações de aerossol concentradas podem também serem produzidas por tais métodos.

7. Formulações de Aerossol de Pó Secada por Pulverização

A secagem por pulverização é um processo usado para obter um pó compreendendo partículas de corticosteróide nanoparticulado em seguida à redução de tamanho de partícula em um meio líquido. Em geral, a secagem por pulverização é usada quando o meio líquido tem uma pressão de vapor de menos do que cerca de 1 atm à temperatura ambiente. Um secador por pulverização é um dispositivo que permite a evaporação de líquido e coleta de pó. Uma amostra de líquido, ou uma solução ou suspensão, é alimentada em um bocal de pulverização. O bocal gera gotículas da amostra dentro de uma faixa de cerca de 20 a cerca de 100 μm de diâmetro que são, em seguida, transportadas por um gás transportador em uma câmara de secagem. A temperatura do gás transportador é tipicamente entre cerca de 80 e cerca de 200 graus C. As gotículas são submetidas a evaporação líquida rápida, deixando pra trás partículas secas que são coletadas em um reservatório especial atrás de um aparelho de ciclone.

Se a amostra de líquido consiste em uma dispersão aquosa de corticosteróide nanoparticulado e pelo menos um estabilizador de superfície, o produto coletado consistirá em agregados esféricos de corticosteróide nanoparticulado e estabilizador de superfície. Se a amostra de líquido compreende uma dispersão aquosa de corticosteróide nanoparticulado e estabiliza-

dor de superfície em que um material diluente inerte foi dissolvido (tal como, lactose ou manitol), o produto coletado consistirá em partículas de diluente (por exemplo, lactose ou manitol) que compreendem uma composição de corticosteróide nanoparticulado embutido. Pelo menos uma anti-histamina

5 pode ser adicionada à dispersão de corticosteróide nanoparticulado, ou antes, durante, ou após secagem por pulverização. O tamanho final do produto coletado pode ser controlado, e depende da concentração da composição de corticosteróide nanoparticulado, anti-histamina, e/ou diluente da amostra de líquido, bem como do tamanho de gotícula produzida pelo bocal do secador

10 de pulverização. Para distribuição no pulmão inferior, é desejável que o tamanho do produto coletado seja menor do que 2 microns de diâmetro, para distribuição para as vias aéreas de condução, é desejável que o tamanho do produto coletado seja cerca de 2 a cerca de 6 microns de diâmetro, e para distribuição nasal, um tamanho de produto coletado de cerca de 5 a cerca de

15 100 μm é preferido. Os produtos coletados podem, em seguida, serem usados em DPIs convencionais para distribuição pulmonar ou nasal, dispersos em propelentes para uso em pMDIs, ou as partículas podem ser reconstituídas em água para uso em nebulizadores.

Em alguns exemplos, pode ser desejável adicionar um transportador inerte ao material secado por pulverização para aperfeiçoar as propriedades de medição do produto final. Este pode especialmente ser o caso quando o pó secado por pulverização é muito pequeno (menos do que cerca de 5 microns), ou quando a dose pretendida é extremamente pequena, pela qual a medição da dose torna-se difícil. Em geral, tais partículas transportadoras (também conhecidas como agentes de massa), são muito grandes

20 para serem distribuídas para o pulmão e simplesmente impactam a boca e garganta, e são engolidas. Tais transportadores tipicamente consistem em açúcares, tais como lactose, manitol, ou trehalose. Outros materiais inertes, incluindo polissacarídeos e celulósicos, podem também ser úteis como

25 transportadores.

30

Os pós secados por pulverização compreendendo composição de anti-histamina/ corticosteróide nanoparticulado de acordo com a inven-

ção, podem ser usados em DPIs convencionais, dispersos em propelentes para uso em pMDIs, ou reconstituídos em um meio líquido para uso com nebulizadores.

8. Composições Nanoparticuladas Secadas por Congelamento

5 Para uma composição de acordo com a invenção que é desnatura-
rada ou desestabilizada pelo calor, tal como tendo um ponto de fusão baixo
(isto é, cerca de 70 a cerca de 150 graus C), ou, por exemplo, biológicos,
sublimação é preferida sobre evaporação para obter-se uma composição de
10 sublimação evita as altas temperaturas de processo associadas com a se-
cagem por pulverização. Em adição, a sublimação, também conhecida como
secagem por congelamento ou liofilização, pode aumentar a estabilidade de
armazenamento de uma composição de acordo com a invenção, particular-
mente para produtos biológicos. As partículas secadas por congelamento
15 podem também serem reconstituídas e usadas em nebulizadores. Os agre-
gados de uma composição de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado
secados por congelamento de acordo com a invenção podem ser misturados
com, ou intermediários de pó seco, ou usados sozinho em DPIs e pMDIs
para distribuição ou nasal ou pulmonar.

20 A sublimação envolve congelamento do produto e sujeição da
amostra a condições de vácuo fortes. Isto permite que o gelo formado seja
transformado diretamente a partir de um estado sólido em um estado de va-
por. Tal processo é altamente eficiente e, portanto, proporciona maiores ren-
dimentos do que secagem por pulverização. O produto secado por congela-
25 mento resultante compreende a composição de anti-histamina/corticoste-
róide nanoparticulado de acordo com a invenção. A composição de acordo
com a invenção é tipicamente presente em um estado agregado, e pode ser
usada para inalação apenas (ou pulmonar ou nasal), em conjunto com mate-
riais diluentes (lactose, manitol, etc) em DPIs ou pMDIs, ou reconstituída
30 para uso em um nebulizador.

F. Método de Tratamento

Ainda outro aspecto da invenção proporciona um método de tra-

tamento de um mamífero incluindo humano, usando a composição de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado da invenção para a profilaxia ou tratamento de doenças relacionadas respiratórias, tal como asma, enfisema, síndrome de angústia respiratória, bronquite crônica, fibrose cística, doença pulmonar obstrutiva crônica, rejeição de transplante de órgão, tuberculose, e outras infecções do pulmão, infecções fugais, enfermidade respiratória associada com síndrome de imunodeficiência adquirida, oncologia, e administração sistêmica de um antiemético, analgésico, agente cardiovascular, etc. As formulações e método resultam na cobertura de área superficial de pulmão e nasal aperfeiçoada pela composição administrada de acordo com a invenção.

Tais métodos compreendem as etapas de administração a um indivíduo de uma quantidade terapeuticamente efetiva da composição de anti-histamina/corticosteróide nanoparticulado da invenção, via qualquer método adequado.

Em uma concretização da invenção, as composições da invenção são administradas via uma forma de dosagem de aerossol. Os aerossóis da invenção, ambos aquoso e de pó seco, são particularmente úteis no tratamento de doença relacionada respiratória, tais como asma, enfisema, síndrome de angústia respiratória, bronquite crônica, fibrose cística, doença pulmonar obstrutiva crônica, rejeição de transplante de órgão, tuberculose, e outras infecções do pulmão, infecções fugais, enfermidade respiratória associada com síndrome de imunodeficiência adquirida, oncologia, e administração sistêmica de um antiemético, analgésico, agente cardiovascular, etc. As formulações e método resultam na cobertura de área superficial de pulmão e nasal aperfeiçoada pela composição administrada de acordo com a invenção.

Um versado na técnica apreciará que quantidades efetivas de uma anti-histamina e corticosteróide podem ser determinadas empiricamente, e podem ser empregadas na forma pura, ou, onde tais formas existem, no sal farmacologicamente aceitável, éster, ou forma de pró-fármaco. O nível de dosagem selecionado depende do efeito terapêutico desejado, da rota de

administração, da potência da anti-histamina e corticosteróide administradas, da duração desejada de tratamento, e de outros fatores.

As composições de unidade de dosagem podem conter tais quantidades de tais submúltiplos destas conforme podem ser usadas para
5 produzir a dosagem diária. Será compreendido, contudo, que o nível de dose específica para qualquer paciente particular dependerá de uma variedade de fatores: o tipo e o grau da resposta celular ou fisiológica a ser alcançada, atividade do agente específico ou composição empregada; os agentes espe-
cíficos ou composição empregada; a idade, peso do corpo, saúde geral, se-
10 xo, e dieta do paciente; o tempo de administração, rota de administração, e taxa de excreção do agente, a duração do tratamento; fármacos usadas em combinação ou coincidental com o agente específico; e fatores similares bem conhecidos nas artes médicas.

Os exemplos seguintes são dados para ilustrar a invenção. Deve
15 ser compreendido, contudo, que o espírito e escopo da invenção não é para estar limitado às condições específicas e detalhes descritos nestes exem- plos, mas devem somente estar limitados pelo escopo das reivindicações que se seguem. Todas as referências aqui identificadas, incluindo as paten- tes dos Estados Unidos, são, desse modo, expressamente incorporadas por
20 referência.

Todos os componentes da formulação foram obtidos comercial- mente. As medições do tamanho de partícula por difusão de luz foram reali- zadas em um Analisador de Distribuição de Tamanho de Partícula por Difu- são de Laser LA-910 (Horiba Instruments, Inc., Irvine, CA). Os dados do ta-
25 manho de partícula são baseados nas estatísticas de volume.

Exemplo 1

A proposta deste exemplo foi preparar uma formulação nanopar- ticulada de triamcinolona acetona.

Substância de fármaco de triamcinolona acetona (1,12 g) (P-
30 MRS) foi combinada com 8,95 g de uma solução de 5% de hidroxipropilmetil celulose (HPMC) (Pharmacoat® 603; Shin-Etsu), 0,24 g de uma solução de 5% de docusato de sódio, e 12,08 g de água estéril para injeção de USP. A

pasta fluida grosseira foi moída em uma máquina NanoMill (Patente dos Estados Unidos Nº 6.431.478; Elan Drug Delivery (King of Prússia, PA)), equipada com uma câmara de 50 mL, e contendo 0,5 mm de meio de moagem de poliestireno reticulado (PolyMill-500; Dow Chemical) a 1333 rpm por 60 minutos (carga média de 89%). Durante processamento, água fria (aproximadamente 5°C) foi circulada através de uma jaqueta da câmara de moinho.

A composição final da dispersão colhida foi 5% de triamcinolona acetona, 2% de HPMC, e 0,05% de docusato de sódio (todos os valores em base p/p). A dispersão resultante tinha um tamanho de partícula de triamcinolona acetona médio de 294 nm, com um D50 de 282 nm, um D90 de 407 nm, e um D95 de 457 nm. Após 1 minuto de sonicação, a dispersão tinha um tamanho de partícula de triamcinolona acetona médio de 292 nm, com um D50 de 281 nm, um D90 de 401 nm, e um D95 de 446 nm. As medições do tamanho de partícula similar em seguida à sonicação indicam a ausência de agregados de triamcinolona acetona. Tais agregados são indesejáveis.

O exemplo demonstra a preparação bem-sucedida de uma composição de triamcinolona nanoparticulada, conforme o tamanho de partícula da triamcinolona acetona D50 resultante foi menos do que 2 microns.

20. Exemplo 2

A proposta deste exemplo foi preparar uma formulação nanoparticulada de budesonida.

Substância de fármaco de budesonida (1,11 g) (Sicor Pharmaceuticals, Inc.) foi combinada com 0,13 g de polissorbato 80 e 21,40 g de água estéril para injeção de USP. A pasta fluida grosseira foi moída em uma máquina NanoMill-01 equipada com uma câmara de 50 mL, e contendo 0,5 mm de meio de moagem de poliestireno reticulado (PolyMill-500; Dow Chemical) a 1333 rpm por 60 minutos (carga média de 89%). Durante processamento, água fria (aproximadamente 5°C) foi circulada através de uma jaqueta da câmara de moinho.

A composição final da dispersão colhida foi 5% de budesonida, 0,5% de polissorbato 80 (todos os valores em base p/p). A dispersão resul-

tante tinha um tamanho de partícula de budesonida médio de 287 nm, com um D50 de 277 nm, um D90 de 389 nm, e um D95 de 437 nm. Após 1 minuto de sonicação, a dispersão tinha um tamanho de partícula de budesonida médio de 327 nm, com um D50 de 318, um D90 de 421 nm, e um D95 de 458 nm. As medições do tamanho de partícula similar em seguida à sonicação indicam a ausência de agregados de budesonida. Tais agregados são indesejáveis.

O exemplo demonstra a preparação bem-sucedida de uma composição de budesonida nanoparticulada, conforme o tamanho de partícula da budesonida D50 resultante foi menos do que 2 microns.

Exemplo 3

A proposta deste exemplo foi preparar uma formulação nanoparticulada de propionato de fluticasona.

Substância de fármaco de propionato de fluticasona (1,12 g) (Dey Laboratories, Inc.) foi combinada com 8,95% g de 5% de solução de polidona (Plasdone® K29-32; ISP), 0,23 g de uma solução de 5% de sódio lauril sulfato, e 12,09 de água estéril para injeção de USP. A pasta fluida grosseira foi moída em uma máquina NanoMill-01 equipada com uma câmara de 50 mL, e contendo 0,5 mm de meio de moagem de poliestireno reticulado (PolyMill-500; Dow Chemical) a 1333 rpm por 60 minutos (carga média de 89%). Durante processamento, água fria (aproximadamente 5°C) foi circulada através de uma jaqueta da câmara de moinho.

A composição final da dispersão colhida foi 5% de propionato de fluticasona, 2% de povidona K29-32, e 0,05% de sódio lauril sulfato (todos os valores em base p/p). A dispersão resultante tinha um tamanho de partícula de propionato de fluticasona médio de 150 nm, com um D50 de 134 nm, um D90 de 251 nm, e um D95 de 298 nm. Após 1 minuto de sonicação, a dispersão tinha um tamanho de partícula de propionato de fluticasona médio de 165 nm, com um D50 de 151 nm, um D90 de 253 nm, e um D95 de 291 nm. As medições do tamanho de partícula similar em seguida à sonicação indicam a ausência de agregados de propionato de fluticasona. Tais agregados são indesejáveis.

O exemplo demonstra a preparação bem-sucedida de uma composição de propionato de fluticasona nanoparticulado, conforme o tamanho de partícula da propionato de fluticasona D50 resultante foi menos do que 2 microns.

5 Exemplo 4

A proposta deste exemplo foi preparar e caracterizar uma composição compreendendo corticosteróide nanoparticulado e uma anti-histamina.

10 Triamcinolona acetonida nanoparticulada (0,40 g; Exemplo 1) foi combinada com 1,25% de uma solução de cloridrato de azelastina (1,60 g) para produzir 2,00 g de amostra compreendendo 1% de triamcinolona acet-

15 Em seguida à combinação do corticosteróide e anti-histamina, o tamanho de partícula do corticosteróide foi medido. O tamanho de partícula médio inicial para triamcinolona acetonida foi 577 nm, com um D50 de 350 nm, um D90 de 1263 nm, e um D95 de 1811 nm. Após 1 minuto de sonicação, as nanopartículas de triamcinolona acetonida tinham um tamanho médio de 425 nm, com um D50 de 333, um D90 de 748 nm, e um D95 de 1034 nm.

20 Este exemplo demonstra a preparação bem-sucedida de uma composição compreendendo um corticosteróide nanoparticulado e uma anti-histamina, conforme seguindo combinação dos dois agentes ativos e o corticosteróide nanoparticulado retidos, um tamanho de partícula D50 foi menos do que 2 microns.

25 Exemplo 5

A proposta deste exemplo foi preparar e caracterizar uma composição compreendendo corticosteróide nanoparticulado e uma anti-histamina.

30 Triamcinolona acetonida nanoparticulada (0,40 g; Exemplo 1) foi combinada com 1,25% de uma solução de cloridrato de azelastina (1,60 g) e água (1, 44 g) para produzir 2,00 g de amostra compreendendo 1% de triamcinolona acetonida e 0,1% de cloridrato de azelastina (todos os valores

em p/p).

Em seguida à combinação do corticosteróide e anti-histamina, o tamanho de partícula do corticosteróide foi medido. O tamanho de partícula médio inicial para triamcinolona acetonida foi 990 nm, com um D50 de 312 nm, um D90 de 834 nm, e um D95 de 6527 nm. Após 1 minuto de sonicação, as nanopartículas de triamcinolona acetonida tinham um tamanho médio de 309 nm, com um D50 de 295 nm, um D90 de 433 nm, e um D95 de 490 nm. As medições do tamanho de partícula similar em seguida à sonicação indicam a ausência de agregados de propionato de fluticasona. Tais agregados são indesejáveis.

Este exemplo demonstra a preparação bem-sucedida de uma composição compreendendo um corticosteróide nanoparticulado e uma anti-histamina, conforme seguindo combinação dos dois agentes ativos e o corticosteróide nanoparticulado retidos, um tamanho de partícula D50 foi menos do que 2 microns. Contudo, esta formulação não é tão preferida quanto aquela dada no Exemplo 4, como o tamanho de partícula de D90 antes da sonicação, e o tamanho de partícula de D90 de 490 nm em seguida à 1 minuto de sonicação, indica que vários agregados de triamcinolona acetonida estão presentes na composição.

20 Exemplo 6

A proposta deste exemplo foi preparar e caracterizar uma formulação compreendendo um corticosteróide nanoparticulado e uma anti-histamina.

Triamcinolona acetonida nanoparticulada (0,10 g; Exemplo 1) foi combinada com 1,25% de uma solução de cloridrato de azelastina (4,00 g) e água (0,90 g) para produzir 5,00 g de amostra compreendendo 0,1% de triamcinolona acetonida e 1% de cloridrato de azelastina (todos os valores em p/p).

Em seguida à combinação do corticosteróide e anti-histamina, o tamanho de partícula do corticosteróide foi medido. O tamanho de partícula médio inicial para triamcinolona acetonida foi 158,669 nm, com um D50 de 129,570 nm, um D90 de 363,714 nm, e um D95 de 436,656 nm. Após 1 mi-

nuto de sonicação, as nanopartículas de triamcinolona acetonida tinham um tamanho médio de 642 nm, com um D50 de 318 nm, um D90 de 618 nm, e um D95 de 2132 nm. As medições do tamanho de partícula similar em seguida à sonicação indicam a ausência de agregados de propionato de fluticasona. Tais agregados são indesejáveis.

Como a composição resultante compreendida de uma composição de corticosteróide tendo um tamanho de partícula de D50 de mais do que 2 microns antes da sonicação, esta combinação particular de anti-histamina e corticosteróide nanoparticulado, nas concentrações de corticosteróide e anti-histamina utilizadas, foi mal-sucedida.

Exemplo 7

A proposta deste exemplo foi preparar e caracterizar uma formulação compreendendo um corticosteróide nanoparticulado e uma anti-histamina.

Triamcinolona acetonida nanoparticulada (0,10 g; Exemplo 1) foi combinada com 1,25% de uma solução de cloridrato de azelastina (0,40 g) e água (4,50 g) para produzir 5,00 g de amostra compreendendo 0,1% de triamcinolona acetonida e 0,1% de cloridrato de azelastina (todos os valores em p/p).

Em seguida à combinação do corticosteróide e anti-histamina, o tamanho de partícula do corticosteróide foi medido. O tamanho de partícula médio inicial para triamcinolona acetonida foi 56,732 nm, com um D50 de 10,634 nm, um D90 de 175,996 nm, e um D95 de 233,293 nm. Após 1 minuto de sonicação, as nanopartículas de triamcinolona acetonida tinham um tamanho médio de 599 nm, com um D50 de 307, um D90 de 550 nm, e um D95 de 1277 nm.

Como a composição resultante compreendida de uma composição de corticosteróide tendo um tamanho de partícula de D50 de mais do que 2 microns antes da sonicação, esta combinação particular de anti-histamina e corticosteróide nanoparticulado, nas concentrações de corticosteróide e anti-histamina utilizadas, foi mal-sucedida.

Exemplo 8

A proposta deste exemplo foi preparar e caracterizar uma formulação compreendendo corticosteróide nanoparticulado e uma anti-histamina.

Budesonida nanoparticulada (0,40 g; Exemplo 2) foi combinada com 1,25% de uma solução de cloridrato de azelastina (1,60 g) para produzir
5 2,00 g de amostra compreendendo 1% de triamcinolona acetonida (todos os valores em p/p).

Em seguida à combinação do corticosteróide e anti-histamina, o tamanho de partícula do corticosteróide foi medido. O tamanho de partícula médio inicial para budesonida foi 306 nm, com um D50 de 292 nm, um D90
10 de 427 nm, e um D95 de 482 nm. Após 1 minuto de sonicação, as nanopartículas de budesonida tinham um tamanho médio de 292 nm, com um D50 de 280 nm, um D90 de 401 nm, e um D95 de 446 nm.

Este exemplo demonstra a preparação bem-sucedida de uma composição compreendendo um corticosteróide nanoparticulado e uma anti-
15 histamina, conforme seguindo combinação dos dois agentes ativos e o corticosteróide nanoparticulado retidos, um tamanho de partícula D50 foi menos do que 2 microns.

Exemplo 9

A proposta deste exemplo foi preparar e caracterizar uma formulação compreendendo corticosteróide nanoparticulado e uma anti-histamina.
20

Budesonida nanoparticulada (0,40 g; Exemplo 2) foi combinada com 1,25% de uma solução de cloridrato de azelastina (0,16 g) e água (1,44 g) para produzir 2,00 g de amostra compreendendo 1% de budesonida e 0,1% de cloridrato de azelastina (todos os valores em p/p).

25 Em seguida à combinação do corticosteróide e anti-histamina, o tamanho de partícula do corticosteróide foi medido. O tamanho de partícula médio inicial para budesonida foi 291 nm, com um D50 de 279 nm, um D90 de 398 nm, e um D95 de 443 nm. Após 1 minuto de sonicação, as nanopartículas de budesonida tinham um tamanho médio de 286 nm, com um D50
30 de 276 nm, um D90 de 387 nm, e um D95 de 435 nm.

Este exemplo demonstra a preparação bem-sucedida de uma composição compreendendo um corticosteróide nanoparticulado e uma anti-

histamina, conforme seguindo combinação dos dois agentes ativos e o corticosteróide nanoparticulado retidos, um tamanho de partícula D50 foi menos do que 2 microns.

Exemplo 10

5 A proposta deste exemplo foi preparar e caracterizar uma formulação compreendendo corticosteróide nanoparticulado e antidistamina.

Budesomida nanoparticulado (0,10 g, Exemplo 2) foi combinada com 1,25% de uma solução de cloridrato de azelastina (4,00 g) e água (0,90 g) para produzir 5,00 g de amostra compreendendo 0,1 % de budesomida e
10 1% de cloridrato de azelastina (todos os valores em p/p).

Em seguida à combinação do corticosteróide e anti-histamina, o tamanho da partícula do corticosteróide foi medido.

O tamanho de partícula médio inicial para bidesamida foi 116,502 nm, com um D50 de 122,099 nm, um D90 de 185,497 nm e D95 de
15 209,080 nm. Após 1 minuto de sonicação, nanopartículas de budesonida tinham um tamanho médio de 303 nm, com um D50 de 289 nm, um D90 de 422 nm e um D95 de 477 nm.

Como a composição resultante compreendida de uma composição de corticosteróide tendo um tamanho de partícula de D50 de mais do
20 que 2 microns antes da sonicação, esta combinação particular de anti-histamina e corticosteróide nanoparticulado, nas concentrações de corticosteróide e anti-histamina utilizadas, foi mal-sucedida.

Exemplo 11

A proposta deste exemplo foi preparar e caracterizar uma formulação compreendendo corticosteróide nanoparticulado e uma anti-histamina.
25

Budesonida nanoparticulada (0,10 g; Exemplo 2) foi combinada com 1,25% de uma solução de cloridrato de azelastina (0,40 g) e água (4,50 g) para produzir 5,00 g de amostra compreendendo 0,1% de budesonida e 1% de cloridrato de azelastina (todos os valores em p/p).

30 Em seguida à combinação do corticosteróide e anti-histamina, o tamanho de partícula do corticosteróide foi medido. O tamanho de partícula médio inicial para budesonida foi 308 nm, com um D50 de 294 nm, um D90

de 430 nm, e um D95 de 486 nm. Após 1 minuto de sonicação, as nanopartículas de budesonida tinham um tamanho médio de 307 nm, com um D50 de 294 nm, um D90 de 428 nm, e um D95 de 482 nm.

- 5 Este exemplo demonstra a preparação bem-sucedida de uma composição compreendendo um corticosteróide nanoparticulado e uma anti-histamina, conforme seguindo combinação dos dois agentes ativos e o corticosteróide nanoparticulado retidos, um tamanho de partícula D50 foi menos do que 2 microns (ambos antes e após sonicação).

Exemplo 12

- 10 A proposta deste exemplo foi preparar e caracterizar uma formulação compreendendo corticosteróide nanoparticulado e uma anti-histamina.

- Propionato de fluticasona nanoparticulada (0,40 g; Exemplo 3) foi combinada com 1,25% de uma solução de cloridrato de azelastina (1,60 g) para produzir 2,00 g de amostra compreendendo 1% de propionato de fluticasona e 1% de cloridrato de azelastina (todos os valores em p/p).

- 15 Em seguida à combinação do corticosteróide e anti-histamina, o tamanho de partícula do corticosteróide foi medido. O tamanho de partícula médio inicial para propionato de fluticasona foi 2024 nm, com um D50 de 1166 nm, um D90 de 5086 nm, e um D95 de 6360 nm. Após 1 minuto de sonicação, as nanopartículas de propionato de fluticasona tinham um tamanho médio de 1996 nm, com um D50 de 958 nm, um D90 de 5136 nm, e um D95 de 6475 nm.

- 20 Como a composição resultante compreendida de uma composição de corticosteróide tendo um tamanho de partícula de D50 de mais do que 2 microns antes da sonicação, esta combinação particular de anti-histamina e corticosteróide nanoparticulado, nas concentrações de corticosteróide e anti-histamina utilizadas, foi mal-sucedida.

Exemplo 13

- 30 A proposta deste exemplo foi preparar e caracterizar uma formulação compreendendo corticosteróide nanoparticulado e uma anti-histamina.

Propionato de fluticasona nanoparticulada (0,40 g; Exemplo 3) foi combinada com 1,25% de uma solução de cloridrato de azelastina (0,16

g) e água (1,44 g) para produzir 2,00 g de amostra compreendendo 1% de propionato de fluticasona e 1% de cloridrato de azelastina (todos os valores em p/p).

Em seguida à combinação do corticosteróide e anti-histamina, o tamanho de partícula do corticosteróide foi medido. O tamanho de partícula médio inicial para propionato de fluticasona foi 549 nm, com um D50 de 287 nm, um D90 de 422 nm, e um D95 de 522 nm. Após 1 minuto de sonicação, as nanopartículas de propionato de fluticasona tinham um tamanho médio de 217 nm, com um D50 de 210 nm, um D90 de 323 nm, e um D95 de 362 nm.

Este exemplo demonstra a preparação bem-sucedida de uma composição compreendendo um corticosteróide nanoparticulado e uma anti-histamina, conforme seguindo combinação dos dois agentes ativos e o corticosteróide nanoparticulado retidos, um tamanho de partícula D50 foi menos do que 2 microns (ambos antes e após sonicação).

15 Exemplo 14

A proposta deste exemplo foi preparar e caracterizar uma formulação compreendendo corticosteróide nanoparticulado e uma anti-histamina.

Propionato de fluticasona nanoparticulada (0,10 g; Exemplo 3) foi combinada com 1,25% de uma solução de cloridrato de azelastina (4,00 g) e água (0,90 g) para produzir 5,00 g de amostra compreendendo 0,1% de propionato de fluticasona e 1% de cloridrato de azelastina (todos os valores em p/p).

Em seguida à combinação do corticosteróide e anti-histamina, o tamanho de partícula do corticosteróide foi medido. O tamanho de partícula médio inicial para propionato de fluticasona foi 177 nm, com um D50 de 165 nm, um D90 de 270 nm, e um D95 de 306 nm. Após 1 minuto de sonicação, as nanopartículas de propionato de fluticasona tinham um tamanho médio de 177 nm, com um D50 de 165 nm, um D90 de 271 nm, e um D95 de 307 nm.

Este exemplo demonstra a preparação bem-sucedida de uma composição compreendendo um corticosteróide nanoparticulado e uma anti-histamina, conforme seguindo combinação dos dois agentes ativos e o corticosteróide nanoparticulado retidos, um tamanho de partícula D50 foi menos

do que 2 microns (ambos antes e após sonicação).

Exemplo 15

A proposta deste exemplo foi preparar e caracterizar uma formulação compreendendo corticosteróide nanoparticulado e uma anti-histamina.

5 Propionato de fluticasona nanoparticulada (0,10 g; Exemplo 3) foi combinada com 1,25% de uma solução de cloridrato de azelastina (0,40 g) e água (4,50 g) para produzir 5,00 g de amostra compreendendo 0,1% de propionato de fluticasona e 0,1% de cloridrato de azelastina (todos os valores em p/p).

10 Em seguida à combinação do corticosteróide e anti-histamina, o tamanho de partícula do corticosteróide foi medido. O tamanho de partícula médio inicial para propionato de fluticasona foi 1298 nm, com um D50 de 340 nm, um D90 de 3752 nm, e um D95 de 5026 nm. Após 1 minuto de sonicação, as nanopartículas de propionato de fluticasona tinham um tamanho
15 médio de 1355 nm, com um D50 de 380 nm, um D90 de 3769 nm, e um D95 de 4957 nm.

 Este exemplo demonstra a preparação bem-sucedida de uma composição compreendendo um corticosteróide nanoparticulado e uma anti-histamina, conforme seguindo combinação dos dois agentes ativos e o corticosteróide nanoparticulado retidos, um tamanho de partícula D50 foi menos
20 do que 2 microns (ambos antes e após sonicação).

 Será aparente àqueles técnicos no assunto que várias modificações e variações podem ser feitas nos métodos e composições da presente invenção sem fugir do espírito ou escopo da invenção. Desse modo, é pretendido que a presente invenção cubra as modificações e variações desta
25 invenção provido que elas estejam dentro do escopo das reivindicações em anexo e suas equivalentes.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição compreendendo:

(a) pelo menos uma anti-histamina;

5 (b) pelo menos um corticosteróide tendo um tamanho de partícula médio efetivo de menos do que cerca de 2000 nm; e

(c) pelo menos um corticosteróide.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, no qual a anti-histamina é selecionada a partir do grupo consistindo em cloridrato de azelastina, maleato de clorfeniramina, lorotadina, astemizol, diclofenac, terfenadina, maleato de bronfeniramina, piperoxam, etilenodiaminas, etanolaminas, 10 alquilaminas, piperazinas, tricíclicos, acrivastina, astemizol, cetirizina, loratadina, mizolastina, tefenadina, azelastina, levocabastina, olopatidina, levocetirizina, desloratidina, fexofenadina, cromoglicato, nedocromil, cimetidina, ranitidina, famotidina, tioperadina, clobenpropit, impromidina, sais, pró-fármacos, 15 ésteres, e combinações destes.

3. Composição de acordo com a reivindicação 2, no qual a anti-histamina é selecionada a partir do grupo consistindo em mepiramina (pirilamina), antazolina, difenildramina, carbinoxamina, doxilamina, clemastina, dimenhidrinato, feniramina, clorenamina (clorfeniramina), dexclorfenamina, 20 bronfeniramina, tripolidina, ciclizina, hidroxizina, meclizina, prometazina, alimemazina (trimeprazina), ciproheptadina, azatadina, sais, pró-fármacos, ésteres, e combinações destes.

4. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, no qual o corticosteróide é selecionado a partir do grupo consistindo 25 em fluticasona, propionato de fluticasona, budesonida, triancinolona, triancinolona acetona, mometasona, flunisolida, hemihidrato, dexametasona, triamincinolona, beclometasona, dipropionato, fluocinolona, fluocinonida, betametasona, mometasona, mometasona furoato monohidrato, cortisona, hidro cortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, e combinações 30 destes.

5. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, no qual as partículas de corticosteróide têm um tamanho selecionado

a partir do grupo consistindo em menos do que cerca de 1900 nm, menos do que cerca de 1800 nm, menos do que cerca de 1700 nm, menos do que cerca de 1600 nm, menos do que cerca de 1500 nm, menos do que cerca de 1400 nm, menos do que cerca de 1300 nm, menos do que cerca de 1200 nm, menos do que cerca de 1100 nm, menos do que cerca de 1000 nm, menos do que cerca de 900 nm, menos do que cerca de 800 nm, menos do que cerca de 700 nm, menos do que cerca de 650 nm, menos do que cerca de 600 nm, menos do que cerca de 550 nm, menos do que cerca de 500 nm, menos do que cerca de 450 nm, menos do que cerca de 400 nm, menos do que cerca de 350 nm, menos do que cerca de 300 nm, menos do que cerca de 250 nm, menos do que cerca de 200 nm, menos do que cerca de 150 nm, menos do que cerca de 100 nm, menos do que cerca de 75 nm, ou menos do que cerca de 50 nm.

6. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, no qual a quantidade de anti-histamina é de cerca de 0,1 a cerca de 10% em peso.

7. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, no qual a quantidade de corticosteróide pode variar de cerca de 0,01 a cerca de 10% em peso.

8. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, compreendendo uma anti-histamina a uma concentração selecionada a partir do grupo consistindo em cerca de 10 mg/mL ou mais, cerca de 100 mg/mL ou mais, cerca de 200 mg/ml ou mais, cerca de 400 mg/mL ou mais, e cerca de 600 mg/mL.

9. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, compreendendo um corticosteróide a uma concentração selecionada a partir do grupo consistindo em cerca de 10 mg/mL ou mais, cerca de 100 mg/mL ou mais, cerca de 200 mg/ml ou mais, cerca de 400 mg/mL ou mais, e cerca de 600 mg/mL.

10. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, no qual a composição é formulada em um aerossol, e:

(a) a quantidade de anti-histamina é de cerca de 0,1 a cerca de

10% em peso;

(b) a quantidade de corticosteróide pode variar de cerca de 0,01 a cerca de 10% em peso; ou

(c) uma combinação de (a) e (b).

5 11. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, formulada em uma forma de dosagem de aerossol, no qual o aerossol é formado a partir de uma dispersão líquida de gotículas compreendendo a composição da reivindicação 1, e as gotículas tem um diâmetro aerodinâmico médio de massa selecionado a partir do grupo consistindo em
10 menos do que ou igual a 100 microns, cerca de 30 a 60 microns, cerca de 0,1 a cerca de 10 microns, cerca de 2 a cerca de 6 microns, e menos do que cerca de 2 microns.

 12. Composição de aerossol de acordo com a reivindicação 11, no qual substancialmente todas as gotículas de dispersão líquida do aerosol compreendem (i) pelo menos uma partícula de anti-histamina, (ii) pelo
15 menos uma partícula de corticosteróide nanoparticulada, ou (iii) pelo menos uma partícula de anti-histamina, e pelo menos uma partícula de corticosteróide nanoparticulada.

 13. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, formulada em um aerossol aquoso, no qual a anti-histamina
20 está presente a cerca de 0,05 mg/mL até cerca de 600 mg/mL, e o corticosteróide está presente a cerca de 0,05 mg/mL até cerca de 600 mg/mL.

 14. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, formulada em uma forma de dosagem de aerossol, no qual o
25 aerossol é formado a partir de um pó seco de agregados da composição da reivindicação 1, no qual os agregados têm um diâmetro aerodinâmico médio de massa selecionado a partir do grupo consistindo em menos do que ou igual a 100 microns, cerca de 30 a 60 microns, cerca de 0,1 a cerca de 10 microns, cerca de 2 a cerca de 6 microns, e menos do que cerca de 2 mi-
30 crons.

 15. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10 ou 14, formulada em um pó seco, no qual a anti-histamina está

presente a cerca de 0,05 mg/g a cerca de 900 mg/g, e o corticosteróide está presente a cerca de 0,05 mg/g a cerca de 990 mg/g.

16. Composição de acordo com a reivindicação 15, no qual substancialmente todos os agregados de pó seco compreendem (i) pelo menos uma partícula de corticosteróide nanoparticulada, ou (ii) pelo menos uma partícula de anti-histamina, e pelo menos uma partícula de corticosteróide nanoparticulada.

17. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, formulada em uma forma de dosagem de aerossol, no qual a composição é adequada para administração de aerossol da anti-histamina e da dosagem de corticosteróide nanoparticulada em cerca de 15 segundos ou menos.

18. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, formulada em uma dosagem de aerossol, e adicionalmente compreendendo um propelente que é administrado a partir de um inalador de dose múltipla.

19. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, no qual a composição é formulada para administração selecionada a partir do grupo consistindo em administração oral, pulmonar, ótica, retal, ocular, oftálmica, colônica, parenteral, intracisternal, intravaginal, intravenosa, intraperitoneal, local, bucal, nasal e tópica.

20. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, no qual a composição compreende adicionalmente um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis, veículos, ou uma combinação destes.

21. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, no qual o estabilizador de superfície é selecionado a partir do grupo consistindo em um estabilizador de superfície não-iônico, um estabilizador de superfície aniônico, um estabilizador de superfície zwitteriônico, e um estabilizador de superfície iônico.

22. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, no qual pelo menos um estabilizador de superfície é seleciona-

do a partir do grupo consistindo em cloreto de cetil piridínio , gelatina, caseína, fosfatidas, dextran, glicerol, goma arábica, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloreto de benzalcônio, estearato de cálcio, monoestearato de glicerol, álcool cetostearílico, cera de emulsificação de cetomacrogol, ésteres sorbitan, polioxietileno alquil éteres, derivados de óleo de rícino polioxietileno, ésteres de ácido graxo polioxietileno sorbitan, polietileno glicóis, dodecil trimetil brometo de amônio, estearatos de polioxietileno, dióxido de silício coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sódio, carboximetilcelulose cálcio, hidroxipropil celulose, hipromelose, carboximetilcelulose sódio, metilcelulose, hidroxietilcelulose, hipromelose ftalato, celulose não-cristalina, magnésio silicato de alumínio, trietanolamina, álcool polivinílico, polivinilpirrolidona, polímero 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol com óxido de etileno e formaldeído, poloxâmeros; poloxaminas, um fosfolipídio carregado, dioctilsulfossuccinato, dialquilésteres de sódio ácido sulfossuccínico, sódio lauril sulfato, alquil aril poliéter sulfonatos, misturas de estearato de sacarose e distearato de sacarose, p-isononilfenoxipoli-(glicidol), decanoil-N-metilglucamida; n-decil beta-D-glucopiranosida; n-decil-D-maltopiranosida; n-dodecil beta-D-glucopiranosida; n-dodecil beta-D-maltosida; heptanoil-N-metilglucamida; n-heptil-beta-D-glucopiranosida; n-heptil beta-D-tiogluco-sida; n-hexil beta-D-glucopiranosida; nonanoil-N-metilglucamida; n-noil beta-D-glucopiranosida; octanoil-N-metilglucamida; n-octil-beta-D-glucopiranosida; octil beta-D-tiogluco-piranosida; lisozima, PEG-fosfolipídio, PEG-colesterol, derivado de PEG-colesterol, PEG-vitamina A, PEG-vitamina E, copolímeros aleatórios de acetato de vinila e vinil pirrolidona, lisozima, polímeros catiônicos, bipolímeros catiônicos, polissacarídeos catiônicos, celulósicos catiônicos, alginato catiônico, compostos poliméricos não-catiônicos, fosfolipídios catiônicos, lipídios catiônicos, brometo de polimetilmetacrilato trimetilamônio, compostos sulfônio, metacrilato de polivinilpirrolidona-2-dimetilaminoetil dimetil sulfato, brometo de hexadeciltrimetil amônio, compostos fosfônio, compostos de amônia quaternária, brometo de benzil-di(2-cloroetil)etilamônio, cloreto de coco metil dihidroxietil amônio, brometo de coco trimetil amônio, cloreto de coco metil dihidroxietil amônio, brometo de côco metil dihidroxietil amônio, cloreto de decil trie-

til amônio, cloreto de decil dimetil hidroxietil amônio, cloreto brometo de decil
 dimetil hidroxietil amônio, cloreto de C_{12-15} dimetil hidroxietil amônio, cloreto
 brometo de C_{12-15} dimetil hidroxietil amônio, cloreto de côco dimetil hidroxietil
 amônio, brometo de côco dimetil hidroxietil amônio, sulfato de miristil trimetil
 5 amônio metil, cloreto de lauril dimetil benzil amônio, brometo de lauril dimetil
 benzil, cloreto de lauril dimetil (etenóxi)₄ amônio, brometo de lauril dimetil
 (etenóxi)₄ amônio, cloreto de N-alquil (C_{12-18})dimetilbenzil amônio, cloreto de
 N-alquil (C_{14-18})dimetil-benzil amônio, cloreto monohidrato de N-
 tetradecildimetilbenzil amônio, cloreto de dimetil didecil amônio, cloreto de N-
 10 alquil e (C_{12-14})dimetil-1-naftilmetil amônio, haleto de trietilamônio, sais de
 alquil-trimetilamônio, sais de dialquil-dimetilamônio, cloreto de lauril trimetil
 amônio, sal de alquiamidoalquildialquilamônio etoxilatado, um sal de trialquil
 amônio etoxilatado, cloreto de dialquilbenzeno dialquilamônio, cloreto de N-
 didecildimetil amônio, N-tetradecildimetilbenzil amônio, cloreto monohidrato,
 15 cloreto de N-alquil(C_{12-14})dimetil-1-naftilmetil amônio, cloreto de dodecildime-
 tilbenzil amônio, cloreto de dialquil benzenoalquil amônio, cloreto de lauril
 trimetil amônio, cloreto de alquilbenzil metil amônio, brometo de alquil benzil
 dimetil amônio, brometos de C_{12} trimetil amônio, brometos de C_{15} trimetil a-
 mônio, brometos de C_{17} trimetil amônio, cloreto de dodecilbenzil trietil amô-
 20 nio, cloreto de poli-dialildimetilamônio, cloretos de dimetil amônio, alquildime-
 tilamônio halogenetos, cloreto de tricetil metil amônio, brometo de deciltrime-
 tilamônio, brometo de dodeciltriethylamônio, brometo de tetradeciltrimetilamô-
 nio, cloreto de metil trioctilamônio, brometo de tetrabutilamônio, brometo de
 benzil trimetilamônio, ésteres de colina, cloreto de benzalcônio, cloreto de
 25 compostos de estearalcônio, brometo de cetil piridínio, cloreto de cetil piridí-
 nio, sais de haleto de polioxietilalquilaminas quaternárias, sais de alquil piri-
 dínio; aminas, sais de amina, óxidos de amina, sais de inida azolinium, acri-
 lamidas quaternárias protonadas, polímeros quaternários metilatados, e guár
 catiônica.

30 23. Uso de uma composição como definida em qualquer uma
 das reivindicações 1 a 22, para a fabricação de um medicamento.

24. Uso de acordo com a reivindicação 23, no qual o medica-

mento pode ser usado para tratar distúrbios nasal, pulmonar ou ocular.

25. Método de produção de uma composição de anti-histamina e de corticosteróide nanoparticulado, compreendendo:

5 (a) contactar partículas de pelo menos um corticosteróide com pelo menos um estabilizador de superfície por um tempo e sob condições suficientes para proporcionar uma composição de corticosteróide nanoparticulado tendo um tamanho de partícula médio efetivo de menos do que cerca de 2.000 nm; e

10 (b) adição de pelo menos uma anti-histamina à composição, no qual em seguida á adição de anti-histamina, o corticosteróide mantém um tamanho de partícula médio efetivo de menos do que cerca de 2000 nm.

15 26. Método de acordo com a reivindicação 25, no qual o contato compreende moagem, homogeneização, precipitação, ou processamento de fluidos supercríticos.

RESUMO

Patente de Invenção: **"FORMULAÇÕES DE CORTICOSTERÓIDE NANOPARTICULADO E ANTIHISTAMINA".**

Composições compreendendo um corticosteróide nanoparticulado e uma anti-histamina são descritas. As composições são úteis na profilaxia e tratamento crônico de asma em pacientes adultos e pediátricos, e para o alívio de conjuntivite alérgica, sintomas de rinite alérgica sazonal em pacientes adultos e pediátricos. A combinação de uma anti-histamina com um corticosteróide nanoparticulado em uma formulação única resulta em eficiência aperfeiçoada.