



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

(21) **PI 0711688-8 A2**

(22) Data de Depósito: 12/06/2007
(43) Data da Publicação: 17/01/2012
(RPI 2141)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/00
A61K 31/137
A61K 31/46

(54) Título: FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA PREPARAR UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, INALADOR DE DOSE CONTROLADA, MÉTODO PARA TRATAR BRONCOCONSTRIÇÃO, BRONCOESPASMOS, ASMA E DISTÚRBIOS RELACIONADOS E USO DE UMA FORMULAÇÃO

(30) Prioridade Unionista: 12/06/2006 IN 918/MUM/2006

(73) Titular(es): MEDISPRAY LABORATORIES PVT. LTD

(72) Inventor(es): RAJESH SAWANT, SUNIL PARAB

(74) Procurador(es): Antonio Mauricio Pedras Arnaud

(86) Pedido Internacional: PCT GB2007002183 de 12/06/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/144604 de 21/12/2007

(57) Resumo: FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA PREPARAR UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, INALADOR DE DOSE CONTROLADA, MÉTODO PARA TRATAR BRONCOCONSTRIÇÃO, BRONCOESPASMOS, ASMA E DISTÚRBIOS RELACIONADOS E USO DE UMA FORMULAÇÃO. A presente invenção provê uma formulação farmacêutica aerossol estável de um beta-agonista, um anticolinérgico, ou uma combinação dos mesmos em combinação com um cosolvente e, opcionalmente, um surfactante. A invenção também provê um método para preparar uma formulação farmacêutica aerossol estável e método para tratar broncoconstrição, asma e condições relacionadas aos mesmos, com a formulação farmacêutica aerossol estável da presente invenção.



PI0711688-8

"FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA PREPARAR UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, INALADOR DE DOSE CONTROLADA, MÉTODO PARA TRATAR BRONCOCONSTRIÇÃO, BRONCOESPAMOS, ASMA E DISTÚRBIOS RELACIONADOS E USO DE UMA FORMULAÇÃO".

5 Histórico

Asma é uma doença inflamatória crônica afetando cerca de 20 milhões a 35 milhões de pessoas no mundo, nos quais os pacientes sofrendo de episódios de obstrução aérea reversível. A asma é geralmente tratada por administração de fármacos anti-inflamatórios ou broncodilatadores. Os fármacos anti-inflamatórios úteis para o tratamento da asma incluem corticosteróides, estabilizantes de célula Mast, e inibidores de leucotrieno. Os broncodilatadores incluem beta-agonistas, anticolinérgicos, e metilxantinas. Os beta-agonistas podem ser usados para tratar asma induzida por exercícios. Os beta-agonistas podem ser combinados com outras classes de fármacos do tipo corticosteróides, anti-colinérgicos e inibidores de leucotrieno. A combinação de um beta-agonista, tal como albuterol, e um anticolinérgico, tal como ipratrópio, tem-se revelado altamente eficaz porque os fármacos provêm uma broncodilatação por diferentes mecanismos de ação.

Muitos fármacos para asma são administrados através de inalação. Os dispositivos de inalação adequados incluem inaladores de doses-medidas ("MDIs"), inaladores de pó seco e nebulizadores. Os inaladores de doses-medidas contêm, convencionalmente, um ou mais clorofluorocarbonos liquefeitos ("CFCs") como propelentes. Os referidos materiais são apropriados para uso em tais aplicações uma vez que elas têm uma pressão de vapor exata (ou podem ser misturados em proporções exatadas para se conseguir uma pressão de vapor na faixa exata) e são, essencialmente, de bom gosto e livres de odores.

Um dos tais inaladores de dose-medida contendo CFC é o Inalador aerossol Convivent®, o qual contém uma suspensão microcristalina de brometo de ipratrópio e sulfato de

albuterol em uma unidade aerossol de dose-medida pressurizada para administração oral por inalação.

Devido a relação com o meio ambiente, é agora desejável usar propelentes hidrofluoroalcanos ("HFA") ao invés de CFCs em inaladores de doses-medidas contendo fármacos para asma. Por exemplo, o documento US 2004/0184994 refere-se a uma formulação compreendendo água em uma quantidade de cerca de 0,13 a cerca de 0,18 por cento (p/p) da formulação do produto, pelo menos um HFA como um propelente, um ou mais ingredientes ativos e um ou mais excipientes, onde os ingredientes ativos preferidos são ipratrópio e albuterol e os excipientes são ácido cítrico, etanol e polivinilpirrolidona ("PVP").

O documento US 2005/0085445 refere-se a uma composição para inalador aerossol de dose-medida, que contém: (a) pelo menos um ingrediente ativo farmacêutico; (b) pelo menos um propelente (os propelentes preferidos sendo HFA 227 e HFA 134a); (c) pelo menos uma ciclodextrina nativa ou modificada; (d) pelo menos um aditivo hidrofílico; e (e) opcionalmente, etanol.

O documento US 2005/0089478 refere-se a uma formulação compreendendo formoterol e budesonida para uso no tratamento de doenças respiratórias. A composição contém ainda o propelente HFA-227, PVP e polietileno glicol ("PEG"), preferivelmente PVP K25 e PEG 1000.

Entretanto, as formulações MDI contendo HFA não têm características de suspensão tão boas quanto àquelas das formulações contendo os propelentes CFC. Por exemplo, uma formulação MDI contendo o sulfato albuterol beta-agonista e um agente anticolinérgico, tal como brometo de ipratrópio, ou tiotrópio, com um propelente HFA não é uma suspensão estável e ainda sedimenta rapidamente ou forma uma emulsão.

Por esta razão, é difícil obter uma suspensão estável usando um propelente HFA. Como resultado, co-solventes tais como água e alcoóis (etanol), foram utilizados em combinação com os agentes beta-agonistas e agentes

anticolinérgicos nas formulações contendo propelentes HFA. Infelizmente, o uso destes co-solventes também conduz aos problemas de estabilidade e outras conseqüências, tais como aglomeração/tamanho aumentado das partículas dos agentes ativos, problemas estes que
5 são indesejáveis.

Sumário

De acordo com um primeiro aspecto da presente invenção, é provida uma formulação farmacêutica compreendendo: um
10 agente anticolinérgico ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato farmacêuticamente aceitável ou hidratos farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos; um agente beta-agonista ou um sal farmacêuticamente aceitável, um solvato farmacêuticamente aceitável ou um
15 hidrato farmacêuticamente aceitável do mesmo; um co-solvente, e um propelente hidrofluoroalcano. O agente anticolinérgico pode também ser um enantiômero farmacêuticamente aceitável, derivado farmacêuticamente aceitável, um polimorfo farmacêuticamente aceitável ou um
20 pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo. O agente beta-agonista pode também ser um enantiômero farmacêuticamente aceitável, derivado farmacêuticamente aceitável, polimorfo farmacêuticamente aceitável ou um
pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo.

25 Em uma configuração, o co-solvente é selecionado a partir do grupo consistindo de polietileno glicol, propileno glicol, glicerol e miristrato de isopropila.

A formulação pode ainda compreender um surfactante. O surfactante pode ser selecionado do grupo consistindo de
30 polivinilpirrolidona, trioleato sorbitan, ácido oléico, ácido cítrico, e lauril éter de polioxietileno (4).

Em uma configuração, o agente anticolinérgico é selecionado a partir de ipratrópio ou tiotrópio ou sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos farmacêuticamente
35 aceitáveis ou hidratos farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos. Alternativamente, o agente anticolinérgico é selecionado do ipratrópio ou tiotrópio ou enantiômeros

farmaceuticamente aceitáveis, derivados farmaceuticamente aceitáveis, polimorfos farmaceuticamente aceitáveis ou pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Adequadamente, o agente anticolinérgico é ipratrópio.

- 5 Em uma configuração, o beta-agonista é selecionado do grupo consistindo de albuterol, formoterol, levalbuterol, pirbuterol e salmeterol, ou sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos farmaceuticamente aceitáveis ou hidratos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.
- 10 Alternativamente, o beta-agonista é selecionado do grupo consistindo de albuterol, formoterol, levalbuterol, pirbuterol e salmeterol, ou enantiômeros farmaceuticamente aceitáveis, derivados farmaceuticamente aceitáveis, polimorfos farmaceuticamente aceitáveis ou
- 15 pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Adequadamente, o beta-agonista é albuterol.

- Em uma outra configuração, o agente anticolinérgico é ipratrópio ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato farmaceuticamente aceitável ou hidrato farmaceuticamente
- 20 aceitável do mesmo e o beta-agonista é albuterol ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato farmaceuticamente aceitável ou um hidrato farmaceuticamente aceitável do mesmo. Alternativamente, o agente anticolinérgico é ipratrópio ou um enantiômero
- 25 farmaceuticamente aceitável, derivado farmaceuticamente aceitável, polimorfo farmaceuticamente aceitável ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo. Alternativamente, o beta-agonista é albuterol ou um enantiômero farmaceuticamente aceitável, derivado
- 30 farmaceuticamente aceitável, polimorfo farmaceuticamente aceitável ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo.

- Em uma configuração, o co-solvente está presente em uma quantidade de cerca de 0,05% a cerca de 15% do peso total
- 35 da formulação.

Em uma outra configuração, o surfactante está presente em uma quantidade de cerca de 0,00001% a cerca de 10% do

peso total da formulação.

Preferivelmente, a formulação é substancialmente livre de álcool.

5 Preferivelmente, a formulação é substancialmente livre de água.

Em uma configuração, a formulação contém menos que cerca de 0,1% de água em peso da formulação.

10 A formulação pode compreender brometo de ipratrópio ou seus monohidrato, sulfato de albuterol, cerca de 0,05% a cerca de 1% de polietileno glicol, cerca de 0,00001% a cerca de 0,1% de polivinilpirrolidona, e um propelente de hidrofluoroalcano.

15 De acordo com um segundo aspecto da presente invenção, é provida uma formulação farmacêutica compreendendo: um agente anticolinérgico ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato farmacêuticamente aceitável ou hidrato farmacêuticamente aceitável do mesmo; um agente beta-agonista ou um sal farmacêuticamente aceitável, um solvato farmacêuticamente aceitável ou um hidrato
20 farmacêuticamente aceitável do mesmo; e um polisorbato; e um propelente de hidrofluoroalcano. O agente anticolinérgico pode também ser um enantiômero farmacêuticamente aceitável, derivado farmacêuticamente aceitável, polimorfo farmacêuticamente aceitável ou um
25 pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo. O agente beta-agonista pode também ser um enantiômero farmacêuticamente aceitável, derivado farmacêuticamente aceitável, polimorfo farmacêuticamente aceitável ou um pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo.

30 O polissorbato pode ser selecionado a partir do monolaurato sorbitan de polioxietileno, monopalmitato sorbitan de polioxietileno, monoestearato sorbitan de polioxietileno, monooleato sorbitan de polioxietileno e monoisosestearato sorbitan de polioxietileno.

35 Adequadamente, o polissorbato pode ser selecionado a partir de monolaurato de polioxietileno (20) sorbitana (Tween 20), monopalmitato de polioxietileno (20)

sorbitana (Tween 40), monoestearato de polioxietileno (40) sorbitana (Tween 60), monooleato de polioxietileno (20) sorbitana (Tween 80) e monoisosestearato de polioxietileno (20) sorbitana (Tween 120). Adequadamente, o polisorbato é monolaurato de polioxietileno sorbitana, por exemplo, monolaurato de polioxietileno (20) sorbitana.

Em uma configuração, o polissorbato, por exemplo, monolaurato de polioxietileno sorbitana, está presente em uma quantidade de cerca de 0,05% em peso da formulação.

Em uma outra configuração, nenhum co-solvente está presente na formulação.

Em uma configuração, o agente anticolinérgico é selecionado de ipratrópio ou tiotrópio ou sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos farmacologicamente aceitáveis ou hidratos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. Alternativamente, o agente anticolinérgico é selecionado a partir de ipratrópio ou tiotrópio ou inantiômeros farmacologicamente aceitável, derivados farmacologicamente aceitáveis, polimorfos farmacologicamente aceitáveis ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. Adequadamente, o agente anticolinérgico é ipratrópio.

Em uma configuração, o beta-agonista é selecionado do grupo consistindo de albuterol, formoterol, levalbuterol, pirbuterol e salmeterol, ou sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos farmacologicamente aceitáveis ou hidratos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. Alternativamente, o beta-agonista é selecionado a partir do grupo consistindo de albuterol, formoterol, levalbuterol, pirbuterol e salmeterol, ou enantiômeros farmacologicamente aceitável, derivados farmacologicamente aceitáveis, polimorfos farmacologicamente aceitáveis ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. Adequadamente, o beta-agonista é albuterol.

Em uma outra configuração, o agente anticolinérgico é ipratrópio ou um sal farmacologicamente aceitável, um

solvato farmaceuticamente aceitável ou hidrato farmaceuticamente aceitável do mesmo e o beta-agonista é albuterol ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato farmaceuticamente aceitável ou hidrato farmaceuticamente aceitável do mesmo. Alternativamente, o agente anticolinérgico é ipratrópio ou um enantiômero farmaceuticamente aceitável, derivado farmaceuticamente aceitável, polimorfo farmaceuticamente aceitável ou pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Alternativamente, o beta-agonista é albuterol ou um enantiômero farmaceuticamente aceitável, derivado farmaceuticamente aceitável, polimorfo farmaceuticamente aceitável ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Preferivelmente, a formulação é substancialmente livre de álcool.

Preferivelmente, a formulação é substancialmente livre de água.

Em uma configuração, a formulação contém menos que cerca de 0,1% de água em peso da formulação.

De acordo com um terceiro aspecto da presente invenção, é provido um método para preparar uma formulação farmacêutica compreendendo: (a) misturar um propelente de hidrofluoroalcano com um co-solvente para formar uma solução; (b) formar uma primeira suspensão homogeneizada de um agente anticolinérgico ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato farmaceuticamente aceitável ou um hidrato farmaceuticamente aceitável do mesmo; um agente beta-agonista ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo ou um hidrato farmaceuticamente aceitável do mesmo; e um propelente de hidrofluoroalcano; e (c) adicionar a primeira suspensão homogeneizada a solução para formar uma segunda suspensão homogênea. O agente anticolinérgico pode também ser um enantiômero farmaceuticamente aceitável, derivado farmaceuticamente aceitável, polimorfo farmaceuticamente aceitável ou um pró-fármaco

farmaceuticamente aceitável dos mesmos. O agente beta-agonista pode também ser um enantiômero farmaceuticamente aceitável, um derivado farmaceuticamente aceitável, polimorfo farmaceuticamente aceitável ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

Em uma configuração, o co-solvente é selecionado a partir do grupo consistindo de polietileno glicol, propileno glicol, glicerol, e miristrato de isopropila.

O método pode compreender ainda dissolver um surfactante no co-solvente. O surfactante pode ser selecionado do grupo consistindo de polivinilpirrolidona, trioleato de sorbitana, ácido oléico, ácido cítrico, e lauril éter de polioxietileno (4).

O método pode ser para preparar a formulação descrita nos primeiros dois aspectos da invenção.

De acordo com um quarto aspecto da presente invenção, é provido um método para preparar uma formulação farmacêutica compreendendo: (a) dissolver o monolaurato de sorbitana de polioxietileno em um propelente de hidrofluoroalcano para formar uma solução; (b) formar uma primeira suspensão homogeneizada de um agente anticolinérgico ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato farmaceuticamente aceitável ou hidrato farmaceuticamente aceitável do mesmo; um agente beta-agonista ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato farmaceuticamente aceitável ou hidrato farmaceuticamente aceitável do mesmo; e um propelente de hidrofluoroalcano; e (c) adicionar a primeira suspensão homogeneizada à solução para formar uma segunda suspensão. O agente anticolinérgico pode também ser um enantiômero farmaceuticamente aceitável, derivado farmaceuticamente aceitável, polimorfo farmaceuticamente aceitável ou um pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo. O agente beta-agonista pode também ser um enantiômero farmaceuticamente aceitável, derivado farmaceuticamente aceitável, um polimorfo farmaceuticamente aceitável ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo.

O método pode ser para preparar a formulação descrita nos primeiros dois aspectos da invenção.

De acordo com um quinto aspecto da presente invenção, é provido um inalador de dose-medida compreendendo a
5 formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 18, e um recipiente metálico ("canister") revestido com um polímero. O polímero pode ser selecionado a partir do grupo consistindo de um polímero de fluorocarbono, um copolímero de epóxi, e um copolímero
10 de etileno.

Em uma configuração, o inalador de dose controlada compreende ainda uma gaxeta selante. A gaxeta selante pode compreender um elastômero de butila.

De acordo com um sexto aspecto da presente invenção, é
15 provido um método para tratar broncoconstrição, broncoespasmo, asma e distúrbios relacionados compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de uma formulação descrita acima ao paciente necessitando do mesmo.

20 De acordo com um sétimo aspecto da presente invenção, é provido o uso de uma formulação descrita acima na medicina.

De acordo com um oitavo aspecto da presente invenção, é provido o uso de uma formulação descrita acima na
25 fabricação de um medicamento para tratar a broncoconstrição, broncoespasmos, asma e distúrbios relacionados.

Assim, a presente invenção provê uma formulação do inalador de dose controlada estável ("MDI") compreendendo
30 um agente farmacologicamente ativo com um propelente HFA com excipientes apropriados. Surpreendentemente, foi descoberto que uma combinação de ingredientes ativos particulares com excipientes particulares provê uma formulação MDI estável. Os ingredientes ativos são um
35 agente anticolinérgico e um agente beta-agonista. Os excipientes particulares são outros co-solventes além de álcool, tipo polietileno glicol ("PEG"), propileno

- glicol, miristrato de isopripila ou glicerol, opcionalmente, em combinação com um surfactante, e um propelente HFA e outros excipientes apropriados. A formulação da presente invenção não forma aglomerados. A
- 5 presente invenção também provê um processo para fabricação de uma formulação para inalação de dose controlada. Em uma configuração, o co-solvente não é um álcool. Em uma outra configuração, o co-solvente não é água.
- 10 Também foi surpreendentemente descoberto que o uso de monolaurato sorbitan de polioxietileno e um propelente de HFA e outros excipientes apropriados, sem um co-solvente adicional, prover uma formulação estável com os ingredientes ativos particulares.
- 15 A presente invenção também provê um método para o tratamento de broncoconstrição, broncoespasmo, asma e distúrbios relacionados aos mesmos, dito método compreendendo a administração ao paciente necessitando de uma quantidade eficaz de uma formulação para inalação da
- 20 dose controlada de acordo com a presente invenção. Outros aspectos da invenção se tornarão aparente por consideração da descrição detalhada e de exemplos.

Descrição detalhada

- A presente invenção provê uma formulação farmacêutica
- 25 aerossol estável. Mais especificamente, a formulação farmacêutica aerossol estável contém um agente farmacêuticamente ativo em combinação com um propelente de hidrofluoroalcano ("HFA") e outros excipientes adequados.
- 30 Como discutido anteriormente, as formulações de aerossol contêm adicionalmente propelentes CFC. Devido a relação ambiental, os propelentes HFA são agora preferidos acima dos propelentes CFC. Como será entendido pelos técnicos no assunto, os propelentes HFA adequados para uso na
- 35 presente invenção, incluem, mas não está limitado a, 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA-134a) e 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA-227).

As formulações da presente invenção são apropriadas para uso em MDIs. Os MDIs são sistemas de liberação de fármaco compactos que usam um propelente liquefeito para atomizar um volume precisamente controlado de uma formulação farmacêutica dentro da partícula, que são pequenos suficientes para penetrar dentro dos pulmões do paciente. Os MDIs são adequados para a liberação alvo do fármaco para o sítio desejado do efeito terapêutico - o pulmão. A formulação da presente invenção também inclui um co-solvente, tal como polietileno glicol ("PEG"), propileno glicol, miristrato de isopripila ou glicerol. Adequadamente, o co-solvente é PEG na forma líquida, tal como PEG 200 ou PEG 400. O co-solvente pode estar presente em uma faixa de cerca de 0,05% a cerca de 15% em peso da formulação. Adequadamente, o co-solvente está presente em uma faixa de cerca de 0,05% a cerca de 1% ou cerca de 0,05% a cerca de 0,3% em peso da formulação. Adicionalmente, foi descoberto que quando um surfactante ótimo for utilizado junto com o co-solvente, o surfactante mantém a homogeneidade da suspensão e também age como um lubrificante para o funcionamento deslizando da válvula no MDI. Os surfactantes adequados incluem, mas não estão limitados a, polivinilpirrolidona ("PVP"), trioleato sorbitan, ácido oléico, ácido cítrico, e lauril éter de polioxietileno (4) (Brij 30®). Adequadamente, o surfactante é PVP, tal como PVP K25 ou PVP K30 ou PVP K17. O surfactante pode estar presente em uma faixa de cerca de 0,00001% a cerca de 10% em peso da formulação. Adequadamente, o surfactante está presente em uma faixa de cerca de 0,00001% a cerca de 0,1% ou cerca de 0,0001% a cerca de 0,001% em peso da formulação. Adequadamente, as formulações da presente invenção estão substancialmente livres de água e álcool. O termo "substancialmente livre de" meios que a formulação contenha menor que cerca de 5% de água ou álcool em peso da formulação. As formulações podem conter menos que cerca de 3% de água ou álcool. Preferivelmente, as

formulações contêm menos que cerca de 1%, mais preferivelmente menos que cerca de 0,5%, ainda mais preferivelmente menos que 0,1% ou ainda mais preferivelmente menos que cerca de 0,05% de água ou
5 álcool. Mais preferivelmente, as formulações da presente invenção não contêm água ou álcool.

A presente invenção provê ainda uma formulação farmacêutica compreendendo um agente anticolinérgico, um agente beta-agonista, um monolaurato sorbitan de
10 polioxietileno, e um propelente de hidrofluoroalcano. O monolaurato sorbitan de polioxietileno pode estar presente em uma faixa de cerca de 0,00001% a cerca de 10% em peso da formulação. Adequadamente, o monolaurato sorbitan de polioxietileno está presente em uma faixa de
15 cerca de 0,00001% a cerca de 0,1% ou cerca de 0,0001% a cerca de 0,001% em peso da formulação. Mais adequadamente, o monolaurato sorbitan polioxietileno está presente em uma quantidade de cerca de 0,05% em peso da formulação.

20 Os agentes farmacêuticamente ativos úteis nas formulações da presente invenção incluem um ou mais dos fármacos selecionados da classe dos agentes beta-agonistas e agentes anticolinérgicos. Os termos "agente beta-agonista" ou "beta-agonista" ou "agente anticolinérgico"
25 são utilizados em um amplo sentido para incluir não apenas o beta-agonista ou o agente anticolinérgico *per se*, mas também seus sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos farmacêuticamente aceitáveis e hidratos farmacêuticamente aceitáveis. Será apreciado que os
30 termos "agente beta-agonista" ou "beta-agonista" ou "agente anticolinérgico" podem também incluir enantiômeros farmacêuticamente aceitáveis, derivados farmacêuticamente aceitáveis, enantiômeros farmacêuticamente aceitáveis, polimorfos farmacêuticamente aceitáveis, pró-fármacos
35 farmacêuticamente aceitáveis, etc.

Os agentes beta-agonistas úteis nas formulações da presente invenção incluem, mas não estão limitados a,

albuterol, formoterol, levalbuterol, pirbuterol e salmeterol. O nome internacional para o albuterol é salbutamol. Os sais farmaceuticamente aceitáveis apropriados dos agentes beta-agonistas incluem, mas não
5 estão limitados aos sais de hidrocloreto, de sulfato, de maleato, de tartrato, e de citrato. Adequadamente, o agente beta-agonista é albuterol ou sulfato de albuterol. Os agentes anticolinérgicos úteis nas formulações da presnete invenção incluem, mas não estão limitados a,
10 ipratrópio e tiotrópio. Os sais farmaceuticamente aceitáveis apropriados dos agentes anticolinérgicos incluem, mas não estão limitados aos, sais de haleto, tais como brometo, cloreto e iodeto. Adequadamente, o agente anticolinérgico é ipratrópio ou brometo de
15 ipratrópio ou monohidrato de brometo de ipratrópio. Adequadamente, o beta-agonista nas formulações é albuterol e o agente anticolinérgico é ipratrópio ou brometo ipratrópio ou monohidrato de brometo de ipratrópio. Alternativamente, o beta-agonista é
20 ipratrópio ou brometo de ipratrópio ou monohidrato de brometo de ipratrópio. Apropriadamente, o beta-agonista nas formulações é albuterol e o agente anticolinérgico é ipratrópio ou brometo de ipratrópio ou monohidrato de brometo de
25 ipratrópio. Alternativamente, o beta-agonista nas formulações é sulfato de albuterol e o agente anticolinérgico é ipratrópio ou brometo de ipratrópio ou monohidrato de brometo de ipratrópio.

A presente invenção também provê um método para
30 fabricação de uma formulação aerossol estável de acordo com a presente invenção. Se utilizado, o surfactante é dissolvido no co-solvente. A solução resultante é então misturada com o propelente HFA. Se o surfactante não for usado, o co-solvente é mistura com um propelente HFA. O
35 agente farmaceuticamente ativo é homogeneizado com um propelente adicional HFA para formar uma suspensão homogeneizada. A suspensão homogenizada dos ingredientes

ativos e a solução de co-solvente e o propelente HFA são misturados para formar uma segunda suspensão homogeneizada. A segunda suspensão homogênea é então colocada em um recipiente metálico pré-ondulado ou em
5 outro recipiente apropriado para uso como um inalador de dose controlada.

Por exemplo, o surfactante PVP K25 é dissolvido em co-solvente PEG200 ou PEG400 para fazer uma solução clara. Uma quantidade do propelente HFA-227 é adicionada à
10 solução clara. Uma primeira suspensão homogeneizada do brometo de ipratrópio e sulfato de albuterol e um propelente HFA-227 adicional é preparado. A primeira suspensão homogeneizada é adicionada à solução de PVP K25, PEG200 ou PEG400 e HFA-227 para formar uma segunda
15 suspensão homogênea. A segunda suspensão resultante é então colocada em um recipiente metálico pré-ondulado ou em outro recipiente apropriado para uso como um inalador de dose controlada.

A presente invenção provê ainda um método para o
20 tratamento de broncoconstrição, broncoespasmos, asma e distúrbios relacionados dos mesmos, compreendendo a administração a um paciente necessitando do mesmo de uma formulação aerossol estável de acordo com a presente invenção. Os distúrbios relacionados incluem, mas não
25 estão limitados a, doença pulmonar obstrutiva crônica, bronquite crônica e enfisema.

A formulação da presente invenção pode ser administrada uma, duas, três ou quatro vezes por dia com um ou mais
ativações, por exemplo, dois, três ou quatro ativações,
30 da válvula dosadora por administração para tratar broncoconstrição, asma e distúrbios relacionados. Até cerca de 12 inalações da formulação farmacêutica da presente invenção pode ser administrado por um período de 24 horas.

35 Adequadamente, cada atuação da liberação da válvula dosadora é de cerca de 21 μg de um agente anticolinérgico, tal como monohidrato de brometo de

ipratrópio e cerca de 120 µg de um agente beta-agonista, tal como sulfato de albuterol a partir do inalador de dose controlada. Adequadamente, cada recipiente ou canastrel do inalador de dose controlada contém cerca de 5 200 inalações. Como é do conhecimento de um técnico no assunto a dose-medida pode ser ajustada dependendo do objetivo terapêutico do uso dos agentes ativos e a idade e a condição do paciente.

Nós observamos que alguns fármacos aerossol tendem a 10 aderir às superfícies internas, ou seja, as paredes dos canos e as válvulas, do MDI. Isto pode conduzir ao paciente recebendo significativamente menos que a quantidade prescrita do agente ativo em cada ativação do MDI. O revestimento da superfície interna do recipiente 15 com um polímero apropriado pode reduzir este problema de adesão. Os revestimentos apropriados incluem, mas não estão limitados a, copolímeros fluorocarbono, tais como FEP-PES (propileno etileno fluorinado e polietersulfona) e PFA-PES (perfluoroalcoxialcano e polietersulfona), 20 epóxi e etileno.

Também, durante o armazenamento, a umidade pode entrar o MDI principalmente através da área ondulada da válvula e através da raiz por difusão. Para reduzir a quantidade da umidade entrando o MDI, a válvula dosadora é 25 adequadamente compreendida de um elastômero de butila.

Será facilmente aparente a um técnico no assunto que variações, substituições e modificações podem ser feitas para a invenção descrita aqui sem fugir do espírito da invenção. Assim, deveria ser entendido que apesar da 30 presente invenção ter sido especificamente descrito por configurações preferidas e características ótimas, modificações e variações dos conceitos aqui descritos podem ser utilizados pelos técnicos no assunto, e tais modificações e variações são consideradas dentro do 35 escopo da invenção.

Os exemplos a seguir são para o propósito ilustrativo da invenção apenas e não pretendem de qualquer forma limitar

o escopo da presente invenção.

Exemplo 1:

Formulações 1 a 18 listadas abaixo foram preparadas tal como a seguir.

5 O surfactante foi dissolvido no co-solvente por sonicação/homogeneização durante 10 minutos. Esta solução foi misturada durante 10-25 minutos em um recipiente de mistura com aproximadamente 10% - 15% da quantidade total do propelente requerido para o grupo. Se
10 o surfactante não foi utilizado, apenas o co-solvente foi misturado com o propelente.

Os agentes ativos foram homogenizados em um homogeneizador separado com aproximadamente 5-15% da quantidade total do propelente requerido para o grupo. A
15 velocidade da homogeneização e o tempo variaram de 1000 - 1500 RPM durante 15 a 30 minutos. A suspensão homogeneizada resultante foi transferida do homogeneizador para o recipiente de mistura através de uma boma de diafragma duplo. A quantidade remanescente do
20 propelente foi então adicionada ao recipiente de mistura. A suspensão foi então misturada sob agitação constante de 200 - 300 RPM para não menos que 20 minutos e mantida sob re-circulação através da bomba de diafragma dupla.

Formulação 1

	Quantidade/lata
Monohidrato de brometo de ipratróprio	5,04 mg
Sulfato de albuterol	28,8 mg
Trioleato sorbitan 0,00002%	0,00408 mg
PEG 200 0,05%	10,2 mg
HFA-227	20,4 mg

25

Formulação 2:

	Quantidade/lata
Monohidrato de brometo de ipratróprio	5,04 mg
Sulfato de albuterol	28,8 mg
Trioleato sorbitan 0,00004%	0,00816 mg
PEG 200 0,05%	10,2 mg
HFA-227	20,4 mg

Formulação 3:

	Quantidade/lata
Monohidrato de brometo de ipratróprio	5,04 mg
Sulfato de albuterol	28,8 mg
Trioleato sorbitan 0,05%	10,2 mg
PEG 200 0,05%	10,2 mg
HFA-227	20,4 mg

Formulação 4:

	Quantidade/lata
Monohidrato de brometo de ipratróprio	5,04 mg
Sulfato de albuterol	28,8 mg
PVP K 25 0,00001%	0,00204 mg
PEG 200 0,1%	20,4 mg
HFA-227	20,4 mg

Formulação 5:

	Quantidade/lata
Monohidrato de brometo de ipratróprio	5,04 mg
Sulfato de albuterol	28,8 mg
PVP K 25 0,00001%	0,00204 mg
PEG 200 1%	204 mg
HFA-227	20,2 mg

Formulação 6:

	Quantidade/lata
Monohidrato de brometo de ipratróprio	5,04 mg
Sulfato de albuterol	28,8 mg
PVP K 25 0,001%	0,204 mg
PEG 200 0,03%	61,2 mg
HFA-227	20,2 mg

Formulação 7:

	Quantidade/lata
Monohidrato de brometo de ipratróprio	5,04 mg
Sulfato de albuterol	28,8 mg
PVP K 30 0,01%	20,4 mg
PEG 200 0,1%	204 mg
HFA-227	20,2 mg

Formulação 8:

	Quantidade/lata
Monohidrato de brometo de ipratróprio	5,04 mg
Sulfato de albuterol	28,8 mg
PVP K 30 0,001%	0,204 mg
PEG 200 0,03%	61,2 mg
HFA-227	20,3 mg

Formulação 9:

	Quantidade/lata
Monohidrato de brometo de ipratróprio	5,04 mg
Sulfato de albuterol	28,8 mg
Ácido oléico 0,001%	0,204 mg
PEG 200 1%	204 mg
HFA-227	20,2 mg

Formulação 10:

	Quantidade/lata
Monohidrato de brometo de ipratróprio	5,04 mg
Sulfato de albuterol	28,8 mg
Trioleato sorbitan 0,00002%	0,00408 mg
PEG 400 0,05%	10,2 mg
HFA-227	20,4 mg

Formulação 11:

	Quantidade/lata
Monohidrato de brometo de ipratróprio	5,04 mg
Sulfato de albuterol	28,8 mg
Trioleato sorbitan 0,00004%	0,00816 mg
PEG 400 0,05%	10,2 mg
HFA-227	20,4 mg

Formulação 12:

	Quantidade/lata
Monohidrato de brometo de ipratróprio	5,04 mg
Sulfato de albuterol	28,8 mg
Trioleato sorbitan 0,05%	10,2 mg
PEG 400 0,05%	10,2 mg
HFA-227	20,4 mg

Formulação 13:

	Quantidade/lata
Monohidrato de brometo de ipratróprio	5,04 mg
Sulfato de albuterol	28,8 mg
PVP K 25 0,00001%	0,00204 mg
PEG 400 0,1%	20,4 mg
HFA-227	20,4 mg

Formulação 14:

	Quantidade/lata
Monohidrato de brometo de ipratróprio	5,04 mg
Sulfato de albuterol	28,8 mg
PVP K 25 0,00001%	0,00204 mg
PEG 400 1%	204 mg
HFA-227	20,2 mg

Formulação 15:

	Quantidade/lata
Monohidrato de brometo de ipratróprio	5,04 mg
Sulfato de albuterol	28,8 mg
PVP K 25 0,001%	0,204 mg
PEG 400 0,3%	61,2 mg
HFA-227	20,2 mg

Formulação 16:

	Quantidade/lata
Monohidrato de brometo de ipratróprio	5,04 mg
Sulfato de albuterol	28,8 mg
PVP K 30 0,001%	0,204 mg
PEG 400 0,3%	61,2 mg
HFA-227	20,2 mg

5

Formulação 17:

	Quantidade/lata
Monohidrato de brometo de ipratróprio	5,04 mg
Sulfato de albuterol	28,8 mg
PVP K 30 0,001%	0,204 mg
PEG 400 0,3%	61,2 mg
HFA-227	20,3 mg

Formulação 18:

	Quantidade/lata
Monohidrato de brometo de ipratróprio	5,04 mg
Sulfato de albuterol	28,8 mg
Ácido oléico 0,001%	0,204 mg
PEG 400 1%	204 mg
HFA-227	20,2 mg

EXEMPLO 2

Formulação 19 listada abaixo foi preparada da forma a seguir:

5 Monolaurato sorbitan de polioxietileno (Tween 20) foi dissolvido em propelente HFA para formar uma solução. Os ingredientes ativos foram homogeneizados com um propelente adicional HFA. A solução foi então misturada com a suspensão homogeneizada dos ingredientes ativos e
 10 HFA para formar uma segunda suspensão homogeneizada. A segunda suspensão homogeneizada foi então colocada em um recipiente metálico ("canister") ou outros recipientes adequados para uso como um MDI. A formulação demonstrou uma boa estabilidade.

15

Formulação 19:

	Quantidade/lata
Monohidrato de brometo de ipratróprio	5,04 mg
Sulfato de albuterol	28,8 mg
Tween 20 (0,05%)	0,204 mg
HFA-227	20,4 mg

EXEMPLO 3

As formulações feitas de acordo com o processo descrito acima no Exemplo 1 foram testadas quanto a estabilidade. A estabilidade foi determinada através da análise do
 20 tamanho da partícula dos ingredientes ativos usando microscopia. Os resultados estão mostrados abaixo na tabela 1.

Os exemplos 1 a 4 exemplificaram as formulações da técnica anterior. Os exemplos 5 a 7 exemplificaram a
 25 formulação da presente invenção.

Um aumento no tamanho da partícula dos exemplos 1 a 4, indicou que os ingredientes ativos não foram estáveis nas

formulações da técnica anterior comparado com a estabilidade dos ingredientes ativos nas formulações da presente invenção.

TABELA 1:

Efeito das combinações diferentes do co-solvente e surfactante nas características da suspensão e no tamanho das partículas do brometo de ipratrópio e no sulfato de albuterol.

	Ingréd. ativos	Co-solvente	Surfactante	Propelente	Características de suspensão	Obs. Do tamanho da partícula
1	Ipratrópio (5,04 mg) Sulfato de albuterol (28,8 mg)	--	--	Propelente HFA (P134a ou P227)	Partículas permanecem em suspensão homogênea para menos que 5 seg.	Aglomerado
2	Ipratrópio (5,04 mg) Sulfato de albuterol (28,8 mg)	Álcool (1-5%)	---	Propelente HFA (P134a ou P227)	Partículas permanecem em suspensão homogênea por cerca de 10-15 seg.	70% das partículas entre 10 a 12,5 microns
3	Ipratrópio (5,04 mg) Sulfato de albuterol (28,8 mg)	Álcool / água (1-5%)	---	Propelente HFA (P134a ou P227)	Partículas permanecem em suspensão homogênea por cerca de 10-15 seg.	85% das partículas entre 10 a 12,5 microns com aglomeração
4	Ipratrópio (5,04 mg) Sulfato de albuterol (28,8 mg)	Álcool (1-5%)	Polivinil-pirrolidona ou trioleato sorbitan ou ácido oléico ou ácido cítrico ou lauril éter polioxi-etileno(4)	Propelente HFA (P134 a ou P227)	Partículas permanecem em suspensão homogênea por cerca de 10-15 seg.	70% das partículas entre 10 a 12,5 microns
5	Ipratrópio (5,04 mg) Sulfato de albuterol (28,8 mg)	PEG 200/400 (0,05% - 15%)	---	Propelente HFA (P134a ou P227)	Partículas permanecem em suspensão homogênea por cerca de 10-15 seg.	90% das partículas abaixo de 2,5 microns & 10% entre 2,5 a 5 microns
6	Ipratrópio (5,04 mg) Sulfato de albuterol (28,8 mg)	PEG 200/400 (0,05% - 15%)	Polivinilpirrolidona ou trioleato de sorbitan ou ácido oléico ou ácido cítrico ou lauril éter de polioxi-etileno (4) (0,00001-10%)	Propelente HFA (P134a ou P227)	Partículas permanecem em suspensão homogênea por cerca de 10-15 seg.	90% das partículas abaixo de 2,5 microns & 10% entre 2,5 a 5 microns
7	Ipratrópio (5,04 mg) Sulfato de albuterol (28,8 mg)	---	Polissorbato 20 ou Polissorbato 80 (0,01-0,05%)	Propelente HFA (P134a ou P227)	Partículas permanecem em suspensão homogênea por cerca de 10-15 seg.	90% das partículas abaixo de 2,5 microns & 10% entre 2,5 a 5 microns

Deve ser entendido que as expressões e terminologias utilizadas aqui são para o propósito da descrição e não deveriam ser limitativas. O uso de "incluindo", "compreendendo" ou "tendo" e variações dos mesmos aqui
5 empregados significam como abrangendo os itens listados a partir destes e equivalentes dos mesmos, bem como os itens adicionais.

Deve ainda ser observado que, como usado neste pedido de patente e nas reivindicações anexas, as formas singulares
10 "um", "uma" e "o" incluem as referências a menos que o contexto declare claramente o contrário. Assim, por exemplo, a referência a um "propelente" inclui um propelente único, bem como dois ou mais propelentes diferentes, a referência a um "co-solvente" refere-se a
15 um co-solvente único ou a uma combinação de dois ou mais co-solventes, e do gênero.

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender: um agente anticolinérgico ou um sal farmacêuticamente aceitável, um solvato farmacêuticamente
5 aceitável, hidrato farmacêuticamente aceitável, enantiômero farmacêuticamente aceitável, derivados farmacêuticamente aceitáveis, um polimorfo farmacêuticamente aceitável ou um pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo; um agente beta-
10 agonista ou um sal farmacêuticamente aceitável, um solvato farmacêuticamente aceitável, um hidrato farmacêuticamente aceitável, enantiômero farmacêuticamente aceitável, derivados farmacêuticamente aceitáveis, um polimorfo farmacêuticamente aceitável ou
15 um pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo; um co-solvente selecionado a partir do grupo consistindo de polietileno glicol, propileno glicol, glicerol, e miristrato de isopropil; e um propelente de hidrofluoroalcano.
- 20 2. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de a formulação compreender ainda um surfactante.
3. Formulação, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de o surfactante ser selecionado
25 a partir do grupo consistindo de polivinilpirrolidona, trioleato de sorbitan, ácido oléico, ácido cítrico, e lauril éster de polioxietileno(4).
4. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizada pelo fato de o
30 agente anticolinérgico ser selecionado a partir de ipratrópio ou tiotrópio ou sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos farmacêuticamente aceitáveis, hidratos farmacêuticamente aceitáveis, enantiômeros farmacêuticamente aceitáveis, derivados farmacêuticamente
35 aceitáveis, polimorfos farmacêuticamente aceitáveis ou pró-fármacos farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.
5. Formulação, de acordo com a reivindicação 4,

caracterizada pelo fato de o agente anticolinérgico ser ipratrópio.

6. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizada pelo fato de o
5 beta-agonista ser selecionado do grupo consistindo de albuterol, formoterol, levalbuterol, pirbuterol e salmeterol, ou sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos farmacologicamente aceitáveis, hidratos farmacologicamente aceitáveis, enantiômeros
10 farmacologicamente aceitáveis, derivados farmacologicamente aceitáveis, polimorfos farmacologicamente aceitáveis ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

7. Formulação, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de o beta-agonista ser albuterol.

15 8. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizada pelo fato de o agente anticolinérgico ser ipratrópio ou tiotrópio ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato farmacologicamente aceitável, hidrato farmacologicamente
20 aceitável, enantiômero farmacologicamente aceitável, derivados farmacologicamente aceitáveis, polimorfos farmacologicamente aceitáveis ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, e o beta-agonista ser albuterol, ou um sal farmacologicamente
25 aceitável, solvatos farmacologicamente aceitáveis, hidratos farmacologicamente aceitáveis, enantiômeros farmacologicamente aceitáveis, derivados farmacologicamente aceitáveis, polimorfos farmacologicamente aceitáveis ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

30 9. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizada pelo fato de o co-solvente estar presente em uma quantidade de cerca de 0,05% a cerca de 15% do peso total da formulação.

10. Formulação, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de o surfactante estar presente
35 em uma quantidade de cerca de 0,00001% a cerca de 10% do peso total da formulação.

11. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, caracterizada pelo fato de a formulação ser substancialmente livre de álcool.
12. Formulação, de acordo com qualquer uma das
5 reivindicações de 1 a 11, caracterizada pelo fato de a formulação ser substancialmente livre de água.
13. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, caracterizada pelo fato de a formulação contenha menos que cerca de 0,1% de água em
10 peso da formulação.
14. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de compreender brometo de ipratrópio ou seu monohidrato, sulfato de albuterol, cerca de 0,05% a cerca de 1% de polietileno glicol, cerca
15 de 0,00001% a cerca de 0,01% de polivinilpirrolidona, e um propelente de hidrofluoroalcano.
15. Formulação farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender: um agente anticolinérgico ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato farmaceuticamente
20 aceitável, hidrato farmaceuticamente aceitável, enantiômero farmaceuticamente aceitável, derivado farmaceuticamente aceitável, polimorfo farmaceuticamente aceitável ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo; um agente beta-agonista ou um sal
25 farmaceuticamente aceitável, solvato farmaceuticamente aceitável, hidrato farmaceuticamente aceitável, enantiômero farmaceuticamente aceitável, derivado farmaceuticamente aceitável, polimorfo farmaceuticamente aceitável ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável dos
30 mesmos; um polissorbato; e um propelente de hidrofluoroalcano, onde não existir um co-solvente presente na formulação.
16. Formulação, de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de o polissorbato ser selecionado
35 de monolaurato polioxietileno (20) sorbitana, monopalmitato polioxietileno (20) sorbitana, monoestearato polioxietileno (20) sorbitana, monooleato

polioxietileno (20) sorbitana e monoisoestearato polioxietileno (20) sorbitana.

17. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 ou 16, caracterizada pelo fato de o
5 polissorbato ser monolaurato polioxietileno (20) sorbitana.

18. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15, 16 ou 17, caracterizada pelo fato de o
10 polissorbato estar presente em uma quantidade de cerca de 0,05% em peso da formulação.

19. Método para preparar uma formulação farmacêutica, caracterizado pelo fato de compreender: (a) misturar um propelente de hidrofluoroalcano com um co-solvente para formar uma solução; (b) formar uma primeira suspensão
15 homogeneizada de um agente anticolinérgico ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato farmacêuticamente aceitável, hidrato farmacêuticamente aceitável, enantiômero farmacêuticamente aceitável, derivado farmacêuticamente aceitável, polimorfo farmacêuticamente
20 aceitável ou um pró-fármaco farmacêuticamente aceitável dos mesmos; um agente beta-agonista ou um sal farmacêuticamente aceitável, um solvato farmacêuticamente aceitável, um hidrato farmacêuticamente aceitável, derivado farmacêuticamente aceitável, polimorfo
25 farmacêuticamente aceitável ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo; e um propelente de hidrofluoroalcano; e (c) adicionar a primeira suspensão homogeneizada a solução para formar uma segunda suspensão homogênea.

30 20. Método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de o co-solvente ser selecionado do grupo consistindo de polietileno glicol, propileno glicol, glicerol, e miristrato de isopropila.

21. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações
35 19 ou 20, caracterizado pelo fato de compreender ainda dissolver um surfactante no co-solvente.

22. Método, de acordo com a reivindicação 21,

caracterizado pelo fato de o surfactante ser selecionado do grupo consistindo de polivinilpirrolidona, trioleato de sorbitan, ácido oléico, ácido cítrico, e lauril éster de polioxietileno(4).

5 23. Método para preparar uma formulação farmacêutica, caracterizado pelo fato de compreender: (a) dissolver um polissorbato em um propelente de hidrofluoroalcano para formar uma solução; (b) formar uma primeira suspensão homogeneizada de um agente anticolinérgico ou um sal
10 farmacêuticamente aceitável, um solvato farmacêuticamente aceitável, hidrato farmacêuticamente aceitável, enantiômero farmacêuticamente aceitável, derivados farmacêuticamente aceitáveis, um polimorfo farmacêuticamente aceitável ou um pró-fármaco
15 farmacêuticamente aceitável do mesmo; um agente beta-agonista ou um sal farmacêuticamente aceitável, um solvato farmacêuticamente aceitável, um hidrato farmacêuticamente aceitável, enantiômero farmacêuticamente aceitável, derivados farmacêuticamente
20 aceitáveis, um polimorfo farmacêuticamente aceitável ou um pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo; e um propelente de hidrofluoroalcano; e (c) adicionar a primeira suspensão homogeneizada para a solução para formar uma segunda suspensão.

25 24. Método, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de o polissorbato ser selecionado a partir de monolaurato de polioxietileno (20) sorbitana, monopalmitato de polioxietileno(20) sorbitana, monoestearato de polioxietileno(20) sorbitana, monooleato
30 de polioxietileno (20) sorbitana e monoisoesterato de polioxietileno (20) sorbitana.

25. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 ou 24, caracterizado pelo fato de o polissorbato ser monolaurato de polioxietileno (20) sorbitana.

35 26. Inalador de dose controlada, caracterizado pelo fato de compreender a formulação definida de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 18, e um

recipiente metálico revestido com um polímero.

27. Inalador, de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de o polímero ser selecionado do grupo consistindo de um polímero fluorocarbono, um
5 copolímero epóxi, e um copolímero de etileno.

28. Inalador, de acordo com qualquer uma das reivindicações 26 ou 27, caracterizado pelo fato de compreender ainda uma gaxeta de vedação.

29. Inalador, de acordo com a reivindicação 28,
10 caracterizado pelo fato de a gaxeta de vedação compreender um elastômero de butila.

30. Método para tratar broncoconstrição, broncoesposos, asma e distúrbios relacionados, caracterizado pelo fato de compreender: administrar uma quantidade eficaz de uma
15 formulação definida de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 18, ao paciente necessitando da mesma.

31. Uso de uma formulação, caracterizado pelo fato de compreender a formulação definida em qualquer uma das
20 reivindicações de 1 a 18 em um medicamento.

32. Uso de uma formulação, conforme definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 18, caracterizado pelo fato de fabricação de um medicamento para tratar broncoconstrição, broncoesposos, asma e distúrbios
25 relacionados.

RESUMO

"FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA PREPARAR UMA
FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, INALADOR DE DOSE CONTROLADA,
MÉTODO PARA TRATAR BRONCOCONSTRIÇÃO, BRONCOESPAMOS, ASMA
5 E DISTÚRBIOS RELACIONADOS E USO DE UMA FORMULAÇÃO".

A presente invenção provê uma formulação farmacêutica
aerossol estável de um beta-agonista, um anticolinérgico,
ou uma combinação dos mesmos em combinação com um co-
solvente e, opcionalmente, um surfactante. A invenção
10 também provê um método para preparar uma formulação
farmacêutica aerossol estável e método para tratar
broncoconstrição, asma, e condições relacionadas aos
mesmos, com a formulação farmacêutica aerossol estável da
presente invenção.

REIVINDICAÇÕES (Originais)

1. Formulação farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender: um agente anticolinérgico ou um sal farmacêuticamente aceitável, um solvato farmacêuticamente aceitável, 5 hidrato farmacêuticamente aceitável, enantiômero farmacêuticamente aceitável, derivados farmacêuticamente aceitáveis, um polimorfo farmacêuticamente aceitável ou um pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo; um agente beta-agonista ou um sal farmacêuticamente aceitável, 10 um solvato farmacêuticamente aceitável, um hidrato farmacêuticamente aceitável, um enantiômero farmacêuticamente aceitável, derivados farmacêuticamente aceitáveis, um polimorfo farmacêuticamente aceitável ou um pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo; um 15 co-solvente; e um propelente de hidrofluoroalcano.
2. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de o co-solvente ser selecionado a partir do grupo consistindo de polietileno glicol, 20 propileno glicol, glicerol, e miristrato de isopropil.
3. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de a formulação compreender ainda um surfactante.
4. Formulação, de acordo com a reivindicação 3, 25 caracterizada pelo fato de o surfactante ser selecionado a partir do grupo consistindo de polivinilpirrolidona, trioleato de sorbitana, ácido oléico, ácido cítrico, e lauril éster de polioxietileno(4).
5. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizada pelo fato de o 30 agente anticolinérgico ser selecionado a partir de ipratrópio ou tiotrópio ou sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos farmacêuticamente aceitáveis, hidratos farmacêuticamente aceitáveis, enantiômeros 35 farmacêuticamente aceitáveis, derivados farmacêuticamente aceitáveis, polimorfos farmacêuticamente aceitáveis ou pró-fármacos farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

6. Formulação, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de o agente anticolinérgico ser ipratrópio.

7. Formulação, de acordo com qualquer uma das
5 reivindicações de 1 a 6, caracterizada pelo fato de o beta-agonista ser selecionado do grupo consistindo de albuterol, formoterol, levalbuterol, pirbuterol e salmeterol, ou sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos farmaceuticamente aceitáveis, hidratos
10 farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros farmaceuticamente aceitáveis, derivados farmaceuticamente aceitáveis, polimorfos farmaceuticamente aceitáveis ou pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

8. Formulação, de acordo com a reivindicação 7,
15 caracterizada pelo fato de o beta-agonista ser albuterol.

9. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizada pelo fato de o agente anticolinérgico ser ipratrópio ou tiotrópio ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato
20 farmaceuticamente aceitável, hidrato farmaceuticamente aceitável, enantiômero farmaceuticamente aceitável, derivados farmaceuticamente aceitáveis, polimorfos farmaceuticamente aceitáveis ou pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, e o beta-
25 agonista ser albuterol, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvatos farmaceuticamente aceitáveis, hidratos farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros farmaceuticamente aceitáveis, derivados farmaceuticamente aceitáveis, polimorfos farmaceuticamente aceitáveis ou
30 pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

10. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, caracterizada pelo fato de o co-solvente estar presente em uma quantidade de cerca de 0,05% a cerca de 15% do peso total da formulação.

35 11. Formulação, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de o surfactante estar presente em uma quantidade de cerca de 0,00001% a cerca de 10% do

peso total da formulação.

12. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, caracterizada pelo fato de a formulação ser substancialmente livre de álcool.

5 13. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, caracterizada pelo fato de a formulação ser substancialmente livre de água.

14. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 13, caracterizada pelo fato de a
10 formulação contenha menos que cerca de 0,1% de água em peso da formulação.

15. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de compreender brometo de ipratrópio ou seu monohidrato, sulfato de albuterol,
15 cerca de 0,05% a cerca de 1% de polietileno glicol, cerca de 0,00001% a cerca de 0,01% de polivinilpirrolidona, e um propelente de hidrofluoroalcano.

16. Formulação farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender: um agente anticolinérgico ou um sal
20 farmaceuticamente aceitável, solvato farmaceuticamente aceitável, hidrato farmaceuticamente aceitável, enantiômero farmaceuticamente aceitável, derivado farmaceuticamente aceitável, polimorfo farmaceuticamente aceitável ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do
25 mesmo; um agente beta-agonista ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato farmaceuticamente aceitável, hidrato farmaceuticamente aceitável, enantiômero farmaceuticamente aceitável, derivado farmaceuticamente aceitável, polimorfo farmaceuticamente
30 aceitável ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável dos mesmos; um polissorbato; e um propelente de hidrofluoroalcano, onde não existir um co-solvente presente na formulação.

17. Formulação, de acordo com a reivindicação 16,
35 caracterizada pelo fato de o polissorbato ser selecionado de monolaurato de polioxietileno (20) sorbitana, monopalmitato de polioxietileno (20) sorbitana,

monoestearato de polioxietileno (20) sorbitana, monooleato de polioxietileno (20) sorbitana e monoisoestearato de polioxietileno (20) sorbitana.

18. Formulação, de acordo com qualquer uma das
5 reivindicações 16 ou 17, caracterizada pelo fato de o polissorbato ser monolaurato de polioxietileno (20) sorbitana.

19. Formulação, de acordo com qualquer uma das
10 reivindicações 16, 17 ou 18, caracterizada pelo fato de o polissorbato estar presente em uma quantidade de cerca de 0,05% em peso da formulação.

20. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 16 a 19, caracterizada pelo fato de o co-solvente não estar presente na formulação.

15 21. Método para preparar uma formulação farmacêutica, caracterizado pelo fato de compreender: (a) misturar um propelente de hidrofluoroalcano com um co-solvente para formar uma solução; (b) formar uma primeira suspensão homogeneizada de um agente anticolinérgico ou um sal
20 farmacêuticamente aceitável, solvato farmacêuticamente aceitável, hidrato farmacêuticamente aceitável, enantiômero farmacêuticamente aceitável, derivado farmacêuticamente aceitável, polimorfo farmacêuticamente aceitável ou um pró-fármaco farmacêuticamente aceitável
25 dos mesmos; um agente beta-agonista ou um sal farmacêuticamente aceitável, um solvato farmacêuticamente aceitável, um hidrato farmacêuticamente aceitável, derivado farmacêuticamente aceitável, polimorfo farmacêuticamente aceitável ou pró-fármaco
30 farmacêuticamente aceitável do mesmo; e um propelente de hidrofluoroalcano; e (c) adicionar a primeira suspensão homogeneizada a solução para formar uma segunda suspensão homogênea.

22. Método, de acordo com a reivindicação 21,
35 caracterizado pelo fato de o co-solvente ser selecionado do grupo consistindo de polietileno glicol, propileno glicol, glicerol, e miristrato de isopropila.

23. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 ou 22, caracterizado pelo fato de compreender ainda dissolver um surfactante no co-solvente.

24. Método, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de o surfactante ser selecionado do grupo consistindo de polivinilpirrolidona, trioleato de sorbitan, ácido oléico, ácido cítrico, e lauril éster de polioxietileno(4).

25. Método para preparar uma formulação farmacêutica, caracterizado pelo fato de compreender: (a) dissolver um polissorbato em um propelente de hidrofluoroalcano para formar uma solução; (b) formar uma primeira suspensão homogeneizada de um agente anticolinérgico ou um sal farmaceuticamente aceitável, um solvato farmaceuticamente aceitável, hidrato farmaceuticamente aceitável, enantiômero farmaceuticamente aceitável, derivados farmaceuticamente aceitáveis, um polimorfo farmaceuticamente aceitável ou um pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo; um agente beta-agonista ou um sal farmaceuticamente aceitável, um solvato farmaceuticamente aceitável, um hidrato farmaceuticamente aceitável, enantiômero farmaceuticamente aceitável, derivados farmaceuticamente aceitáveis, um polimorfo farmaceuticamente aceitável ou um pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo; e um propelente de hidrofluoroalcano; e (c) adicionar a primeira suspensão homogeneizada para a solução para formar uma segunda suspensão.

26. Método, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de o polissorbato ser selecionado a partir de monolaurato de polioxietileno (20) sorbitana, monopalmitato de polioxietileno(20) sorbitana, monoestearato de polioxietileno(20) sorbitana, monooleato de polioxietileno (20) sorbitana e monoisoesterato de polioxietileno (20) sorbitana.

27. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 ou 26, caracterizado pelo fato de o polissorbato ser

monolaurato de polioxietileno (20) sorbitana.

28. Inalador de dose controlada, caracterizado pelo fato de compreender a formulação definida de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, e um
5 recipitente metálico revestido com um polímero.

29. Inalador, de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de o polímero ser selecionado do grupo consistindo de um polímero fluorocarbono, um copolímero epóxi, e um copolímero de etileno.

10 30. Inalador, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 ou 29, caracterizado pelo fato de compreender ainda uma gaxeta de vedação.

31. Inalador, de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de a gaxeta de vedação
15 compreender um elastômero de butila.

32. Método para tratar broncoconstrição, broncoesposmos, asma e distúrbios relacionados, caracterizado pelo fato de compreender: administrar uma quantidade eficaz de uma formulação definida de acordo com qualquer uma das
20 reivindicações de 1 a 20, ao paciente necessitando da mesma.

33. Uso de uma formulação, caracterizado pelo fato de compreender a formulação definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 20 em um medicamento.

25 34. Uso de uma formulação, conforme definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, caracterizado pelo fato de fabricação de um medicamento para tratar broncoconstrição, broncoesposmos, asma e distúrbios relacionados.