



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 91548 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

A61K031/47 A

A61K009/72 B

A61K033/06 B

A61K009/48 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1989.08.25

(30) *Prioridade:* 1988.08.26 GB 8820267

(43) *Data de publicação do pedido:*
1990.03.08

(45) *Data e BPI da concessão:*
10/94 1994.10.17

(73) *Titular(es):*

FISONS PLC.
ALTE STEINHAUSERSTRASSE 35, POSTFACH 5047,
CH 6330 CHAM CH

(72) *Inventor(es):*

ANDREW REGINALD CLARK GB
PAUL WRIGHT GB

(74) *Mandatário(s):*

JOÃO DE ARANTES E OLIVEIRA
RUA DO PATROCÍNIO 94 1350 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVAS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO NEDOCROMIL CÁLCICO

(57) *Resumo:*

[Fig.]

Descrição referente à patente de invenção de Fisons plc, britânica, industrial e comercial, com sede em Fison House, Princes Street, Ipswich IP1 1QH, Inglaterra, (inventores: Andrew Reginald Clark e Paul Wirght, residentes na Inglaterra), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVAS COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS CONTENDO NEDOCROMIL CÁLCICO"

D E S C R I Ç Ã O

A presente invenção refere-se a novas composições farmacêuticas e a processos para a sua preparação.

A administração de compostos por inalação para o nariz ou pulmões é bem conhecida, apresentando-se os compostos a administrar por esta via, na generalidade, sob a forma de pós quer como aerossóis pressurizados quer como pós secos finos misturados com um pó mais grosso como veículo inerte. Um composto conhecido, por exemplo da patente de invenção norte-americana Nº. 4760072, pela sua eficácia no tratamento de, inter alia, doenças obstrutivas reversíveis das vias respiratórias quando administrado por inalação é o nedocromil sódico, o sal dissódico do ácido 9-etil-6,9-di-hidro-4,6-dioxo-10-propil-4H-pirano [3,2-g]-quinolino-2,8-dicarboxílico. A utilização deste composto não deixa, contudo, de apresentar certas desvantagens. Por exemplo, embora a duração de acção, do nedocromil sódico seja considerável, é por vezes insuficiente para obter um sono nocturno profundo. Também nalguns doentes o nedocromil sódico origina efeitos secundários, incluindo uma sensação de calor moderado ou de um gosto desagradável.

Surpreendentemente, descobriu-se recentemente que o nedocromil cálcico, o sal de cálcico do ácido 9-etil-6,9-di-hidro-4,6-dioxo-10-propil-4H-pirano [3,2-g] quinolino-2,8- dicarbóxico, em pó fino contendo aproximadamente



10%, em peso, de água exibe propriedades vantajosas quando misturado com um pó mais grosso como veículo.

Assim, de acordo com a presente invenção, preparam-se composições farmacêuticas constituídas por partículas de nedo-cromil cálcio com um diâmetro médio compreendido entre 0,01 e 10 micrones e um teor em água compreendido entre 6 e 12%, p/p, incorporadas em partículas maiores de um veículo sólido farmacêuticamente aceitável.

As composições de acordo com a presente invenção são úteis no tratamento por inalação de situações conhecidas pela expressão genérica "doenças obstrutivas reversíveis das vias respiratórias". Estas composições farmacêuticas podem, contudo, administrar-se também por insuflação nasal, ou por via oral, por exemplo para o tratamento de inflamações do tracto gastrintestinal.

As composições de acordo com a presente invenção são vantajosas quando administradas a um doente por inalação, a "dispersão", isto é, a quantidade de partículas de ingrediente activo suficientemente finas para penetrar profundamente no pulmão, é maior do que quando se utilizam composições de outros compostos similares. Isto conduz a administração ao doente de uma maior dose eficaz ou, de modo inverso, à possibilidade de conseguir a mesma dose eficaz a partir de uma dose nominal mais pequena.

A dispersão pode, também, estar menos dependente da velocidade de circulação do ar através do dispositivo que permite administrar o composto, conduzindo a uma dose mais uniforme. Adicionalmente existem outras vantagens tais como menos efeitos secundários ou efeitos secundários reduzidos e/ou maior duração da acção.

As composições de acordo com a presente invenção podem exibir também certas vantagens técnicas. Por exemplo, a capacidade destas composições para escoar através de cápsulas pode ser superior à das composições de outros compostos similares. Também a estabilidade destas composições pode ser superior, particularmente quando acondicionadas em cápsulas por exemplo de gelatina.



Destas composições contêm, de preferência, entre 20 e 80% p/p de nedocromil cálcico, mais preferivelmente, entre 40 e 60%, por exemplo cerca de 50%, e entre 80 e 20%, mais preferivelmente entre 60 e 40%, por exemplo, cerca de 50% p/p do veículo.

As partículas de nedocromil cálcico exibem, de preferência, um diâmetro médio compreendido entre 1 e 10 micrones, mais preferivelmente, entre 2 e 6 micrones, por exemplo, aproximadamente entre 3 e 4 micrones. preferivelmente, pelo menos 50%, em peso, das partículas de nedocromil cálcico têm dimensões compreendidas entre 2 e 6 micrones.

Nestas composições o veículo sólido farmacêuticamente aceitável é, na generalidade, um material não tóxico quimicamente inerte relativamente a nedocromil cálcico mas pode, eventualmente, incluir partículas com dimensões superiores às do nedocromil cálcico. Exemplos de veículos que se podem utilizar nestas composições incluem um dextrano, o material e, de preferência, a lactose. Um veículo particularmente preferido é a lactose cristalina.

As partículas do veículo exibem, de preferência, um diâmetro médio, compreendido entre 30 e 150 micrones. O diâmetro médio é, de preferência inferior a 100 micrones e mais preferivelmente inferior a 80 micrones. Prefere-se, especialmente, que o diâmetro médio das partículas do veículo esteja compreendido entre 30 e 80 micrones, por exemplo, entre cerca de 50 e 60 micrones.

Prefere-se, especialmente, que estas composições não contenham fundamentalmente partículas de dimensões compreendidas entre 11 e 29 micrones. A expressão "não contenham fundamentalmente" utiliza-se para indicar que estas composições contêm menos de 10%, mais preferivelmente, menos de 5% p/p de partículas de dimensões compreendidas entre 11 e 29 micrones.

O nedocromil cálcico contém, de preferência, um teor em água compreendido entre 8 e 12% p/p, mais preferivelmente entre 10 e 12%, e especialmente entre 10 e 11%.

De acordo com um aspecto particularmente preferido da presente invenção obtêm-se composições farmacêuti-



cas constituídas por partículas de nedocromil cálcico com um diâmetro médio compreendido entre 2 e 6 micrones e com um teor em água compreendido entre 8 e 12%, p/p, incorporadas num veículo sólido farmacêuticamente aceitável cujas partículas exibem um diâmetro médio compreendido entre 30 e 80 micrones, estando a proporção, em peso, entre o nedocromil cálcico e o veículo compreendido entre 1:4 e 4:1.

O nedocromil cálcico em pó fino pode preparar-se por trituração directa até à obtenção de partículas com a dimensão pretendida. O veículo em pó pode preparar-se por trituração e separação, subsequente da fracção pretendida utilizando métodos convencionais como, por exemplo, por classificação pneumática e tamissão.

Estas composições podem preparar-se homogeneizando os ingredientes num misturador, por exemplo, planetário ou noutro tipo de misturador. A presente invenção fornece também um método para preparar composições de acordo com a mesma que consiste em misturar intimamente o nedocromil cálcico micronizado e o veículo em pó grosso, após pulverização e classificação da dimensão das partículas dos ingredientes se necessário.

As composições de acordo com a presente invenção acondicionam-se, na generalidade, em cápsulas de gelatina, plástico ou de outro tipo.

A quantidade destas composições contida na cápsula dependerá, evidentemente, da dose pretendida, estando, na generalidade, compreendida entre cerca de 10 e 100mg como, por exemplo, 20, 30 ou 40 mg.

Obtêm-se também, o que constitui mais um aspecto da presente invenção, doses unitárias que consistem em cápsulas contendo de 10 a 100 mg de composições farmacêuticas constituídas por partículas de nedocromil cálcico com um diâmetro médio compreendido entre 0,01 e 10 micrones em associação com partículas maiores de um veículo sólido farmacêuticamente aceitável, exibindo o nedocromil cálcico um teor em água compreendido entre 6 e 12% p/p.

O nedocromil cálcico com o teor em água

anteriormente citado pode preparar-se pelo método descrito no Exemplo 1, enquanto o Exemplo 2 ilustra composições características da presente invenção.

Exemplo 1

9-etil-6,9-di-hidro-4,6-dioxo-10-profil-4H-pirano [3,2-g] quino- lino-2,8-dicarboxilato de cálcio

Tratou-se uma solução filtrada de 500 g de 9-etil-6,9-di-hidro-4,6-dioxo-10-profil-4H-pirano [3,2-g] quinolino-2,8-dicarboxilato de dissódio em 3,4 litros de água com uma solução filtrada de 513g de nitrato de cálcio tetra-hidratado em 3,4 litros de acetona. Agitou-se a mistura, lentamente, durante 2 horas à temperatura ambiente depois do que se separou o filtrado e se lavou com água e acetona. Formou-se depois uma pasta com o sólido e 3 litros de água e filtrou-se; formou-se uma nova pasta com 3 a 4 litros de acetona e filtrou-se novamente.

Secou-se o sólido húmido, no vácuo, à temperatura de 65°C obtendo-se 547g do composto do título com um teor em água de 10,9% p/p.

Análise elementar para $C_{19}H_{15}NO_7Ca$:

calculado: C, 55,74; H, 3,69; N, 3,42; Ca, 9,79%;

calculado: C, 49,65; H, 4,50; N, 3,05; Ca, 8,72%

(com um teor em água de 10,9%);

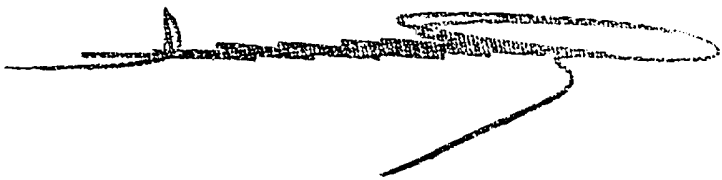
encontrado: C, 49,65; H, 4,51; N, 3,17; Ca, 7,93%.

Exemplo 2

Ingredientes

	<u>% p/p</u>
a) Nedocromil cálcico	50
Lactose cristalina	50
b) Nedocromil cálcico	30
Lactose cristalina	70
c) Nedocromil cálcico	70
Lactose cristalina	30

Em cada caso microniza-se o nedocromil cálcico que apresenta um teor em água de 10 a 11% p/p até à



obtenção de partículas de diâmetro médio de aproximadamente 4 micrones. A lactose cristalina que é classificada apresenta um diâmetro médio de, aproximadamente 55 micrones. Estas composições preparam-se misturando os ingredientes num misturador planetário.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

- 1ª -

Processo para a preparação de composições farmacêuticas caracterizado por se incorporar como ingrediente activo partículas de nedocromil cálcico com um diâmetro médio compreendido entre 0,01 e 10 micrones e um teor em água entre 6 e 12% p/p em conjunto com partículas maiores de um veículo sólido farmacêuticamente aceitável.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se incorporar entre 20 e 80% p/p de nedocromil cálcico.

- 3ª -

Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por se utilizar nedocromil cálcico com partículas de diâmetro médio compreendido entre 2 e 6 micrones.

- 4ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por se utilizar como veículo a lactose cristalina.

- 5ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por se utilizar um veículo com partículas de diâmetro médio compreendido entre 30 e 80 micrones.

- 6ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por se obterem composições que não contêm fundamentalmente partículas de dimensões compreendidas entre 11 e 29 micrones.

- 7ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por se utilizar nedocromil cálcico com um teor em água compreendido entre 8 e 12% p/p.

- 8ª -

Processo para a preparação de composições farmacêuticas caracterizado por se incorporar como ingrediente activo partículas de nedocromil cálcico com um diâmetro médio de 2 a 6 micrones e um teor em água de 8 a 12% p/p em conjunto com um veículo sólido farmacêuticamente aceitável com partículas de diâmetro médio compreendido entre 30 e 80 micrones, estando a proporção, em peso, entre o nedocromil cálcico e o veículo compreendido entre 1:4 e ":1.

- 9ª -

Processo para a preparação de doses unitárias sob a forma de cápsulas, caracterizado por se incorporar em cápsulas um ingrediente activo constituída por partículas de nedocromil cálcico com um diâmetro médio de 0,01 a 10 micrones e um teor em água de 6 a 12% p/p em conjunto com partículas maiores de um veículo sólido farmacêuticamente aceitável, sendo a dosagem nas cápsulas de 10 a 100 mg.

A requerente reivindica a prioridade do pedido britânico apresentado em 26 de Agosto de 1988, sob o nº. 8820267.

Lisboa, 25 de Agosto de 1989
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



- 7 -

BAD Original



R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVAS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO NEDOCROMIL CÁLCICO"

A invenções refere-se a um processo para a preparação de composições farmacêuticas que compreende incorporar-se como ingrediente activo partículas de nedocromil cálcico com um diâmetro médio compreendido entre 0,01 e 10 micromes e um teor em água entre 6 e 12% p/p em conjunto com partículas maiores de um veículo sólido farmacêuticamente aceitável.

•
•
•