



MD 1900 C2 2002.04.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) 1900<sup>(13)</sup> C2  
(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: A 61 K 9/72;  
C 07 F 9/10;  
A 61 P 11/06, 11/08

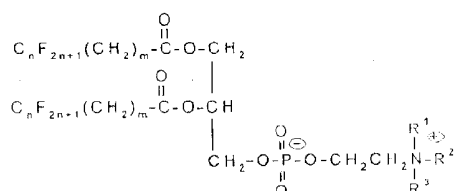
(12) BREVET DE INVENȚIE

|                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) Nr. depozit: 97-0134<br>(22) Data depozit: 1995.09.27<br>(31) Nr.: 9419536.9<br>(32) Data: 1994.09.28<br>(33) Țara: GB<br>(41) Data publicării cererii:<br>1999.02.28, BOPI nr. 2/1999               | (45) Data publicării hotărârii de<br>acordare a brevetului:<br>2002.04.30, BOPI 4/2002<br>(85) 1997.03.27<br>(86) PCT/IB 95/00866, 1995.09.27<br>(87) WO 96/09816, 1996.04.04 |
| (71) Solicitant: GLAXO WELLCOME INC., US<br>(72) Inventatori: LI-BOVET, Li, CH; JOHNSON, Keith, Arthur, US<br>(73) Titular: SmithKline Beecham Corporation, US<br>(74) Reprezentant: GLAZUNOV Nicolai, MD |                                                                                                                                                                               |

(54) Compoziție farmaceutică de aerosol și metodă de tratament al afecțiunilor respiratorii

(57) Rezumat:

1  
Este revendicată o compoziție farmaceutică de aerosol, ce conține medicament pulverulent, propellant de fluorură de carbon sau clorfluorură de carbon cu conținut de hidrogen și substanță tensioactivă cu formula generală (I):



2  
în care n reprezintă un număr întreg cuprins între 1...18;

5 m reprezintă un număr întreg cuprins între 0...17;

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  și  $\text{R}^3$  fiecare independent reprezintă un atom de hidrogen sau o grupă  $\text{C}_{1-4}$  alchil.

10 De asemenea este revendicată o metodă de tratament al afecțiunilor respiratorii cu ajutorul acestei compoziții farmaceutice.

Revendicări: 18

## Descriere:

3

Invenția se referă la compozițiile aerosol pentru administrarea medicamentelor prin inhalare, la procedeele de preparare a acestora și la metodele de tratament al afecțiunilor respiratorii cu asemenea compoziții, la surfactanții pentru utilizare în astfel de compoziții și la procedeele de obținere a acestor surfactanți.

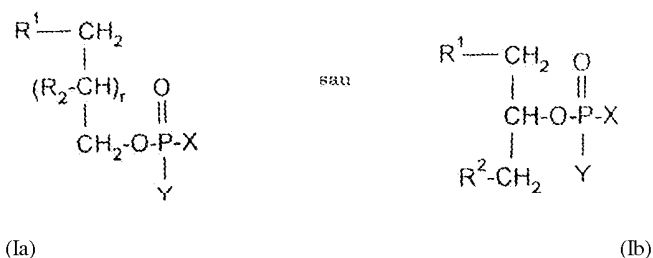
Utilizarea aerosolilor pentru administrarea medicamentelor se cunoaște deja câteva decenii. Astfel de aerosoli de obicei conțin un medicament, unul sau mai mulți propelenți de clorfluoruri de carbon și orice surfactant sau așa un solvent, cum ar fi etanolul. Cei mai uzuali propelenți aerosol pentru medicamente sunt freonul 11 ( $\text{CCl}_3\text{F}$ ) și/sau freonul 114 ( $\text{CF}_2\text{ClCF}_2\text{Cl}$ ) cu freonul 12 ( $\text{CCl}_2\text{F}_2$ ). Însă, în prezent se presupune că acești freoni provoacă degradarea ozonului din stratosferă și de aceea se impune elaborarea unor compoziții aerosol pentru medicamente cu utilizarea așa-numitor propelenți "ozonocompatibili".

Se presupune că o clasă de propelenți mai eficienți, comparativ cu cei de clorfluoruri de carbon obișnuți, conțin fluoruri de carbon și clorfluoruri de carbon cu conținut de hidrogen. De exemplu, în literatură sunt descrise unele compoziții aerosol medicinale cu asemenea sisteme de propelenți [1, 2, 3, 4, 5]. Toate aceste cereri se referă la prepararea aerosolilor sub presiune pentru administrarea medicamentelor și căutarea unor soluții pentru problemele determinate de utilizarea unei clase noi de propelenți, în special, pentru problemele stabilității compozițiilor farmaceutice preparate. În toate aceste cereri pentru minimalizarea daunei posibile stratului de ozon, se propune adăția unuia sau a mai mulți adjuvanți, cum ar fi alcoolii, alcanii, eterul dimetilic, surfactanții (inclusiv surfactanții fluorurați și nefluorurați, acizii carboxilici, polietoxilați etc.) și, în cantități nu prea mari, chiar propelenți de clorfluoruri de carbon obișnuți.

Din stadiul tehnicii se cunoaște că surfactanții fluorurați pot fi utilizați pentru stabilizarea suspensiilor de medicamente cu dimensiunea particulelor de micron în așa propelenți de hidrofluoruri de carbon, cum ar fi 1,1,1,2-tetrafluoretanul ( $\text{P134a}$ ) [6, 7, 8]. Imprevizibil, autorii au determinat că unele grupe individuale de surfactanți fluorurați pot fi utilizate pentru prepararea unor compoziții aerosoli noi și pot avea avantaje în vederea reducerii depunerilor de medicamente, prelungirea termenului de păstrare etc.

Astfel, într-un prim aspect al invenției se examinează crearea unei compoziții farmaceutice aerosol, care conține medicamentul pulverulent, propelentul de fluorură de carbon sau clorfluorură de carbon cu conținut de hidrogen și surfactantul cu formula generală (Ia) sau (Ib)

30



in care:

35  $\text{R}^1$  reprezintă: $\text{R}_F(\text{CH}_2)_a-(\text{CH}=\text{CH})_b-(\text{CH}_2)_c-(\text{CH}=\text{CH})_d-(\text{CH}_2)_e-\text{A}-$ ; $\text{R}_F-(\text{CH}_2)_f-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2-\text{A}-$ ; $\text{R}_F-(\text{CH}_2)_g-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{A}-$ ;

40 in care -A- reprezintă -O-, -C(O)O-, - $\text{R}^6(\text{R}^7)\text{N}^+$ - (fiecare din  $\text{R}^6$  și  $\text{R}^7$  reprezentand  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  alchil sau hidroxietyl),  $-(\text{CH}_2)_t-$  (in care  $t=0$  sau 1) sau -C(O)N( $\text{R}^9$ )- $(\text{CH}_2)_q$ -B (q fiind un număr întreg de la 0 la 12, B reprezentand -O- sau -C(O)- și  $\text{R}^9$  - hidrogen sau  $\text{R}^6$ ),

și în care suma  $a+c+e=0-17$ , în special de la 0 la 11, suma  $b+d=0-12$ , iar fiecare din f și g are valori de la 1 până la 12;

45  $\text{R}_F-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_h-$ ; $\text{R}_F-(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O})_h-$ ; $\text{R}_F-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S})_h-$ ;

în care h are valori de la 1 la 12 și  $\text{R}_F$  reprezintă fragmentul cu conținut de fluor al uneia din următoarele structuri:

50 (a)  $\text{F}(\text{CF}_2)_i$  în care i este egal cu 1-18, în special 2-12;(b)  $(\text{CF}_3)_2\text{CF}(\text{CF}_2)_i$ , în care i are valori de la 0 la 8;(c)  $\text{R}_F1(\text{CF}_2\text{CF}(\text{CF}_3))_k$ , în care k are valori de la 1 la 4 și  $\text{R}_F1$  reprezintă  $\text{CF}_3-$ ,  $\text{C}_2\text{F}_5-$  sau  $(\text{CF}_3)_2\text{CF}-$ ;

# MD 1900 C2 2002.04.30

4

(d)  $R_F2(R_F3)CFO(CF_2CF_2)_I$ , în care I are valori de la 1 la 6 și fiecare din  $R_F2$  și  $R_F3$  sau independent reprezintă  $CF_3$ -,  $C_2F_5$ -,  $n-C_3F_7$ - ori  $CF_3CF_2CF(CF_3)$ - sau  $R_F2$  și  $R_F3$  împreună reprezintă  $-(CF_2)_4$  ori  $-(CF_2)_5$ -, sau

5 (e) una din structurile de la (a) la (d), în care unul sau mai mulți atomi de fluor sunt substituiți prin unul sau mai mulți atomi de hidrogen sau brom și/sau cel puțin prin doi atomi de clor în condiții, în care cel puțin 50% atomi cuplați la scheletul de carbon al  $R_F$  reprezintă atomi de fluor și  $R_F$  conține cel puțin 4 atomi de fluor,

$r=0$  sau 1;

$R^2$  reprezintă  $R^1$ , hidrogen sau grupa OR,

10 în care R reprezintă  $C_1$ - $C_{20}$  alchil sau  $C_3$ - $C_{20}$  acil saturat sau nesaturat, și când  $r=1$   $R^1$  și  $R^2$  pot să-și schimbe pozițiile sale și

fiecare din X sau Y independent reprezintă:

hidroxil;

$-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ ;

15  $-O(CH_2CH_2O)_tR^3$ , în care t este un număr întreg de la 1 la 5, iar  $R^3$  reprezintă atom de hidrogen sau  $C_1$ - $C_4$  alchil;

$-NR^4R^5$  sau  $N^+R^4R^5R^8$ , în care fiecare din  $R^4$ ,  $R^5$  și  $R^8$  independent reprezintă atom de hidrogen,  $C_1$ - $C_4$  alchil sau  $-CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_sR^3$ , în care s este un număr întreg de la 1 la 5, sau  $R^4$  și  $R^5$  împreună reprezintă  $-(CH_2)_q$ , în care q este un număr întreg de la 2 la 5, sau  $R^4$  și  $R^5$  cu atomul de azot formează

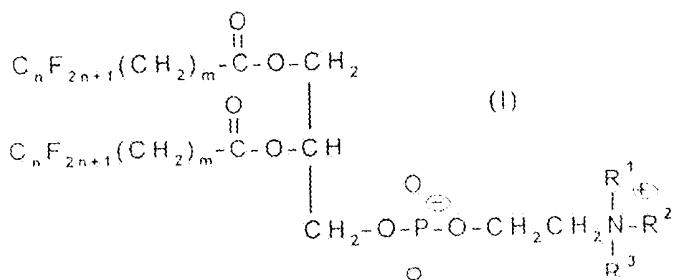
20 grupa morfolin;

$-O(CH_2)_pZ$ , în care Z reprezintă grupa acidului 2-aminoacetic,  $-NR^4R^5$  sau  $N^+R^4R^5R^8$ , în care  $R^8$  este definit mai sus pentru  $R^4$  și  $R^5$ , iar p este un număr întreg de la 1 la 5;

cu condiția că ambii X și Y nu reprezintă hidroxil sau forma ionizată de derivat al hidroxului.

25 Compușii cu formula (1a) și (1b) sunt descriși în literatura de specialitate [8], incluși ca referință, precum și compusul potrivit cu formula (1a) sau (1b) și procedeele de obținere a lor pot fi ușor determinate din această sursă. Însă autorii au determinat că unele grupe individuale ale compușilor cu formula (1a) sunt deosebit de preferate pentru utilizare în compozițiile conform invenției.

30 Astfel, într-un alt aspect al invenției se examinează crearea unei așa compoziții aerosol farmaceutice, care conține medicamentul, propelentul de fluorură de carbon sau clorfluorură de carbon cu conținut de hidrogen și surfactantul cu formula generală (I)



35 în care n reprezintă un număr întreg de la 1 la 18, în particular de la 2 la 12; m reprezintă un număr întreg de la 0 la 17, în particular de la 0 la 11; și fiecare  $R^1$ ,  $R^2$  și  $R^3$  independent reprezintă atom de hidrogen sau  $C_1$ - $C_4$  alchil.

În special, compuși preferați cu formula (I) sunt fosfatidilcolinele fluorurate, în care fiecare din  $R^1$ ,  $R^2$  și  $R^3$  reprezintă metil, n reprezintă un număr întreg de la 4 la 8, în special, 4 sau 6, și m reprezintă un număr întreg de la 4 la 10, în special 4, 6 sau 10.

40 Anumiți compuși cu formula (I) pot conține unul sau mai multe centre chirale. Evident că compușii cu formula (I) includ și toți izomerii lor optici și amestecurile lor, inclusiv amestecurile racemice.

Spre deosebire de surfactanții cunoscuți din stadiul tehnicii, surfactanții pentru obținerea compozițiilor conform invenției reprezintă stabilizatori eficienți chiar la concentrații joase, în raport cu cantitatea de medicament. Astfel, consumul de surfactant este opțional la nivelul de la 0.005 la 20% v/v, în particular, de

45 la 0.05 la 20% v/v, de preferință, de la 0.05 la 15% v/v, și mai preferat, de la 0.1 la cca 10% v/v, și cel mai preferat, de la 0.5 la cca 10% v/v, în raport cu masa medicamentului.

Dimensiunile particulelor (de exemplu, microni) de medicament pulverulent la inhalarea compozițiilor aerosol trebuie să asigure introducerea în plămâni, în esență, a întregii cantități de medicament, și de aceea

## MD 1900 C2 2002.04.30

5

trebuie să fie mai mici de 20  $\mu$ , de preferință mai mici de 10  $\mu$  și mai preferabil la nivelul de 1-10  $\mu$ , de exemplu, 1-5  $\mu$ .

Compoziția aerosol finită dezirabilă conține 0.005-10% v/v, de preferință, 0.005-5% v/v, în special, 0.01-1.0% v/v medicament din masa totală a compoziției.

5 În compozițiile aerosol conform invenției pot fi incluse orice medicamente, indicate pentru terapie inhalatoare și prezente, în esență, complet insolubile în forma selectată de propelent. Astfel, medicamentele adecvate pot fi selectate din: analgezice, în particular, codeină, dihidromorfina, ergotamina, fentanil sau morfina; preparate anginale, de exemplu, diltiazem; preparate antialergice, în particular, cromglicat, cetotifen sau nedocromil; preparate antimicrobiene, de exemplu, cefalosporine, peniciline, streptomycină, sulfanilamide, tetraciline și pentamidină; antihistamine, de exemplu, metapirilenă; agenți antiinflamatori, în particular, beclometazon, flunizolid, budesonid, tipredan, triamcinolonacetona sau fluticason; antitusive, de exemplu, noscapin; bronhodilatatoare, în particular, efedrină, adrenalina, fenoterol, formoterol, izoprenalina, metaproterenol, fenilefedrină, fenilpropanolamina, pirbuterol, reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, terbutalina, izoetarină, tulobuterol, orsiprenalina sau (-)-4-amino-3,5-diclor- $\alpha$ -[[[6-[2(2-piridinil)etoxi]hexil]amino]metil]benzenmetanol; diuretice, de exemplu, amilorid; anticolinergice, de exemplu, ipratropium, atropină sau oxitropium; hormoni, în particular, cortizon, hidrocortizon sau prednizolon; xantine, în particular, aminofilina, colinteofilina, lizinteofilina, sau teofilina, și proteine și peptide terapeutice, în particular, insulina sau glucagon. Specialistului îi este evident că acolo unde este posibil medicamentele, pentru optimizarea activității lor și/sau pentru stabilizarea și/sau  
10 minimalizarea solubilității lor în propelent, pot fi utilizate sub formă de săruri (de exemplu, săruri de metale alcaline sau aminosăruri sau săruri acide de adiție) sau esteri (de exemplu, alchilesteri inferiori) sau solvați (de exemplu, hidrați).

În particular, medicamentele preferate pentru administrarea în compozițiile aerosol conform invenției includ antialergice, bronhodilatatoare și steroizi antiinflamatori pentru uz în terapia inhalatoare a  
25 afecțiunilor respiratorii, cum ar fi astmul, de exemplu, cromglicat (în particular, sub formă de sare de sodiu), salbutamol (în particular, sub formă de bază liberă sau sulfat), salmeterol (în particular, sub formă de sare de chinafoat), terbutalina (în particular, sub formă de sulfat), reproterol (în particular, sub formă de hidrocilorură), ester al beclometazonei (în particular, dipropionat), ester al fluticasonei (în particular, propionat) sau (-)-4-amino-3,5-diclor- $\alpha$ -[[[6-[2(2-piridinil)etoxi]hexil]amino]metil]benzenmetanol. Mai preferate sunt: salmeterolul (în special sub formă de chinafoat), salbutamolul, propionatul de fluticason, dipropionatul de beclometazon și sărurile și solvații lor fiziologic acceptabili.

Specialistului îi este evident că compozițiile aerosol conform invenției, dacă se dorește, pot include combinarea a două sau mai multe ingrediente active. De exemplu, pentru tratamentul dereglărilor respiratorii, cum ar fi astmul, se cunosc compoziții aerosol, ce conțin două ingrediente active (într-un sistem  
35 obișnuit de propelenți). În plus, compozițiile aerosol conform invenției pot conține două sau mai multe medicamente pulverulente. Astfel de combinații adecvate de agenți bronhodilatatori includ compozițiile aerosol de efedrină și teofilina, fenoterol și ipratropium, izoetarină și fenilefrina.

Compozițiile preferate conform invenției conțin: (a) o cantitate eficientă de medicament bronhodilatator pulverulent; (b) o cantitate eficientă de remediu antiinflamator pulverulent; (c) propelent de fluorură de carbon sau clorfluorură de carbon cu conținut de hidrogen; (d) surfactant cu formula generală (I).  
40 Compozițiile aerosol deosebit de preferate conțin așa agenți bronhodilatatori, cum ar fi salbutamolul (de exemplu, ca bază liberă sau sulfat), salmeterolul (de exemplu, sub formă de sare de chinafoat), sau izoprenalina în combinație cu așa un steroid antiinflamator, cum ar fi esterul beclometazonei (de exemplu, propionatul). În plus, compozițiile aerosol pot conține agenți bronhodilatatori în combinație cu așa antialergic, cum ar fi cromglicatul (de exemplu, sub formă de sare de sodiu). Deosebit de preferate sunt combinațiile: izoprenalina și cromglicat de sodiu, salmeterol și propionat de fluticason, salbutamol și dipropionat de beclometazon.

În compozițiile conform invenției poate fi utilizată orice fluorură de carbon sau clorfluorură de carbon cu conținut de hidrogen sau amestecurile lor, presiunea vaporilor cărora este suficientă pentru a-i prezenta  
50 ca propelenți eficienți. De preferință propelentul nu dizolvă medicamentul. Exemplele de propelenți adecvați includ clorfluorurile de carbon cu conținut de  $C_{1-4}$  hidrogen, de exemplu,  $CH_2ClF$ ,  $CClF_2CHClF$ ,  $CF_3CHClF$ ,  $CHF_2CClF_2$ ,  $CHClFCHF_2$ ,  $CF_3CH_2Cl$  și  $CClF_2CH_3$ , fluorurile de carbon cu conținut de  $C_{1-4}$  hidrogen, de exemplu,  $CHF_2CHF_2$ ,  $CF_3CH_2F$ ,  $CHF_2CH_3$  și  $CF_3CHFCF_3$  și perfluorurile de carbon, de exemplu,  $CF_3CF_3$  și  $CF_3CF_2CF_3$ .

Ca amestecuri de fluoruri de carbon sau clorfluoruri de carbon cu conținut de hidrogen pot fi utilizate  
55 de preferință amestecurile binare ale compușilor menționați sau amestecurile cu alte fluoruri sau clorfluoruri de carbon cu conținut de hidrogen, de exemplu,  $CHClF_2$ ,  $CH_2F_2$  și  $CF_3CH_3$ . Ca propelent este preferată utilizarea unei fluoruri de carbon sau clorfluoruri de carbon cu conținut de hidrogen. Ca

## MD 1900 C2 2002.04.30

6

propelenți deosebit de preferate sunt fluorurile de carbon cu conținut de C<sub>1-4</sub> hidrogen, de exemplu, 1,1,1,2-tetrafluoretanul (CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>F) și 1,1,1,2,3,3,3-heptafluor-n-propanul (CF<sub>3</sub>CHF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>).

Se prevede ca compozițiile conform invenției să nu conțină componente capabile să provoace degradarea ozonului stratosferic și, în particular, să fie în esență libere de așa clorfluoruri de carbon, cum ar fi CCl<sub>3</sub>F, CCl<sub>2</sub>F<sub>2</sub> și CF<sub>3</sub>CCl<sub>3</sub>.

Propelentul poate să conțină suplimentar un adjuvant volatil, de exemplu, o hidrocarbură saturată, cum ar fi propanul, n-butanul, izobutanul, pentanul și izopentanul sau dialchil eterul, de exemplu, eterul dimetilic. De obicei, propelentul poate conține până la 50% v/v de hidrocarbură volatilă, de exemplu, de la 1 la 30% v/v. Însă sunt preferate compozițiile care în esență nu conțin adjuvanți volatili. În anumite cazuri pentru modificarea proprietăților dielectrice ale propelentului este preferată includerea unei cantități adecvate de apă.

Cosolvenții polari, care pot fi incluși în compozițiile conform invenției, includ alcooli alifatici (de exemplu, C<sub>2-6</sub>) și alcooli pluriatomari, de exemplu, etanol, izopropanol și propilenglicol și amestecurile lor, de preferință, etanol. Pentru ameliorarea dispersiei de obicei este suficientă o cantitate nu prea mare, de exemplu, 0.05-3.0% de masă, de cosolvent polar, deoarece introducerea lui în cantități ce depășesc 5% mas. face dezavantajoasă dizolvarea medicamentului. De preferință compozițiile conțin mai puțin de 1%, de exemplu, cca 0.1% mas. de cosolvent polar. Polaritatea se poate determina, de exemplu, prin metoda publicată în EP nr. 0327777.

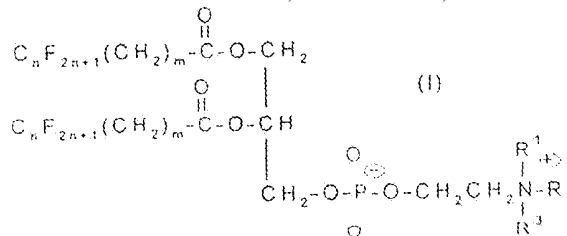
În aditie la surfactanții cu formula generală (I), compozițiile conform invenției opțional pot conține unul sau mai multe ingrediente suplimentare, utilizate de obicei în compozițiile farmaceutice aerosol practicate. Așa ingrediente includ, însă nu se limitează cu acestea, unul sau mai mulți surfactanți, descriși aici și în continuare, fiziologic acceptabili pentru inhalare, agenți ce camuflează gustul, un zahăr (sau mai multe), tamponi, antioxidanți, apă și stabilizatori chimici.

Exemplele de surfactanți fiziologic acceptabili uzuali includ acidul oleic, trioleatul de sorbită (Span® 85), monooleatul de sorbită, monolauratul de sorbită, monooleatul polioxietilen(20)sorbită, lecitina naturală, oleilpolioxietilen(2)eterul, stearylpolioxietilen(2)eterul, laurylpolioxietilen(4)eterul, bloccopolimerii oxietilenei și oxipropilenei, lecitina sintetică, dietilenglicoldioleatul, tetrahydrofurfuriloleatul, etiloleatul, izopropilmiristatul, glicerilmonooleatul, glicerilmonostearatul, glicerilmonoricinoleatul, alcoolul cetilic, alcoolul stearilic, polietilenglicolul 400, clorura de cetilpiridiniu, clorura de benzalconiu, uleiul de măsline, glicerilmonolauratul, uleiurile de porumb, bumbac și floarea soarelui. Pentru compozițiile conform invenției, ca surfactanți sunt preferate: lecitina, acidul oleic și trioleatul de sorbită.

Compozițiile aerosol conform invenției pot conține de la 0.0001 la 50%, de preferință de la 0.001 la 20, de exemplu, de la 0.001 la 1% zahăr din masa lor totală. Raportul obișnuit medicament/zahăr este în limitele de la 1:0.01 la 1:100, de preferință de la 1:0.1 la 1:10. Zaharurile tipice utilizate în compoziții includ, de exemplu, zaharoza, lactoza și dextroza, de preferință lactoza, și zaharuri reducătoare, de exemplu, manita și sorbita, și pot fi în formă "micronizată" sau fin mărunțită.

În particular, varianta preferabilă a invenției reprezintă o compoziție farmaceutică aerosol, ce conține, în esență, unul sau mai multe medicamente pulverulente, unul sau mai mulți propelenți de fluorură de carbon sau clorfluorură de carbon cu conținut de hidrogen și surfactant cu formula (I).

Surfactanții conform invenției pot fi obținuți printr-un procedeu, similar celui descris în stadiul tehnicii, de exemplu, în EP-0478686. Procedeu adecvat de obținere a surfactanților cu formula (I)

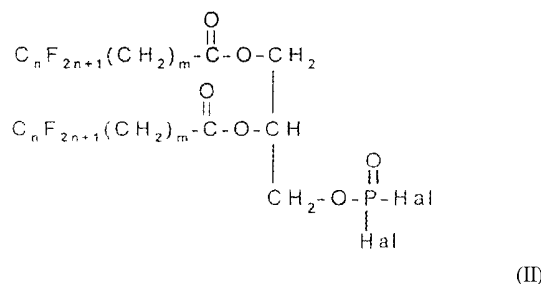


(I)

45 include reacția compusului cu formula (II)

# MD 1900 C2 2002.04.30

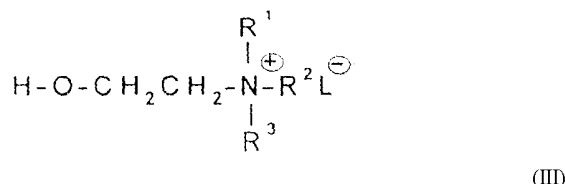
7



in care:

Hal reprezintă atom de halogen, selectat din grupa ce include fluor, clor, brom și iod, cu

(i) compusul cu formula (III)



în care L reprezintă un contraion cu sarcină negativă, cum ar fi halid- sau alchil-, sau o arilsulfoniloxigrupă, de exemplu, mesilat sau tosilat, și cu

(ii) un agent de hidroxilare, de exemplu, cu apă.

Este oportună desfășurarea reacției în prezența unui solvent organic clorurat, de exemplu, cloroform, sau a altor asemenea, în prezența unei baze, de exemplu, a piridinei sau a altor asemenea.

Compușii cu formula (II) și (III), conform descrierii anterioare, sunt cunoscuți din stadiul tehnicii, și EP-0478686 reprezintă așa un document, care poate fi inclus în această descriere ca referință.

Compozițiile conform invenției pot fi preparate prin dispersarea medicamentului și surfactantului în propellentul selectat într-un vas potrivit, de exemplu, util pentru tratarea cu sunet. Pentru a evita orice influențe nefavorabile asupra stabilității suspensiei, procesul se desfășoară de preferință în condiții anhidre.

Stabilitatea chimică și fizică și utilitatea farmaceutică ale compozițiilor aerosol conform invenției pot fi determinate prin metode cunoscute de specialiștii în domeniu. De exemplu, stabilitatea chimică a componentelor poate fi determinată prin teste HPLC, de exemplu, după o depozitare îndelungată a produsului. Datele despre stabilitatea fizică se pot obține utilizând metode cunoscute de analiză, de exemplu, prin testarea scurgerii, prin verificarea capacității de lansare a valvei (după masa medie a dozei la apăsare), prin testul de reproducere a dozei (după cantitatea de ingredient activ) și prin analiza dispersării în spray.

Stabilitatea suspensiei compoziției aerosol conform invenției are o semnificație deosebită și poate fi măsurată prin metode cunoscute de specialiștii în domeniu, de exemplu, reieșind din distribuirea particulelor flocculate după dimensiuni, determinată utilizând difuzorul luminii reflectate sau prin impact în cascadă, sau prin metoda analitică a "ejectării duble". Termenul "ejectare dublă" definește "determinarea depunerii dozei emise în inhalațiile cu contrapresiune utilizând aparatul "A", așa cum este definit în Farmacopeea Britanică 1988, pag. A 204-207, Anexa XVIIIC. Această metodă permite calcularea "cotei inspirate" de compoziție aerosol. Termenul "cotă inspirată" înseamnă cantitatea de ingredient activ, colectat la pulverizare utilizând metoda de "ejectare dublă", descrisă anterior, în partea inferioară a camerei de expulsiune, exprimată în % din cantitatea totală transportată la pulverizare. S-a determinat că compoziția conform invenției conține 20 sau mai mult, de preferință, 25-70, de exemplu, 30-60% mas. de medicament în cota inspirată.

Cu compoziții conform invenției se pot umple canistre, utile pentru furnizarea compozițiilor farmaceutice aerosol. Ele de obicei conțin un container rezistent la presiunea vaporilor de propellent, de exemplu, un balon de masă plastică sau de sticlă acoperit cu polimer sau, de preferință, de metal, de exemplu, de aluminiu, care opțional poate fi anodat, acoperit cu lac și/sau cu masă plastică, acest balon fiind închis cu o valvă-dozator. Aceste valve servesc pentru debitarea prin apăsare a dozei de compoziție. Ele au o garnitură, care preîntâmpină scurgerea propellentului. Garnitura poate fi confecționată din orice material elastic adecvat, de exemplu, din polietilenă cu densitate joasă, policlorbutilenă, cauciuc butadienacrilnitrilic alb și negru, cauciuc polibutadienic și neopren. Valvele potrivite sunt comercial accesibile. Ele sunt produse, în particular, de așa firme, bine cunoscute pe piața producătorilor de aerosoli,

## MD 1900 C2 2002.04.30

8

ca Valois, Franța (de exemplu, DF10, DF30, DF60), Bepak PLC, Regatul Unit (de exemplu, BK300, BK357) și 3M-Neotechnic Ltd., Regatul Unit (de exemplu, Spraymizer<sup>TM</sup>).

Majoritatea metodelor industriale și utilajele, bine cunoscute de specialiștii din domeniul aerosolilor farmaceutici, pot fi utilizate pentru producerea în masă a canistrelor umplute. De exemplu, conform unei metode, valvele de dozare se atașează pe vasul de aluminiu pentru obținerea canistrei goale. Medicamentul pulverulent se introduce în vasul de încărcare și prin el sub presiune se introduce propelentul ce conține surfactant lichefiat pentru umplerea vasului de lucru. Suspensia de medicament se amestecă înainte de recircularea în mașina de divizare și ambalare, apoi o parte alicotă din aceasta, prin valva de dozare se debitează în canistră. De obicei, la dozarea preparatelor pentru uz farmaceutic, în funcție de acuitatea bolii, fiecare canistră umplută se cântărește, se aplică numărul de doze și se ambalează în palete pentru păstrare până la utilizare.

Fiecare canistră umplută, înainte de a fi utilizată ca inhalator cu doză fixată, de obicei se plasează într-un dispozitiv director pentru introducerea medicamentului în plămâni sau în cavitatea nazală a pacientului. Acest dispozitiv are, de exemplu, un mijloc de apăsare pe valvă și un canal cilindric sau conic, de exemplu, un ajutor pentru debitarea medicamentului din canistra plină prin valva de dozare în cavitatea bucală sau nazală a pacientului. Inhalatoarele cu doză fixată se proiectează astfel, încât la apăsare sau "pulverizare" ele să debiteze o singură doză fixată de medicament, de exemplu, 10-5000 μg de medicament la o pulverizare.

Administrarea medicamentului poate fi indicată pentru tratamentul simptomelor ușoare, moderate sau severe acute sau cronice și pentru tratamentul profilactic. Este necesar de avut în vedere că doza precisă de administrare poate depinde de vârsta și starea pacientului, de medicamentul pulverulent utilizat și de frecvența administrării și, în fine, este indicată de medic. Utilizând combinații de medicamente, doza fiecăruia din ele, de obicei, se stabilește astfel, încât ea să fie specifică pentru utilizarea acestuia în parte. De obicei medicamentul se administrează o dată sau de câteva ori, de exemplu, 1-8 ori, pe zi cate 1, 2, 3 sau 4 pulverizări de fiecare dată.

Dozele zilnice adecvate, în funcție de gravitatea bolii, pot constitui, de exemplu, de la 50 la 200 μg de salmeterol, de la 100 la 1000 μg de salbutamol, de la 50 la 200 μg de propionat de fluticason sau de la 100 la 2000 μg de dipropionat de beclometazon.

De exemplu, prin fiecare apăsare a valvei se pot ejecta 25 μg de salmeterol, 100 μg de salbutamol, 25, 50, 125 sau 250 μg de propionat de fluticason sau 50, 100, 200 sau 250 μg de dipropionat de beclometazon. De obicei, fiecare canistră plină pentru utilizare în inhalatorul cu doză fixată conține 100, 160 sau 240 doze fixate sau pulverizări de medicament.

Canistrele umplute și inhalatoarele cu doză fixată, descrise aici, reprezintă obiecte suplimentare ale invenției.

Încă un obiect al invenției este procedeul de tratament al dereglărilor respiratorii, cum ar fi astmul, și include administrarea prin inhalare a unei cantități eficiente de compoziție, similar metodei descrise aici.

În continuare invenția se ilustrează prin exemple, care nu limitează întinderea ei.

*Exemplul 1a.* Compusul cu formula (I) ( $R^1, R^2, R^3=CH_3$ ;  $n=6, m=6$ )

Intr-un balon uscat cu 4 gaturi, cu fundul rotund cu capacitatea de 1 L, asamblat cu un malaxor mecanic, o sondă de temperatură și un tub pentru introducerea azotului, se introduce 150 ml (5 volume) de eter izopropilic uscat, stabilizat cu 2,6-di-terț-butil-p-crezol. Soluția se răcește până la -25°C, se adaugă 3.08 ml (5.07g, 33.07 mM)  $POCl_3$  și apoi 5.53 ml (4.02 g, 39.68 mM) trietilamină. Soluția opalescentă se agită timp de 5 min și timp de 20 min se adaugă 30 g (31.5 mM) 3-hidroxi-2-(8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,13,13,13-tridecafluortridecanoiloxi)-propilester<sup>1</sup> al acidului 8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,13,13,13-tridecafluortridecanoic în 75 ml (2.5 volume) eter izopropilic la o temperatură între -26°C și -23°C. Timp de o oră amestecul se încălzește până la 20°C și se spală cu 2×40 ml (2.5 volume) de eter izopropilic, filtratul se evaporă la 25°C până la un volum de cca 100 ml, se adaugă 500 ml  $CHCl_3$  liber de etanol și se evaporă repetat la 25°C până la un volum de cca 100 ml.

Se mai adaugă 120 ml (8.3 volume) cloroform liber de etanol. Soluția se răcește până la 0°C, apoi se adaugă 12.8 ml (12.3 mg, 155.6 mM) piridină și 9.56 g (34.7 mM) colintosilat. Amestecul de reacție se încălzește până la 25°C timp de o oră, apoi se agită timp de 7 h la temperatura ambiantă, se adaugă 2.8 ml (155.6 mM) apă și se agită 5 h la 25°C. Amestecul se lasă pe noapte la 0°C, apoi se adaugă 250 ml etanol absolut.

400 g rășină cu schimbători de ioni TMD-8 se plasează într-un filtru cu până de 600 ml și se spală cu 3×250 ml etanol absolut. După absorbție sub vid timp de 15 min se obțin cca 300 g de rășină. Se adaugă rășina cu schimbători de ioni TMD-8 (300 g) și suspensia se agită timp de 2 h la 25°C. Rășina se filtrează și sedimentul de pe filtru se spală cu 3×250 ml etanol absolut. Filtratul se lasă pe noapte la 0°C, apoi se evaporă la temperatura 25-30°C până la un volum total de 200 ml. Se adaugă 500 ml toluen și se evaporă din nou la 50°C până la un volum de cca 400 ml, timp în care soluția produsului începe să se gelifice. Se

# MD 1900 C2 2002.04.30

9

adaugă 500 ml toluen și se evaporă până la un volum total de 500 ml. Suspensia se agită viguros timp de 12 h la temperatura ambiantă, iar praful solid se filtrează, se spală cu 2×200 ml toluen și se obțin 23.0 g (65.4%) de produs final.

*Exemplul 1b.* Compusul cu formula (I) ( $R^1, R^2, R^3=CH_3$ ;  $n=4, m=10$ )

- 5 Intr-un balon uscat cu 4 gaturi, cu fundul rotund cu capacitatea de 1 L asamblat cu un malaxor mecanic, o sondă de temperatură, un tub pentru introducerea azotului și o membrană, se introduc 100 ml eter dietilic. Soluția se răcește până la  $-20^{\circ}C$ , se introduc 6.7 ml  $POCl_3$  și apoi 12.1 ml trietilamină. În 500 ml eter dietilic se dizolvă 62.5 g 1-hidroximetil-2-(12,12,13,13,14,14,15,15,15-nonafluorpentadecanoil-oxi)-etilester<sup>1</sup> al acidului 12,12,13,13,14,14,15,15,15-nonafluorpentadecanoic, se răcește în baie de gheață și
- 10 peste 30 min se adaugă în soluția de  $POCl_3$ . Amestecul se lasă să se încălzească la temperatura camerei. Amestecul se filtrează și se spală cu 3×100 ml eter dietilic, iar solventul se elimină sub vid înalt. Pentru dizolvarea sedimentului se adaugă 100 ml cloroform, iar apoi 200 ml acetonitril, 29.2 ml piridină și 10.1 mg clorură de colină. Amestecul se lasă pe o noapte să se încălzească la temperatura camerei, iar apoi se agită în atmosferă de azot. Se adaugă apoi 6.5 ml apă și amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp
- 15 de 2,5 h.

Solventul se elimină la un evaporator cu rotor, iar uleiul obținut se pompează sub un vid profund timp de circa o oră.

Concomitent, 850 g de rășină cu schimbători de ioni TMD-8 se tratează cu 2×1 L amestec 4:1 cloroform/metanol, 2×1 L metanol și 1×1 L amestec 4:1 cloroform/metanol.

- 20 Compusul se diluează în 1500 ml cloroform și se adaugă rășina cu schimbători de ioni, agitându-le ulterior la temperatura camerei timp de 2 h. Apoi se elimină solventul, iar filtratul obținut la evaporatorul cu rotor se transformă în ulei și pe noapte se plasează în frigider; după purificare se obțin 27.58 g de produs final.

Alți surfactanți cu formula (I) descriși în exemplele următoare s-au obținut prin metode similare.

- 25 1. Prepararea conform EP-0478686.

*Exemplul 2.* 26 mg de salbutamol-bază micronizat și 5.1 mg compus cu formula (I) ( $R^1, R^2, R^3=CH_3$ ;  $n=4, m=10$ ) se introduc într-o fiolă de sticlă transparentă pentru aerosol, se atașează valva de dozare și prin ea se introduc 18.2 g de 1,1,1,2-tetrafluoretan (P134a) și 21 g de heptafluorpropan (P227). Fiolă se sonifică timp de 30 s pentru dispersarea medicamentului și a surfactantului.

- 30 *Exemplele 3-6.* Utilizând procedeul descris în exemplul 2, s-au preparat următoarele compoziții:

| Exemplul | Medicamentul                 | Propelentul | Surfactantul/mg |
|----------|------------------------------|-------------|-----------------|
| 3        | Salbutamol-bază (26 mg)      | P227        | 1.2             |
| 4        | Salbutamol-bază (26 mg)      | P227        | 11              |
| 5        | Sulfat de salbutamol (32 mg) | P227        | 3.1             |
| 6        | Sulfat de salbutamol (32 mg) | P134a       | 0.5             |

- Exemplele 7-20.* Compozițiile aerosol în exemplele 7-20 s-au obținut în volume mari. Valvele de dozare (de exemplu, DF60) s-au atașat în balonașele de aluminiu cu capacitatea de 8 ml, suflate preventiv cu 1,1,1,2-tetrafluoretan (în exemplele 19 și 20, 12.5 ml). Medicamentul pulverulent (micronizat) se introduce în vasul de încărcare și, injectând prin el sub presiune propelentul (1,1,1,2-tetrafluoretan) lichefiat cu
- 35 conținut de surfactant cu formula I (în care  $R^1, R^2, R^3=CH_3$ ,  $n$  și  $m$  au valorile definite anterior), se umple vasul de lucru. Suspensia de medicament, până la recircularea în mașina de divizare și ambalare, se agită și cu părți alicote de aceasta (de obicei 12 g) se umplu canistarele pentru inhalare prin valvele de dozare, conținând de regulă echivalentul de 160 pulverizări a câte 75 mg (desemnat pentru 120 pulverizări). S-au preparat următoarele compoziții pentru inhalare:

40

*Exemplul 7*

|                           |                                   |                                                  |
|---------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|
|                           | Pentru 75.0 mg intr-o pulverizare | Pentru 160 pulverizări (adică pentru un balonaș) |
| Propionat de fluticason   | 275 $\mu g$                       | 44 mg                                            |
| Surfactant ( $n=4, m=4$ ) | 27.5 $\mu g$                      | 4.4 mg                                           |
| 1,1,1,2-tetrafluoretan    | până la 75.0 mg                   | până la 12.0 g                                   |

*Exemplul 8*

|                           |                                   |                                                  |
|---------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|
|                           | Pentru 75.0 mg intr-o pulverizare | Pentru 160 pulverizări (adică pentru un balonaș) |
| Propionat de fluticason   | 275 $\mu g$                       | 44 mg                                            |
| Surfactant ( $n=4, m=4$ ) | 2.75 $\mu g$                      | 0.44 mg                                          |

## MD 1900 C2 2002.04.30

10

|                        |                 |                |
|------------------------|-----------------|----------------|
| 1,1,1,2-tetrafluoretan | până la 75.0 mg | până la 12.0 g |
|------------------------|-----------------|----------------|

## MD 1900 C2 2002.04.30

11

*Exemplul 9*

|                         | Pentru 75.0 mg intr-o pulverizare | Pentru 160 pulverizări (adică pentru un balonaș) |
|-------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|
| Propionat de fluticason | 275 µg                            | 44 mg                                            |
| Surfactant (n=6, m=6)   | 27.5 µg                           | 4.4 mg                                           |
| 1,1,1,2-tetrafluoretan  | până la 75.0 mg                   | până la 12.0 g                                   |

*Exemplul 10*

|                         | Pentru 75.0 mg intr-o pulverizare | Pentru 160 pulverizări (adică pentru un balonaș) |
|-------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|
| Propionat de fluticason | 275 µg                            | 44 mg                                            |
| Surfactant (n=6, m=6)   | 2.75 µg                           | 0.44 mg                                          |
| 1,1,1,2-tetrafluoretan  | până la 75.0 mg                   | până la 12.0 g                                   |

5

*Exemplul 11*

|                         | Pentru 75.0 mg intr-o pulverizare | Pentru 160 pulverizări (adică pentru un balonaș) |
|-------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|
| Propionat de fluticason | 27.5 µg                           | 4.4 mg                                           |
| Surfactant (n=4, m=4)   | 2.75 µg                           | 0.44 mg                                          |
| 1,1,1,2-tetrafluoretan  | până la 75.0 mg                   | până la 12.0 g                                   |

*Exemplul 12*

|                         | Pentru 75.0 mg intr-o pulverizare | Pentru 160 pulverizări (adică pentru un balonaș) |
|-------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|
| Propionat de fluticason | 27.5 µg                           | 4.4 mg                                           |
| Surfactant (n=4, m=4)   | 0.275 µg                          | 0.044 mg                                         |
| 1,1,1,2-tetrafluoretan  | până la 75.0 mg                   | până la 12.0 g                                   |

*Exemplul 13*

|                         | Pentru 75.0 mg intr-o pulverizare | Pentru 160 pulverizări (adică pentru un balonaș) |
|-------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|
| Propionat de fluticason | 27.5 µg                           | 4.4 mg                                           |
| Surfactant (n=6, m=6)   | 2.75 µg                           | 0.44 mg                                          |
| 1,1,1,2-tetrafluoretan  | până la 75.0 mg                   | până la 12.0 g                                   |

10

*Exemplul 14*

|                         | Pentru 75.0 mg intr-o pulverizare | Pentru 160 pulverizări (adică pentru un balonaș) |
|-------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|
| Propionat de fluticason | 27.5 µg                           | 4.4 mg                                           |
| Surfactant (n=6, m=6)   | 0.275 µg                          | 0.044 mg                                         |
| 1,1,1,2-tetrafluoretan  | până la 75.0 mg                   | până la 12.0 g                                   |

*Exemplul 15*

|                        | Pentru 75.0 mg intr-o pulverizare | Pentru 160 pulverizări (adică pentru un balonaș) |
|------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|
| Salmeterolchinafoat    | 39.88 µg                          | 6.38 mg                                          |
| Surfactant (n=4, m=4)  | 3.99 µg                           | 0.64 mg                                          |
| 1,1,1,2-tetrafluoretan | pană la 75.0 mg                   | până la 12.0 g                                   |

15

*Exemplul 16*

|                        | Pentru 75.0 mg intr-o pulverizare | Pentru 160 pulverizări (adică pentru un balonaș) |
|------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|
| Salmeterolchinafoat    | 39.88 µg                          | 6.38 mg                                          |
| Surfactant (n=4, m=4)  | 0.399 µg                          | 0.064 mg                                         |
| 1,1,1,2-tetrafluoretan | până la 75.0 mg                   | până la 12.0 g                                   |

## MD 1900 C2 2002.04.30

12

*Exemplul 17*

|                        | Pentru 75.0 mg într-o pulverizare | Pentru 160 pulverizări (adică pentru un balonaș) |
|------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|
| Salmeterolchinafoat    | 39.88 µg                          | 6.38 mg                                          |
| Surfactant (n=6, m=6)  | 3.99 µg                           | 0.64 mg                                          |
| 1,1,1,2-tetrafluoretan | până la 75.0 mg                   | până la 12.0 g                                   |

*Exemplul 18*

|                        | Pentru 75.0 mg într-o pulverizare | Pentru 160 pulverizări (adică pentru un balonaș) |
|------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|
| Salmeterolchinafoat    | 39.88 µg                          | 6.38 mg                                          |
| Surfactant (n=6, m=6)  | 0.399 µg                          | 0.064 mg                                         |
| 1,1,1,2-tetrafluoretan | până la 75.0 mg                   | până la 12.0 g                                   |

5

*Exemplul 19*

|                                    | Pentru 75.0 mg într-o pulverizare | Pentru 248 pulverizări (adică pentru un balonaș) |
|------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|
| Dipropionat hidrat de beclometazon | 54.32 µg                          | 13.47 mg                                         |
| Surfactant (n=6, m=6)              | 5.4 µg                            | 1.35 mg                                          |
| Apă pură B.P.                      | 0.045 µg                          | 11.16 mg                                         |
| 1,1,1,2-tetrafluoretan             | până la 75.0 mg                   | până la 18.6 g                                   |

În continuare compozițiile pentru inhalare conțin echivalentul a 248 (livrarea 200) de pulverizări.

*Exemplul 20*

|                                    | Pentru 75.0 mg într-o pulverizare | Pentru 248 pulverizări (adică pentru un balonaș) |
|------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|
| Dipropionat hidrat de beclometazon | 54.32 µg                          | 13.47 mg                                         |
| Surfactant (n=4, m=4)              | 5.4 µg                            | 1.35 mg                                          |
| Apă pură B.P.                      | 0.045 µg                          | 11.16 mg                                         |
| 1,1,1,2-tetrafluoretan             | până la 75.0 mg                   | până la 18.6 g                                   |

10

*Exemplele 21-31*

Medicamentul micronizat și surfactantul se introduc în fiole transparente pentru aerosoli cu capacitatea de 15 ml (firma Wheaton Industries, NJ). Pe fiecare fiolă se atașează valvele de dozare (Bespak valve No. BK300 sau Valois DF60 MK VI). Prin valve în fiole se introduce 1,1,1,2-tetrafluoretan (P134a) sau 1,1,1,2,3,3,3-heptafluor-n-propan (P227). Apoi fiolele se sonifică timp de 30 s.

| Exemplul | Medicamentul (cantitatea)    | Tipul de surfactant | Surfactant mg/inhalatie | Propelent P134a (18g) sau P227 (22g) |
|----------|------------------------------|---------------------|-------------------------|--------------------------------------|
| 21       | sulfabutamol-bază (26 mg)    | n=8, m=4            | 2.0                     | P134a                                |
| 22       | sulfabutamol-bază (26 mg)    | n=6, m=10           | 1.8                     | P134a                                |
| 23       | sulfat de salbutamol (29 mg) | n=6, m=10           | 2.3                     | P134a                                |
| 24       | salbutamol-bază (26 mg)      | n=4, m=10           | 1.2                     | P227                                 |
| 25       | salbutamol-bază (26 mg)      | n=8, m=4            | 2.0                     | P227                                 |
| 26       | salbutamol-bază (26 mg)      | n=6, m=10           | 2.8                     | P227                                 |
| 27       | sulfat de salbutamol (26 mg) | n=8, m=4            | 2.0                     | P227                                 |
| 28       | sulfat de salbutamol (26 mg) | n=6, m=10           | 2.0                     | P227                                 |
| 29       | sulfat de salbutamol (26 mg) | n=4, m=10           | 3.1                     | P227                                 |
| 30       | salmeterol (9 mg)            | n=8, m=4            | 2.5                     | P227                                 |
| 31       | salmeterol (9 mg)            | n=6, m=10           | 3.0                     | P227                                 |

15

*Exemplele 32-43* Soluțiile combinate de surfactanți cu o concentrație de 0.33 mg/g se prepară în fiole de sticlă în modul următor. În fiole se introduc câte 6 mg de surfactant, cu clește de tip Pamasol se atașează pe ele valvele de tip A DF60 MKIV și cu injectorul de tip Pamasol sub presiune se introduc prin ele în fiole câte 18.2 g de 1,1,1,2-tetrafluoretan (P134a). Apoi pentru dispersarea surfactantului inhalatoarele se sonifică timp de 30s.

## MD 1900 C2 2002.04.30

13

În fiole de sticlă cu un înveliș protector, până la introducerea medicamentului, se introduce o cantitate necesară de surfactant sau de soluție combinată de surfactanți, se atașează valvele de tip A DF60 MKIV, prin ele se introduce propelentul P134a și inhalatoarele se sonifică timp de 30s pentru dispersarea medicamentului și surfactantului.

| Exemplul | Medicamentul (cantitatea)      | Tipul de surfactant | Surfactant mg/inhalatie |
|----------|--------------------------------|---------------------|-------------------------|
| 32       | Sulfat de salbutamol (29 mg)   | n=4, m=10           | 1.0                     |
| 33       | Sulfat de salbutamol (29 mg)   | n=4, m=4            | 1.0                     |
| 34       | Sulfat de salbutamol (29 mg)   | n=6, m=6            | 1.0                     |
| 35       | Sulfat de salbutamol (29 mg)   | n=8, m=4            | 1.0                     |
| 36       | Salmeterol (8 mg)              | n=4, m=10           | 0.1                     |
| 37       | Salmeterol (8 mg)              | n=4, m=4            | 0.1                     |
| 38       | Salmeterol (8 mg)              | n=6, m=6            | 0.1                     |
| 39       | Salmeterol (8 mg)              | n=8, m=4            | 0.1                     |
| 40       | Propionat de fluticason (6 mg) | n=4, m=10           | 1.0                     |
| 41       | Propionat de fluticason (6 mg) | n=4, m=4            | 1.0                     |
| 42       | Propionat de fluticason (6 mg) | n=6, m=6            | 1.0                     |
| 43       | Propionat de fluticason (6 mg) | n=8, m=4            | 1.0                     |

- 5 *Exemplele 44-51.* Au fost realizate prin procedeul descris în exemplele 32-43, însă cu utilizarea 1,1,1,2-tetrafluoretanului (P134a), ce conține 600 ml<sup>-1</sup> apă. Propelentul umed s-a preparat prin amestecarea apei și propelentului într-un cilindru, continuând agitarea peste noapte.

| Exemplul | Medicamentul (cantitatea)    | Tipul de surfactant | Surfactant mg/inhalatie |
|----------|------------------------------|---------------------|-------------------------|
| 44       | Hidrat de BDP (12 mg)        | n=4, m=10           | 1.0                     |
| 45       | Hidrat de BDP (12 mg)        | n=4, m=4            | 1.0                     |
| 46       | Hidrat de BDP (12 mg)        | n=6, m=6            | 1.0                     |
| 47       | Hidrat de BDP (12 mg)        | n=8, m=4            | 1.0                     |
| 48       | Sulfat de salbutamol (29 mg) | n=4, m=10           | 1.0                     |
| 49       | Sulfat de salbutamol (29 mg) | n=4, m=4            | 1.0                     |
| 50       | Sulfat de salbutamol (29 mg) | n=6, m=6            | 1.0                     |
| 51       | Sulfat de salbutamol (29 mg) | n=8, m=4            | 1.0                     |

- 10 În exemplele 32-51 pentru fiecare medicament și fiecare compus a fost verificată rația medicament/surfactant (0.2-15%). Stabilitatea suspensiei s-a determinat prin metoda difuziei luminii reflectate. Stabilitatea suspensiei poate fi ameliorată la o concentrație a surfactantului mai joasă de 0.2% din masa medicamentului. S-a remarcat că depunerea medicamentului pe pereții fiolelor de sticlă se reduce odată cu mărirea concentrației surfactantului. Astfel, la un raport medicament/surfactant sub 0.1%, această depunere se reduce semnificativ chiar la o concentrație înaltă de apă în propelent, ceea ce se demonstrează în exemplele 44-50.

- 15 *Exemplele 52-67.* Aceste exemple au fost efectuate prin metodele descrise în exemplele 32-43, utilizând canistre de aluminiu în locul fiolelor de sticlă și 18.2 g de 1,1,1,2-tetrafluoretan (P134a). În exemplele 64-67 s-a utilizat P134a umed cu un conținut de 350 ml<sup>-1</sup> apă (preparat conform exemplelor 44-51).

# MD 1900 C2 2002.04.30

14

| Exemplul | Medicamentul (cantitatea)      | Tipul de surfactant | Surfactant mg/inhalație |
|----------|--------------------------------|---------------------|-------------------------|
| 52       | Sulfat de salbutamol (29 mg)   | n=4, m=10           | 1.0                     |
| 53       | Sulfat de salbutamol (29 mg)   | n=4, m=4            | 1.0                     |
| 54       | Sulfat de salbutamol (29 mg)   | n=6, m=6            | 1.0                     |
| 55       | Sulfat de salbutamol (29 mg)   | n=8, m=4            | 1.0                     |
| 56       | Salmeterol (8 mg)              | n=4, m=10           | 1.0                     |
| 57       | Salmeterol (8 mg)              | n=4, m=4            | 1.0                     |
| 58       | Salmeterol (8 mg)              | n=6, m=6            | 1.0                     |
| 59       | Salmeterol (8 mg)              | n=8, m=4            | 1.0                     |
| 60       | Propionat de fluticason (6 mg) | n=4, m=10           | 1.0                     |
| 61       | Propionat de fluticason (6 mg) | n=4, m=4            | 1.0                     |
| 62       | Propionat de fluticason (6 mg) | n=6, m=6            | 1.0                     |
| 63       | Propionat de fluticason (6 mg) | n=8, m=4            | 1.0                     |
| 64       | Hidrat de BDP (12 mg)          | n=4, m=10           | 1.0                     |
| 65       | Hidrat de BDP (12 mg)          | n=4, m=4            | 1.0                     |
| 66       | Hidrat de BDP (12 mg)          | n=8, m=4            | 1.0                     |
| 67       | Hidrat de BDP (12 mg)          | n=6, m=6            | 1.0                     |

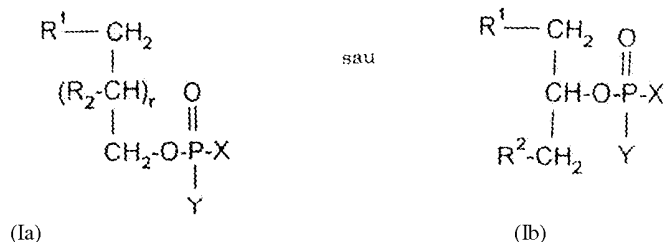
Exemplele 68-73. Au fost efectuate prin procedeul descris în exemplele 21-31, însă surfactantul utilizat în fiecare din ele avea n=4, m=10.

| Exemplul | Surfactant (cantitatea)               | Propelent (cantitatea) |
|----------|---------------------------------------|------------------------|
| 68.      | Salmeterolchinafoat (14 mg)           | P134a (18.05 mg)       |
| 69.      | Amilorid HCl (32.3 mg)                | P134a (18.0 mg)        |
| 70.      | Salmeterolchinafoat (9.9 mg)          | P227 (20.8 mg)         |
| 71.      | Propionat de fluticason (26.7 mg)     | P227 (20.7 mg)         |
| 72.      | Dipropionat de beclometazon (26.9 mg) | P227 (20.7 mg)         |
| 73.      | Amilorid HCl (30.7 mg)                | P134a (20.7 mg)        |

5

## (57) Revendicări:

1. Compoziție farmaceutică de aerosol, ce conține medicament pulverulent, propelent de fluorură de carbon sau clorfluorură de carbon cu conținut de hidrogen și surfactant cu formula generală (Ia) sau (Ib)



in care:

R<sup>1</sup> reprezintă:

R<sub>F</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-(CH=CH)<sub>b</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-(CH=CH)<sub>d</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-A-;

R<sub>F</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>OH)CH<sub>2</sub>-A-;

R<sub>F</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>OH)-A-;

in care -A- reprezintă -O-, -C(O)O-, -R<sup>6</sup>(R<sup>7</sup>)N<sup>+</sup>-, fiecare dintre R<sup>6</sup> și R<sup>7</sup> fiind C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alchil sau hidroxietyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>- (t=0 sau 1) sau -C(O)N(R<sup>9</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-B, q fiind un număr întreg cuprins între 0...12, B reprezentând -O- sau -C(O)- și R<sup>9</sup> reprezentând hidrogen sau R<sup>6</sup>,

și în care suma a+c+e=0...17, în special 0...11, suma b+d=0...12, iar fiecare dintre f și g are valori cuprinse între 1...12;

R<sub>F</sub>-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>h</sub>-;

# MD 1900 C2 2002.04.30

15

- $R_F-(CH(CH_3)CH_2O)_h-$ ;  
 $R_F-(CH_2-CH_2-S)_h-$ ;  
 in care h are valori cuprinse între 1...12,  
 in care  $R_F$  reprezintă fragmentul cu conținut de fluor al uneia din următoarele structuri:
- 5 (a)  $F(CF_2)_i-$ , in care i este egal cu 1...18;  
 (b)  $(CF_3)_2CF(CF_2)_i-$ , in care i are valori cuprinse între 0...8;  
 (c)  $R_F1(CF_2CF(CF_3))_k-$ , in care k are valori cuprinse între 1...4 și  $R_F1$  reprezintă  $CF_3-$ ,  $C_2F_5-$  sau  $(CF_3)_2CF-$ ;  
 (d)  $R_F2(R_F3)CFO(CF_2CF_2)_l$ , in care l are valori cuprinse între 1...6 și in care fiecare dintre  $R_F2$  și  $R_F3$  independent reprezintă  $CF_3-$ ,  $C_2F_5-$ ,  $n-C_3F_7-$  sau  $CF_3CF_2CF(CF_3)-$ , sau  $R_F2$  și  $R_F3$  împreună reprezintă  $-(CF_2)_4$  sau  $-(CF_2)_5-$ , sau
- 10 (e) una din structurile de la (a) la (d), in care unul sau mai mulți atomi de fluor sunt substituiți cu unul sau mai mulți atomi de hidrogen sau brom și/sau cel puțin doi atomi de clor în condiții, in care cel puțin 50% de atomi cuplați la scheletul carbon al  $R_F$  reprezintă atomi de fluor și  $R_F$  conține cel puțin 4 atomi de fluor,  
 $r=0$  sau 1;  
 $R^2$  reprezintă  $R^1$ , hidrogen sau grupa OR,  
 in care R reprezintă  $C_1-C_{20}$  alchil sau  $C_3-C_{20}$  acil saturat sau nesaturat, și când  $r=1$   $R^1$  și  $R^2$  pot să-și schimbe pozițiile și fiecare din X sau Y independent reprezintă:
- 15 hidroxil;  
 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ ;  
 $-O(CH_2CH_2O)_tR^3$ , t fiind un număr întreg cuprins între 1...5, iar  $R^3$  atom de hidrogen sau  $C_1-C_4$  alchil;  
 $-NR^4R^5$  sau  $N^{+}R^4R^5R^8$ , in care fiecare dintre  $R^4$ ,  $R^5$  și  $R^8$  independent reprezintă atom de hidrogen,  $C_1-C_4$  alchil sau  $-CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_sR^3$ , s fiind un număr întreg cuprins între 1...5, sau  $R^4$  și  $R^5$  împreună reprezintă  $-(CH_2)_q$ , q fiind un număr întreg cuprins între 2...5, sau  $R^4$  și  $R^5$  cu atomul de azot formează grupa morfolin;  
 $-O(CH_2)_pZ$ , in care Z reprezintă grupa acidului 2-aminoacetic,  $-NR^4R^5$  sau  $N^{+}R^4R^5R^8$ ,  $R^8$  semnificațiile
- 20 definite mai sus pentru  $R^4$  și  $R^5$ , iar p fiind un număr întreg cuprins între 1...5;  
 cu condiția că ambii X și Y nu reprezintă hidroxil sau forma ionizată de derivat al hidroxilului.
- 25 2. Compoziție farmaceutică de aerosol, conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** surfactantul reprezintă compusul cu formula generală (I)
- $$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ C_n F_{2n+1} (CH_2)_m - C - O - CH_2 \\ | \\ \text{O} \\ \parallel \\ C_n F_{2n+1} (CH_2)_m - C - O - CH \\ | \\ CH_2 - O - P(=O)(O^-) - O - CH_2 CH_2 N(R^1)_+ R^2 \\ | \\ R^3 \end{array} \quad (I)$$
- 30 in care n reprezintă un număr întreg cuprins între 1...18;  
 m reprezintă un număr întreg cuprins între 0...17;  
 $R^1$ ,  $R^2$  și  $R^3$  fiecare independent reprezintă atom de hidrogen sau  $C_1-C_4$  alchil.
3. Compoziție, conform revendicării 2, **caracterizată prin aceea că** fiecare dintre  $R^1$ ,  $R^2$  și  $R^3$  reprezintă metil.
- 35 4. Compoziție, conform revendicării 2 sau 3, **caracterizată prin aceea că** n reprezintă un număr întreg cuprins între 4...8.
5. Compoziție, conform revendicării 4, **caracterizată prin aceea că** n este egal cu 4 sau 6.
6. Compoziție, conform uneia din revendicările 2-5, **caracterizată prin aceea că** m reprezintă un număr întreg cuprins între 4...10.
- 40 7. Compoziție, conform revendicării 6, **caracterizată prin aceea că** m este egal cu 4, 6 sau 10.
8. Compoziție, conform uneia din revendicările 1-7, **caracterizată prin aceea că** surfactantul este prezent în cantități 0,05-15,00% w/w in raport cu masa medicamentului.
9. Compoziție, conform revendicării 8, **caracterizată prin aceea că** surfactantul este prezent în cantități 0,5-10,0% w/w, in raport cu masa medicamentului.
- 45 10. Compoziție, conform uneia din revendicările 1-9, **caracterizată prin aceea că** particulele de medicament au dimensiuni in intervalul 1-10  $\mu$ .

## MD 1900 C2 2002.04.30

16

11. Compoziție, conform uneia din revendicările 1-10, **caracterizată prin aceea că** medicamentul este prezent în cantități 0,01-1,00% w/w, în raport cu masa totală a compoziției.
12. Compoziție, conform uneia din revendicările 1-11, **caracterizată prin aceea că** medicamentul pulverulent se selectează din grupa ce constă din cromglicat, salbutamol, salmeterol, terbutalină, reproterol, ester al beclometazonului, ester al fluticasonului și (-)-4-amino-3,5-diclor- $\alpha$ -[[[6-[2-(2-piridinil)etoxi]hexil]amino]metil] benzenmetanol.
13. Compoziție, conform revendicării 12, **caracterizată prin aceea că** medicamentul pulverulent se selectează din grupa ce constă din salmeterolchinafoat, salbutamol, propionat de fluticason, dipropionat de beclometazon și sărurile și solvații acestora acceptabili fiziologic.
14. Compoziție, conform uneia din revendicările 2-13, **caracterizată prin aceea că** conține (a) o cantitate eficientă de medicament bronhodilatator pulverulent, (b) o cantitate eficientă de medicament antiinflamator pulverulent, (c) un propelent de fluorură de carbon sau clorfluorură de carbon cu conținut de hidrogen și (d) un surfactant cu formula generală (I).
15. Compoziție, conform uneia din revendicările 1-14, **caracterizată prin aceea că** propelentul reprezintă fluorură de carbon cu conținut de C<sub>1-4</sub> hidrogen.
16. Compoziție, conform revendicării 15, **caracterizată prin aceea că** propelentul se selectează din 1,1,1,2-tetrafluoretan (CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>F) și 1,1,1,2,3,3,3-heptafluor-n-propan (CF<sub>3</sub>CHF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>).
17. Compoziție, conform uneia din revendicările 2-6, **caracterizată prin aceea că** ea în esență constă din unul sau mai multe medicamente pulverulente, unul sau mai mulți propelenți de fluorură de carbon sau clorfluorură de carbon cu conținut de hidrogen și surfactantul cu formula (I).
18. Metodă de tratament al afecțiunilor respiratorii, care include administrarea prin inhalare a unei cantități eficiente de compoziție indicată în una din revendicările 1-17.

25

### (56) Referințe bibliografice:

1. EP 0372 777 A
2. WO 91/04011 A
3. WO 91/11173 A
4. WO 91/11495 A
5. WO 91/14422 A
6. US 5126123 A
7. WO 92/00062 A
8. EP 0478686 A

Șef Adjunct

Direcție Inventii:

JOVMIR Tudor

Examinator:

EGOROVA Tamara

Redactor:

ANDRIUȚĂ Victoria

## RAPORT DE DOCUMENTARE

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| (21) Nr. depozit: 97-0134                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | (85) Data fazei naționale PCT: 1997.03.27                   |
| (22) Data depozit: 1995.09.27                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | (86) Cerere internațională PCT: PCT/IB 95/00866, 1995.09.27 |
| <p>Prioritatea invocată :</p> <p>(31) nr.: 9419536.9                      (32) data : 1994.09.28                      (33) țara : GB</p> <p>(51)<sup>7</sup> : A 61 K 9/72; C 07 F 9/10; A 61 P 11/06, 11/08</p> <p>Alți indici de clasificare:</p> <p>(54) <b>Titlul : Compoziție farmaceutică de aerosol și metodă de tratament al afecțiunilor respiratorii</b></p> <p>(71) Solicitantul : <b>GLAXO WELLCOME INC., GB</b></p> <p>Termeni caracteristici :</p> <p>a) limba română: propellent, clorfluor de carbon, compoziție farmaceutică, metodă de tratament al afecțiunilor respiratorii</p> <p>b) limba engleză: propellant, chlorofluorocarbon, pharmaceutical aerosol formulation, method of treating respiratory disorders</p> |                                                             |
| I. Minimul de documente consultate ( sistemul clasificării și indici de clasificare Int. Cl.- 7)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                             |
| Int. Cl. <sup>7</sup> A 61 K 9/72; C 07 F 9/10; A 61 P 11/06, 11/08<br>MD1993-1997; EA1995-1997                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                             |
| II. Literatura tehnico-științifică consultată adăugător la minim de documentație (autori, titluri, editura, țara și data publicării)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                             |
| III. Baze de date electronice consultate (denumirea BD și termen de documentare)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                             |
| IV. Documente considerate ca relevante                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                             |
| Categoria*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Date de identificare ale documentelor citate                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | și indicarea pasajelor pertinente                           |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | EP 0372 777                                                 |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | WO 91/04011                                                 |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | WO 91/11173                                                 |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | WO 91/11495                                                 |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | WO 91/14422                                                 |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | US 5126123                                                  |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | WO 92/00062                                                 |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | EP 0478686                                                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Numărul revendicării vizate                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1-18                                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1-18                                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1-18                                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1-18                                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1-18                                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1-18                                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1-18                                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1-18                                                        |

|                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii IV                                                                                         | <input type="checkbox"/> Informația referitoare la brevete paralele se anexează                                                                                                                                                                                                     |
| <b>* categoriile speciale ale documentelor consultate:</b>                                                                                                                       | <b>P</b> - document publicat înainte de data depozitului național reglementat dar după data priorității invocate                                                                                                                                                                    |
| <b>A</b> - document care definește statutul general al tehnicii                                                                                                                  | <b>T</b> - document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria care conține baza invenției                                                    |
| <b>E</b> - document anterior dar publicat la data de depozit național reglementar sau după aceasta data                                                                          | <b>X</b> - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă                                                                                                                                                    |
| <b>L</b> - document care poate pune în discuție data priorității invocate, poate contribui la data publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres ( se va indica motivul) | <b>Y</b> - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate |
| <b>O</b> - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă                                                                             | <b>&amp;</b> - document care face parte din aceeași familie de documente                                                                                                                                                                                                            |
| Data efectuării de documentare                                                                                                                                                   | 2002.01.30                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Examinatorul                                                                                                                                                                     | Egorova Tamara                                                                                                                                                                                                                                                                      |