

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2005.04.29	(73) Titular(es): VECTURA LIMITED 1, PROSPECT WEST, CHIPPENHAM WILTSHIRE, SN14 6FH GB
(30) Prioridade(s): 2004.04.30 GB 0409703	
(43) Data de publicação do pedido: 2007.02.28	
(45) Data e BPI da concessão: 2012.05.23 158/2012	(72) Inventor(es): DAVID MORTON MARTIN SHOTT REBECCA DAVIES GB GB GB
	(74) Mandatário: LUÍS MANUEL DE ALMADA DA SILVA CARVALHO RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **MÉTODO PARA A PRODUÇÃO COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE PÓ SECO DE GLICOPIRROLATO**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO RELACIONA-SE COM COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO O GLICOPIRROLATO, AGENTE ANTIMUSCARÍNICO, COMO POR EXEMPLO, O SAL BROMETO DE GLICOPIRRÓNIO. EM PARTICULAR, A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A COMPOSIÇÕES DE PÓ SECO QUE APRESENTAM UMA MELHOR ESTABILIDADE AO LONGO DO TEMPO E MÉTODOS PARA A SUA PRODUÇÃO.

RESUMO

**"MÉTODO PARA A PRODUÇÃO COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE PÓ
SECO DE GLICOPIRROLATO"**

A presente invenção relaciona-se com composições farmacêuticas compreendendo o glicopirrolato, agente anti-muscarínico, como por exemplo, o sal brometo de glicopirrônio. Em particular, a presente invenção refere-se a composições de pó seco que apresentam uma melhor estabilidade ao longo do tempo e métodos para a sua produção.

DESCRIÇÃO

"MÉTODO PARA A PRODUÇÃO COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE PÓ SECO DE GLICOPIRROLATO"

A presente invenção refere-se a métodos para a produção de composições farmacêuticas compreendendo o agente anti-muscarínico, glicopirrolato, por exemplo, o sal brometo de glicopirrônio. Em particular, a presente invenção refere-se a métodos para a produção de composições de pó seco que apresentam uma melhor estabilidade ao longo do tempo.

Glicopirrolato é um agente anti-muscarínico que é útil no tratamento de patologias, tais como, a doença obstrutiva crônica pulmonar (DPOC), asma, fibrose cística (FC) e doenças relacionados com as vias respiratórias. Sabe-se que para proporcionar formulações de glicopirrolato na forma de formulações em pó, para a administração utilizam-se inaladores de pó seco. São utilizados frequentemente os sais de glicopirrolato, tal como, o brometo de glicopirrônio.

O termo "glicopirrolato", tal como é utilizado na presente invenção, pretende englobar formulações na forma de sal ou contra-íão de glicopirrolato, tal como, brometo de glicopirrolato, assim como, estereoisómeros isolados e

misturas de estereoisómeros. Também estão englobados os derivados de glicopirrolato.

O WO 01/76575 descreve a distribuição de glicopirrolato utilizando um inalador de pó seco. A formulação descrita neste pedido pode incluir estearato de magnésio para melhorar a dispersão do pó seco e para auxiliar no prolongamento do efeito terapêutico, proporcionando uma liberação controlada do glicopirrolato. Os estudos demonstram que esta formulação pode exercer o seu efeito terapêutico por um período de tempo superior ou inferior a 12 horas. O WO 01/76575 também descreve a utilização de estearato de magnésio aplicado de forma específica à superfície das partículas de glicopirrolato micronizadas, para utilização posterior numa formulação para inalação com propriedades de liberação retardada.

O WO 00/28979 descreve resumidamente um exemplo de uma composição de pó seco incluindo uma associação de 0,2% (p/p) de formoterol e 0,5% (p/p) de glicopirrolato, incluindo 0,5% (p/p) de estearato de magnésio misturado de forma convencional num misturador de queda rotativo com um transportador de lactose (98,8% p/p). É suposto que o estearato de magnésio proteja a formulação dos efeitos da deterioração devida à penetração de humidade.

Todos os WO 96/23485, WO 01/78694, WO 01/78695, WO 02/43701 e WO 02/00197 descrevem a utilização de estearato de magnésio com qualquer sistema de inalação de

pó para melhorar a dispersão das partículas de fármaco micronizado na formulação, em comparação com uma formulação com ausência desse adjuvante. Os agentes adjuvantes que melhoram a dispersão das partículas do fármaco são frequentemente referidos como agentes de controlo de força.

No entanto, durante o trabalho de desenvolvimento de formulações de pó seco para utilização em inaladores de pó seco no tratamento da DPOC, asma, FC e doenças relacionadas com as vias respiratórias, verificou-se que as descrições anteriores não descreviam a produção adequada para uma formulação de pó seco de glicopirrolato estável e robusta.

Verificou-se que o glicopirrolato que é obtido como um pó micronizado, conforme descrito no estado da técnica, sofre de problemas de estabilidade durante o armazenamento, mesmo quando a formulação inclui um material adjuvante para melhorar a dispersão ou para protecção contra a humidade, tal como o estearato de magnésio, conforme descrito no WO 00/28979.

Com efeito, verificou-se que o glicopirrolato tem um problema grave no que diz respeito à sua estabilidade, em particular, imediatamente após um processo de micronização convencional. A micronização de qualquer fármaco, e, especificamente aqui em que o glicopirrolato pode estar envolvido na injeção de uma fonte de pó relativamente grosseiro num sistema que envolve múltiplas

colisões a alta velocidade. A fonte de pós de um fármaco não-micronizado tipicamente existirá em tamanhos de partículas substancialmente superiores a 10 μm . O objectivo do processo de micronização é a redução do tamanho da partícula principal a um tamanho que seja suficientemente pequeno para ser distribuído nas vias respiratórias. Por exemplo, sabe-se que um tamanho de partícula adequado pode ser de 10 a 0,1 μm , e, preferencialmente, de 6 a 0,1 μm ou 5 a 0,5 μm .

São utilizadas múltiplas colisões a alta velocidade na micronização para proporcionar a necessária acção de trituração para quebrar as partículas no tamanho desejado. É também bem conhecido que a acção de trituração, também pode induzir à formação de material não-cristalino, especialmente à superfície das partículas. Esse material não-cristalino pode ser material amorfo.

Verificou-se através dos estudos com pó de brometo de glicopirrónio que a presença de material de brometo de glicopirrónio amorfo ou não-cristalino pode conduzir a significativa instabilidade física. Esta instabilidade parece ser devida à captação agressiva de água pela fracção amorfa, levando à dissolução parcial e subsequente re-cristalização. O glicopirrolato amorfo parece absorver água de forma agressiva, quando armazenado a humidade relativa da ordem dos 30%, indicando que o glicopirrolato amorfo é inerentemente instável, mesmo em condições que são normalmente consideradas como condições

"seca". Na verdade, acredita-se ser suficiente a absorção de apenas uma quantidade muito pequena de água (tão pequena como cerca de 4%) para causar re-cristalização. Assim, o glicopirrolato é extremamente instável quando comparado com a maioria dos agentes activos, incluindo aqueles que são geralmente considerados como sendo sensíveis à humidade.

Foi obtido 100% de glicopirrolato amorfo por liofilização. Verificou-se que esse glicopirrolato amorfo era muito higroscópico. Conservando esse glicopirrolato amorfo sob condições ambientais ((Humidade Relativa) de 30-50% HR / 21°-25°C) resultou na sua transformação em poucos minutos numa massa muito adesiva. A confirmação destas características higroscópicas (em HR > 0%) foi obtida por DVS (sorção dinâmica de vapor), que é uma análise de sorção de humidade e após o ensaio verificou-se que a substância amorfa era cristalina e era um sólido poroso.

A temperatura de transição de vidro por DSC (calorimetria de varrimento diferencial) de uma amostra seca de glicopirrolato amorfo foi de 65°C. Através de muitas substâncias sabe-se que a água funciona como um plastificante, isto é, que reduz a temperatura de transição de vidro. É assim previsível que, neste caso, a transição de vidro possa ocorrer a temperatura inferior à temperatura ambiente (a na ordem dos 30-40% HR) à qual a cristalização ocorre. Antes da cristalização, a amostra torna-se pegajosa. Por conseguinte, concluiu-se que as partes recristalizadas que eram anteriormente amorfas irão

funcionar como uma forma de cola entre as partes cristalinas análogas a um processo de sinterização.

Do mesmo modo, o glicopirrolato amorfo foi formado por pulverização de uma solução a 1% do fármaco em água utilizando um secador por pulverização de laboratório da Büchi. Imediatamente após a recolha do pó no tambor de recolha, o pó formou uma suspensão húmida e não é possível recuperar pó seco.

Num período de tempo relativamente curto, em comparação com o tempo que é exigido para o armazenamento de um produto para inalação, a humidade pode ser atraída pelo material não-cristalino numa formulação de glicopirrolato em pó seco, mesmo em condições que são geralmente consideradas relativamente secas. A absorção de humidade conduz à produção de uma forma húmida intermédia, seguida pela re-cristalização e, possivelmente, a libertação da humidade excedente que não é necessária para a estrutura cristalina recém-formada. Este processo é susceptível de induzir a formação de pontes sólidas em pontos de contacto entre as partículas presentes. Tem sido verificado que, quando estas pontes se formam podem ser suficientemente fortes para originar uma redução significativa na dispersão do pó.

É portanto um objectivo, proporcionar uma composição de pó seco compreendendo glicopirrolato o qual apresenta uma maior estabilidade do que as formulações de

glicopirrolato em pó seco convencionais. É também um objectivo da presente invenção proporcionar métodos para a preparação consistente e fiável de composições estáveis de pó seco compreendendo glicopirrolato.

A formulação de pó seco compreendendo glicopirrolato é estável desde que durante um período de pelo menos 1 ano, mais preferencialmente um período de pelo menos 2 anos e ainda mais preferencialmente um período de pelo menos 3 anos.

O glicopirrolato pode ser um sal, um isómero, ou um derivado de glicopirrolato ou suas misturas. Numa forma de realização, o glicopirrolato não é R,R-glicopirrolato.

A estabilidade de uma composição deve ser indicada através da dispersão consistente do pó ao longo desses períodos de tempo, que podem, por exemplo, ser medidos em termos de uma fracção de partícula fina ou dose de partícula fina consistentemente boa ao longo do tempo. Numa forma de realização, a fracção de partícula fina (<5 μm) é consistentemente superior a cerca de 30% durante um período de pelo menos 1 ano, pelo menos 2 anos ou pelo menos 3 anos, quando armazenadas a temperaturas e humidades relativas habituais para produtos farmacêuticos. Noutra forma de realização, a fracção de partícula fina (<5 μm) é consistentemente superior a cerca de 40% ao longo de um período de tempo de pelo menos 1 ano, pelo menos 2 anos ou pelo menos 3 anos. Preferencialmente, a fracção de

partícula fina (<5 µm) é consistentemente superior a 30% ou superior a 40%, quando as formulações são armazenadas em condições padrão de ensaio, tais como, 25°C/60% HR, 30°C/60% HR, 40°C/70% HR ou 40°C/75% HR.

Preferencialmente, a fracção de partícula fina das formulações de pó seco consistentemente tem pelo menos, cerca de 30%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70% ou pelo menos cerca de 80%.

Preferencialmente, a dose de partícula fina das formulações de pó seco consistentemente tem pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70% ou pelo menos cerca de 80%.

Numa outra forma de realização, as formulações de pó seco são acondicionadas para armazenamento e/ou administradas através de um inalador de pó e as formulações embaladas são estáveis durante pelo menos 1, 2 ou 3 anos quando armazenadas em condições normais de temperatura e humidade, isto é, as formulações embaladas ou produtos que compreendem as formulações, não têm de ser armazenadas em ambiente controlado, de modo a apresentarem a estabilidade desejada.

Uma vez que a instabilidade das formulações de glicopirrolato convencionais parece ser devida à absorção

de humidade, existem diversas medidas que são propostas para aumentar a estabilidade.

Em primeiro lugar, o conteúdo amorfo do glicopirrolato tem que ser reduzido através da melhoria do processamento do glicopirrolato. O processo de micronização pode ser melhorado, quando se microniza o glicopirrolato, por exemplo, através do ajuste das condições sob as quais a trituração ocorre, para evitar a formação de material amorfo. Adicionalmente, o produto micronizado é "condicionado" para remover o material amorfo.

Alternativamente, as partículas de glicopirrolato podem ser manipuladas de modo a que incluam pouco ou nenhum material amorfo. Os métodos adequados para o fazer são conhecidos dos especialistas na matéria. Por exemplo, os pós de glicopirrolato com baixo teor não-cristalino podem ser preparados utilizando métodos, tais como, o processamento do fluido super-crítico utilizando dióxido de carbono ou, outras formas controladas de cristalização ou precipitação, tais como, a precipitação lenta por métodos de emulsão, sono-cristalização e outros semelhantes.

Em segundo lugar, a exposição da formulação de pó seco é preferencialmente reduzida à humidade quando o pó é conservado. A este respeito, é particularmente desejável reduzir a exposição da formulação à humidade durante o acondicionamento em cápsulas ou blisteres.

Finalmente, a inclusão de materiais adjuvantes na formulação de pó seco aumenta a dispersão do pó e protege a formulação da entrada de humidade.

Os lotes de glicopirrolato micronizado foram obtidos e após acondicionamento selado durante várias semanas, foram observadas alterações físicas no material, desde a coesão dos pós finos a aglomerados sólidos.

A secção seguinte resume os ensaios realizados nos lotes do glicopirrolato mencionado que sofreram micronização a seguir:

Lote A:

Micronizado a 0,5 kg/hora

Pressão de injeção: 10 bar

Pressão de micronização: 7 bar

Calibração *Sympatec*: $d_{10}=0,7\ \mu\text{m}$, $d_{50}=1,8\ \mu\text{m}$,
 $d_{90}=3,6\ \mu\text{m}$

Perda por secagem: 0,7%

DVS indicou material cristalino. Durante o armazenamento, foram encontrados, no pó a granel, grumos moles do material, e, a repetição da granulometria das partículas deu para d_{50} valores que variavam entre 2,6 e 3,5 μm .

Lote B:

Micronizado a 0,5 kg/hora

Pressão de injeção: 10 bar

Pressão de micronização: 7 bar

Calibração *Sympatec*: d10=1,0 μm , d50=2,4 μm ,
d90=4,8 μm

Perda por secagem: 0,6%

Actividade de água: 54% HR

DVS indicou que estava presente material amorfo.
Durante o armazenamento, foram encontrados grandes grumos duros do material e a repetição da granulometria das partículas, deu para d50 valores na gama entre 36 e 160 μm .

Lote C:

Micronizado a 0,4 kg/hora

Pressão de injeção: 10 bar

Pressão de micronização: 9,8 bar

Calibração *Sympatec*: d10=0,8 μm , d50=2,3 μm ,
d90=4,8 μm

Perda por secagem: 0,4%

DVS indicou que estava presente material amorfo.
Durante o armazenamento, foram encontrados no pó a granel grandes grumos duros de material e a repetição da granulometria das partículas, deu para d50 o valor de 51 μm .

Lote C re-micronizado:

Micronizado a 0,5 kg/hora

Pressão de injeção: 10 bar

Pressão de micronização: 9 bar

Calibração *Sympatec*: $d_{10}=1,0\ \mu\text{m}$, $d_{50}=2,4\mu\text{m}$,
 $d_{90}=4,5\mu\text{m}$

Perda por secagem: 0,5%

Durante o armazenamento, foram encontrados no pó a granel apenas grumos moles de material.

Este resumo demonstra que os lotes de glicopirrolato micronizado seleccionados tinham formado aglomerados duros e esse facto parece estar associada à presença de material amorfo, uma vez que o primeiro lote, que não continha qualquer material amorfo detectável, apresentou boas propriedades do pó após o armazenamento. Consequentemente, crê-se que a formação de aglomerados duros ocorre no seio de um pó micronizado que contém material não-cristalino à superfície, quer seja, formulado com excipiente, com qualquer agente protector de humidade, com um agente de controlo de força, ou isoladamente.

O material amorfo será localizado à superfície para ter um maior efeito deste tipo. A quantidade de material amorfo em relação à massa a granel pode ser muito pequena, desde que seja suficiente para produzir este efeito. O material não-cristalino vai captar a humidade do meio ambiente. As fontes de humidade podem incluir o ar ou gás do meio ambiente, os excipientes ou adjuvantes circundantes (tais como a lactose ou agentes de controlo de força), a embalagem ou dispositivo, tal como, a gelatina ou outro material da cápsula ou um plástico.

Os ensaios demonstraram que todos os protótipos de formulações de brometo de glicopirrónio micronizado preparadas utilizando métodos convencionais, incluindo aqueles que compreendem adjuvantes (incluindo o estearato de magnésio), descritos no estado da arte, conforme anteriormente referido, apresentaram, no desempenho de aerolização, degradar-se ou deteriorar-se ao longo de um período de 6 meses. Esta deterioração foi mesmo observada quando armazenado em condições seca. A deterioração no desempenho tem sido verificado ser de aproximadamente 30% a 50% ou superior em relação ao desempenho inicial. Essa deterioração tornaria estas formulações serem pouco atractivas para utilização comercial.

Tem sido sugerido que a condução da micronização sob a utilização de ar humidificado ou outro gás pode ajudar a reduzir o aparecimento de materiais amorfos. Os dois pedidos, WO 99/54048 e WO 00/32165, descrevem que a trituração sob condições de humidade aumentada pode reduzir o aparecimento de material amorfo. O WO 00/32313 descreve a trituração do material a temperatura reduzida utilizando hélio ou uma mistura de hélio e de outro gás para reduzir a formação de material amorfo. Deve assinalar-se que nenhum destes documentos do estado da técnica descreve que é benéfica a trituração de glicopirrolato sob estas condições especiais.

No entanto, as condições de trituração descritas no estado da arte não são padronizadas na prática de

micronização e pode muito bem provar a dificuldade no controlar estes processos. Pode também provar ser difícil a utilização de tais processos à escala comercial. Finalmente, na medida em que tais processos podem ajudar a controlar o aparecimento de material amorfo, também não são conhecidos relativamente ao problema específico do glicopirrolato. Conforme anteriormente mencionado, o glicopirrolato apresenta problemas específicos devido à sua instabilidade intrínseca.

Numa outra forma de realização, a formulação de pó seco compreendendo glicopirrolato é micronizado e depois sofre um passo de "condicionamento" para remover ou reduzir o teor de material amorfo. De acordo com a reivindicação 1 esses passos de condicionamento incluem a exposição à humidade para facilitar a re-cristalização do material amorfo sem a formação de aglomerados duros. Os exemplos desses condicionamentos estão detalhados seguidamente.

Sabe-se que as cápsulas de gelatina contêm água na ordem dos 10% a 15%, e para isso proporciona-se uma fonte de água suficiente para criar um problema de instabilidade de humidade. Tem sido demonstrado que o teor de humidade das cápsulas de gelatina diminui à medida que a água é extraída pelo conteúdo da cápsula. O teor de água nas cápsulas de gelatina actua como um plastificante, de modo que, quando a água é extraída e o conteúdo de água diminui, as cápsulas tornam-se mais quebradiças, o que afectará a perfuração e outros métodos semelhantes.

Um artigo recente sobre a melhoria nas cápsulas de hipromelose (*B.E. Jones, Drug Delivery Technology, Vol.3 N°.6, page 2, 2003*), descreve os problemas associados com cápsulas de gelatina para utilização em inaladores de pó seco. Estes problemas incluem alterações ao nível da fragilidade e, conseqüentemente, de consistência na perfuração e no desempenho relacionado com a dispersão, como uma função das alterações ao conteúdo em humidade da gelatina. O potencial da gelatina para agir como uma fonte de humidade, que pode ser libertado para o conteúdo em pó da cápsula, é também discutido, uma vez que, são variações nas propriedades de carga electrostática.

As cápsulas podem ser preparadas com hipromelose (HPMC) ou outras celulosas ou derivados de celulose que não dependem da humidade como um plastificante. O teor de humidade dessas cápsulas pode ser inferior a 10%, ou mesmo inferior a 5% ou 3%, e isso, faz estas cápsulas serem mais adequadas para serem utilizadas com glicopirrolato.

As cápsulas podem também ser preparadas a partir de gelatina contendo um ou mais agente plastificante, à excepção da água, tais como, PEG, glicerol, sorbitol, propilenoglicol ou outros polímeros e co-polímeros semelhantes, permitindo assim que o teor de humidade seja reduzido a valores inferiores a 10%, ou mesmo, a 5% ou 3%.

Alternativamente, as cápsulas podem ser preparadas a partir de plásticos sintéticos ou termoplásticos (polietileno, policarbonato ou plásticos

relacionados) contendo reduzidos teores de humidade, inferiores a 10%, ou mesmo, inferiores a 5% ou 3%. Outras cápsulas alternativas com reduzido teor de humidade são preparadas a partir de amido ou derivados de amido ou quitosano.

Nas cápsulas anteriores, é reduzido o problema da fragilidade. Além disso, tem sido verificado que, as cápsulas, tais como as preparadas a partir de celulosas, perfuram-se de forma mais consistente e fiável, e o orifício da perfuração formado é claramente esférico, com menor desprendimento de partículas. Também foi verificado que a aerolização do pó contido foi melhorada, bem como, tinha mais consistência.

Numa outra abordagem para solucionar o problema da absorção de humidade pelas formulações de glicopirrolato em pó seco, é utilizado um dispositivo de inalação, que inclui um meio para proteger a formulação da humidade, por exemplo, no interior de um blister selado, tal como uma blister de alumínio, com adequada selagem para prevenir a entrada de humidade. Esses dispositivos são conhecidos, por exemplo, os dispositivos *GyroHaler* (Vectura) ou *Diskus* (GSK). Sabe-se que é particularmente vantajoso, no caso do blister ser perfurado utilizando um mecanismo simples, tal como no caso do *GyroHaler*. Este dispositivo foi desenvolvido por Vectura e é um dispositivo para a inalação por via nasal ou oral de um medicamento na forma de pó. O medicamento em pó é armazenado numa tira de blister e cada

blister tem uma tampa perfurável. Quando o inalador está a ser utilizado, a tampa do blister alinhado é perfurada, permitindo assim que um fluxo de ar através do blister seja gerado para arrastar a dose nele contida e para transportar a dose para fora do blister e nas vias respiratórias do utilizador através do inalador bucal. Esta disposição dos blisters com tampas perfuráveis permite que os blisters tenham a melhor selagem possível. Ao contrário, nos sistemas de blisters, tais como os *Diskus*, onde as tampas dos blisters são abertas por remoção, devido às restrições na natureza da ligação necessária para permitir que a remoção da película ocorra, é mais difícil de manter uma vedação óptima.

Assim, numa outra forma de realização, a formulação de pó seco compreendendo o glicopirrolato é armazenada em embalagens preparadas a partir de um material que por si só tem um teor de humidade inferior a 10%, preferencialmente inferior a 5% e mais preferencialmente inferior a 3%.

Preferencialmente, a embalagem também deve impedir a penetração de humidade, de modo que, o pó é protegido de fontes de humidade externas. Os blisters selados por película são um exemplo de uma embalagem que impede a penetração da humidade.

Neste último aspecto, a prevenção da entrada de humidade a partir de fontes externas pode ser conseguida

através de uma embalagem adicional. Por exemplo, as cápsulas de HPMC podem ser armazenadas num ambiente fechado, tal como, uma embalagem com uma película adicional.

Numa forma de realização alternativa, a formulação de pó seco é disponibilizada a partir de um dispositivo para inalação de pó seco de doses múltiplas, em que o pó é armazenado num reservatório, em oposição às doses embaladas individualmente. Nesta forma de realização, o dispositivo deve oferecer maior protecção à humidade em comparação com os dispositivos de reservatório convencionais. Por exemplo, o dispositivo deve incluir uma ou mais das seguintes características: uma câmara do reservatório selado (por exemplo, incluindo uma junta de vedação para vedar a câmara do reservatório), materiais plásticos apresentando muito baixa permeabilidade à humidade (para formar as paredes da câmara do reservatório), e um agente exsicante.

A formulação de pó seco que compreende o glicopirrolato também inclui um material adjuvante, tal como, um agente designado por agente de controlo de força. Um agente de controlo de força é um agente que reduz a coesão entre as partículas finas no interior da formulação em pó, promovendo assim a não aglomeração após a dispersão do pó a partir do inalador de pó seco. Os agentes de controlo de força adequados estão descritos no WO 96/23485 e preferencialmente consistem em material fisiologicamente

aceitável, não obstante o facto do material nem sempre atingir os pulmões.

O agente de controlo de força pode compreender um ou mais compostos seleccionados a partir de aminoácidos e seus derivados, péptidos e seus derivados, os péptidos preferencialmente com um peso molecular desde 0,25 a 1 000 Kda. Os aminoácidos, péptidos e derivados de péptidos são fisiologicamente aceitáveis e proporcionam libertação aceitável ou a não aglomeração das partículas do material activo na inalação. Quando o agente de controlo de força compreende um aminoácido, pode ser um ou mais de qualquer um dos seguintes aminoácidos: leucina, isoleucina, lisina, valina, metionina e fenilalanina. O agente de controlo de força pode ser um sal ou um derivado de um aminoácido, por exemplo, aspartamo ou acessulfamo K. Podem também ser utilizadas as formas D e DL dos aminoácidos.

Os agentes de controlo de força podem incluir uma ou mais substâncias solúveis em água. Este facto ajuda a absorção do agente de controlo de força pelo organismo no caso deste atingir a parte inferior dos pulmões. O agente de controlo de força pode incluir iões bipolares, que podem ser *zwitterions* (híbridos). É também vantajoso incluir um agente de espalhamento como um agente de controlo de força, para auxiliar a dispersão da composição nos pulmões. Os agentes de espalhamento adequados incluem tensioactivos, tais como, os conhecidos tensioactivos pulmonares (por exemplo, da Marca Registada, ALEC), os quais compreendem

fosfolípidos, por exemplo, misturas de DPPC (dipalmitoil fosfatidilcolina) e PG (fosfatidilglicerol). Outros agentes tensioactivos adequados incluem, por exemplo, dipalmitoil fosfatidiletanolamina (DPPE), dipalmitoil fosfatidilinositol (DPPI).

O agente de controlo de força compreende um estearato metálico ou um seu derivado, por exemplo, o estearil fumarato de sódio ou estearil lactilato de sódio. Compreende com vantagem, um estearato metálico. Por exemplo, estearato de zinco, estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearato de sódio ou estearato de lítio. O material adjuvante compreende ou consiste em estearato de magnésio.

O agente de controlo de força pode incluir um ou mais materiais tensioactivos, em particular, materiais que são tensioactivos no estado sólido, que podem ser solúveis ou dispersíveis em água, por exemplo, a lecitina, em particular, lecitina de soja, ou, substancialmente insolúveis em água, por exemplo, ácidos gordos no estado sólido, tais como o ácido oleico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido erúrico, ácido beénico, ou seus derivados (tais como ésteres e sais), tais como beenato de glicerilo.

Exemplos específicos desses materiais são fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas, fosfatidilgliceróis e outros exemplos de agentes

tensioactivos pulmonares naturais e sintéticos; ácido láurico e seus sais, por exemplo, o laurilsulfato de sódio, laurilsulfato de magnésio, triglicéridos, tais como *Dynsan 118* e *Cutina RH*; e os ésteres de açúcar em geral. Em alternativa, agente de controlo de força pode incluir o colesterol.

Outros agentes de controlo de força possíveis, incluem o benzoato de sódio, óleos hidrogenados, que são sólidos à temperatura ambiente, talco, dióxido de titânio, dióxido de alumínio, sílica e amido. São também úteis como agentes de controlo de força os agentes de revestimento, ácidos gordos e seus derivados, bem como, lípidos e materiais semelhantes a lípidos.

Os agentes de controlo de força, que são particularmente adequados para utilização, incluem estearato de magnésio, aminoácidos, incluindo a leucina, lisina, arginina, histidina, cisteína e seus derivados, as lecitinas e fosfolípidos. Com a inclusão destes agentes de controlo de força espera-se uma melhor eficácia do glicopirrolato no tratamento de distúrbios respiratórios, tais como, a DPOC, asma ou FC.

Além disso, acredita-se ser importante que, qualquer agente de controlo de força, esteja presente predominantemente na superfície das partículas de glicopirrolato, em vez de estar na superfície das partículas do transportador. Verificou-se que é vantajoso

utilizar um método de mistura de corte elevado para o conseguir.

Para além de reduzir a coesão entre as partículas finas da formulação de glicopirrolato, os materiais adjuvantes, incluindo os agentes de controlo de força acima mencionados, quando utilizados na presente invenção, podem ter benefícios adicionais. Tem sido sugerido que alguns agentes de controlo de força, tal como o estearato de magnésio, são capazes, só por si de reduzir a penetração de humidade na formulação de pó seco. Além disso, muitos agentes de controlo de força actuam como agentes tensioactivos. Quando estes agentes são administrados nos pulmões, rapidamente tendem a espalhar-se sobre a superfície dos pulmões. Postula-se que esta dispersão rápida dos agentes tensioactivos podem também auxiliar na dispersão do glicopirrolato da formulação, aumentando assim o seu efeito terapêutico.

De acordo com o referido anteriormente, pode ser observado que as melhorias desejadas ao nível da fracção da partícula fina das formulações de pó seco contendo glicopirrolato durante um período adequado para um produto para inalação (por exemplo, 1, 2, 3 anos) podem ser conseguidas através do condicionamento adequado, e/ou por protecção da formulação da humidade e/ou pela incorporação adequada de um adjuvante, tal como, um agente de controlo de força. Com efeito, como apresentado nos exemplos seguidamente indicados, uma associação de duas ou mais

destas medidas conduz a melhores resultados. Pode ser particularmente importante, a protecção, da formulação de pó seco, da humidade.

Uma vantagem muito importante da presente invenção é a de permitir a administração de doses menores relativamente às utilizadas anteriormente. A redução da dose é possível através da administração mais consistente e previsível do glicopirrolato, por exemplo, através de uma fracção de partícula fina ou de uma dose de partícula fina consistentemente melhor em comparação com o que é observado com as formulações convencionais. Por conseguinte, enquanto a dose administrada é menor, a quantidade do agente activo a ser administrado é o mesmo, com o mesmo efeito terapêutico a ser alcançado.

As formulações podem incluir glicopirrolato como o único agente farmacologicamente activo. Alternativamente, as formulações podem adicionalmente incluir um ou mais agentes activos, para além do glicopirrolato. Os agentes activos adicionais podem incluir, por exemplo:

1) fármacos esteróides, tais como, por exemplo, alcometasona, beclometasona, dipropionato de beclometasona, betametasona, budesonida, clobetasol, deflazacorte, diflucortolona, desoximetasona, dexametasona, fludrocortisona, flunisolida, fluocinolona, fluometolona, fluticasona, propionato de fluticasona, hidrocortisona,

triamcinolona, decanoato de nandrolona, sulfato de neomicina, rimexolona, metilprednisolona e prednisolona;

2) antibióticos e agentes antibacterianos, tais como, por exemplo, metronidazol, sulfadiazina, triclosan, neomicina, amoxicilina, anfotericina, clindamicina, aclarubicina, dactinomicina, nistatina, mupirocina e clorohexidina;

3) fármacos activos sistemicamente, tais como, por exemplo, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, apomorfina e nicotina;

4) agentes anti-histamínicos, tais como, por exemplo, azelastina, clorfeniramina, astemizol, cetitizina, cinarizina, desloratadina, loratadina, hidroxizina, difenidramina, fexofenadina, cetotifeno, prometazina, trimeprazina e terfenadina;

5) agentes anti-inflamatórios, tais como, por exemplo, piroxicam, nedocromil, benzydramina, diclofenac de sódio, cetoprofeno, ibuprofeno, heparinóide, nedocromil, cromoglicato, fasafungina e iodoxamida;

6) agentes anticolinérgicos, por exemplo, tais como, atropina, benztropina, biperideno, ciclopentolato, oxibutinina, cloridrato de orfenadina, prociclidina, propantelina, propiverina, tiotrópio, tropicamida, tróspio, brometo de ipratrópio e brometo de oxitrópio;

7) agentes anti-eméticos tais como, por exemplo, bestahistina, dolasetrona, nabilona, proclorperazina, ondansetron, trifluoperazina, tropisetron, domperidona, hioscina, cinarizina, metoclopramida, ciclizina, dimenidrinato e prometazina;

8) fármacos hormonais, tais como, por exemplo, protirelina, tiroxina, salcotonina, somatropina, tetracosactido, vasopressina ou desmopressina;

9) broncodilatadores, tais como, salbutamol, fenoterol, formoterol e salmeterol;

10) fármacos simpatomiméticos, tais como adrenalina, noradrenalina, dexanfetamina, dipirefino, dobutamina, dopexamina, fenilefrina, isoprenalina, dopamina, pseudoefedrina, tramazolina e xilometazolina;

11) fármacos anti-fúngicos, tais como, por exemplo, anfotericina, caspofungina, clotrimazol, nitrato de econazol, fluconazol, cetoconazol, nistatina, itraconazol, terbinafina, voriconazol e miconazol;

12) anestésicos locais, tais como, por exemplo, ametocaína, bupivacaína, hidroclotisona, metilprednisolona, prilocaína, proximetacaína, ropivacaína, tirotricina, benzocaína e lignocaína;

13) opiáceos, preferencialmente para o tratamento da dor, tais como por exemplo, buprenorfina, dextromoramida, diamorfina, fosfato de codeína, dextropropoxifeno, dihidrocodeína, papaveretum, folcodeína, loperamida, fentanilo, metadona, morfina, oxicodona, fenazocina, petidina e suas associações com um anti-emético;

14) analgésicos e fármacos para o tratamento da enxaqueca, tais como, clonidina, codina, coproxamol, dextropropoxipeno, ergotamina, sumatriptano, tramadol e fármacos anti-inflamatórios não-esteróides;

15) agonistas narcóticos e antídotos de opiáceos, tais como a naloxona e pentazocina;

16) inibidores fosfodiesterase de tipo 5, tal como o sildenafil; e

17) sais farmacologicamente aceitáveis de qualquer um dos mencionados anteriormente.

Preferencialmente, os agentes activos adicionais são agentes farmacologicamente activos, que são conhecidos por serem úteis no tratamento de distúrbios respiratórios, tais como, agonistas- β_2 , esteróides, anticolinérgicos, inibidores 4-fosfodiesterase e outros semelhantes. Numa forma de realização, a formulação da presente invenção não inclui formoterol.

Os exemplos seguintes suportam a invenção apresentada anteriormente.

Exemplo 1 (exemplo de referência)

Formulação A

Uma mistura compreendendo brometo de glicopirrônio micronizado, com Pharmatose 150M (DMV), misturar para dar uma dose de 60 µg.

Formulação B

A mistura compreendendo brometo de glicopirrônio micronizado, com Pharmatose 150M (DMV), misturar para dar uma dose de 120 µg.

Formulação C

A mistura compreendendo brometo glicopirrônio micronizado, com Pharmatose 150M (DMV), misturar para dar uma dose de 60 µg.

Formulação D

A mistura compreendendo brometo de glicopirrônio micronizado, com Pharmatose 150M (DMV), misturar para dar uma dose de 120 µg.

Formulação E

A mistura compreendendo brometo glicopirrônio micronizado, com Pharmatose 150M (DMV), misturar para dar uma dose de 60 µg.

Formulação F

A mistura compreendendo brometo de glicopirrónio micronizado, com Pharmatose 150M (DMV), misturar para dar uma dose de 120 µg.

As cápsulas de gelatina foram depois cheias com estes pós, com as doses adequadas de 60 µg e 120 µg. Depois foram acondicionadas e armazenadas sob as condições seleccionadas de 40°C/70% HR, 30°C/60% HR, e 25°C/60% HR.

A fracção de partículas finas foi avaliada através da perfuração das cápsulas utilizando um dispositivo MonoHaler da Miat numa colisão líquida em multifase (MSLI), utilizando o método definido na Farmacopeia Europeia, 4ª Edição, 2002. Foram determinadas, a Dose Administrada (DA), Dose de Partículas Finas (DPF) e a Fracção de Partículas Finas (FPF). A fracção de partículas finas foi definida como a fracção de massa menor do que 5 µm em relação à dose administrada em cada caso. A Dose Administrada (DA) foi também avaliada por colheita através num tubo DUSA utilizando o método definido na Farmacopeia Europeia, 2002. Os ensaios foram efectuados a tempos seleccionados durante 9 meses e os resultados estão resumidos nas Tabelas seguintes:

Estabilidade da Formulação A (60 µg), armazenada a 25°C/60% HR

Tempo (meses)	DUSA	MSLI		
	DA (µg)	DA (µg)	DPF (µg)	FPF (µg)
0	52	53	24	45

1	51	50	19	39
2	55	51	20	39
3	53	53	21	40
6	46	50	20	40

Estabilidade da Formulação A (60 µg), armazenada a 40°C/70% HR

Tempo (meses)	DUSA	MSLI		
	DA (µg)	DA (µg)	DPF (µg)	FPF (µg)
0	52	53	24	45
1	47	49	17	35
2	46	46	14	31
3	45	44	13	30

Estabilidade da Formulação B (120 µg), armazenada a 25°C/60% HR

Tempo (meses)	DUSA	MSLI		
	DA (µg)	DA (µg)	DPF (µg)	FPF (µg)
0	107	107	48	45
1	102	104	45	43
2	104	105	44	42
3	110	111	44	40
6	102	108	45	42

Estabilidade da Formulação A (120 µg), armazenada a 40°C/70% HR

Tempo (meses)	DUSA	MSLI		
	DA (µg)	DA (µg)	DPF (µg)	FPF (µg)
0	107	107	48	45

1	105	104	37	36
2	101	101	36	36
3	97	97	27	28

Estabilidade da Formulação C (60 µg), armazenada a 25°C/60% HR

Tempo (meses)	DUSA	MSLI		
	DA (µg)	DA (µg)	DPF (µg)	FPF (µg)
0	50	49	17	34
4	–	49	16	32
9	44	43	13	29

Estabilidade da Formulação C (60 µg), armazenada a 30°C/60% HR

Tempo (meses)	DUSA	MSLI		
	DA (µg)	DA (µg)	DPF (µg)	FPF (µg)
0	50	49	17	34
9	43	45	12	27

Estabilidade da Formulação D (120 µg), armazenada a 25°C/60% HR

Tempo (meses)	DUSA	MSLI		
	DA (µg)	DA (µg)	DPF (µg)	FPF (µg)
0	97	105	32	31
4	–	99	28	29
9	99	97	23	24

Estabilidade da Formulação D (120 µg), armazenada a 30°C/60% HR

Tempo (meses)	DUSA	MSLI		
	DA (µg)	DA (µg)	DPF (µg)	FPF (µg)
0	97	105	32	31
9	99	98	24	25

Estabilidade da Formulação E (60 µg), armazenada a 25°C/60% HR

Tempo (meses)	DUSA	MSLI		
	DA (µg)	DA (µg)	DPF (µg)	FPF (µg)
Libertação	45	51	16	31
Definido*	48	52	14	26
Definido+4	45	47	10	20

*Definido ocorreu 3 meses depois da data de libertação.

Estabilidade da Formulação E (60 µg), armazenada a 30°C/60% HR

Tempo (meses)	DUSA	MSLI		
	DA (µg)	DA (µg)	DPF (µg)	FPF (µg)
Libertação	45	51	16	31
Definido*	48	52	14	26
Definido+4	48	48	10	21

*Definido ocorreu 3 meses depois da data de libertação.

Estabilidade da Formulação F (120 µg), armazenada a 25°C/60% HR

Tempo (meses)	DUSA	MSLI		
	DA (µg)	DA (µg)	DPF (µg)	FPF (µg)
Libertação	97	107	33	31
Definido*	102	108	31	29
Definido+4	99	105	24	23

*Definido ocorreu 3 meses depois da data de libertação.

Estabilidade da Formulação F (120 µg), armazenada a 30°C/60% HR

Tempo (meses)	DUSA	MSLI		
	DA (µg)	DA (µg)	DPF (µg)	FPF (µg)
Libertação	97	107	33	31
Definido*	102	108	31	29
Definido+4	103	106	23	22

*Definido ocorreu 3 meses depois da data de libertação.

Pode ser verificado através deste estudo de estabilidade, que todas as formulações reduziram o seu desempenho na FPF durante o período de estabilidade quando armazenadas a 30°C/60% HR ou a 40°C/75% HR. No entanto, nas condições a 25°C/60% HR, as Formulações A e B tiveram uma redução relativamente pequena na FPF em comparação com as outras formulações, que caíram de forma mais acentuada.

As Formulações A e B também tiveram uma FPF substancialmente maior na data de libertação em comparação com as outras formulações, indicando grandes alterações entre estas e outras formas semelhantes de mistura.

Exemplo 2 (Exemplo referência)

Formulações orientadas para 480 µg com estearato de magnésio

Formulação 1

Esta mistura compreendeu 90% de transportador lactose grosso Capsulac, 7,8% de Sorbolac 400, 0,25% de estearato de magnésio e 1,92% de brometo de glicopirrónio micronizado. A lactose Sorbolac 400 foi misturada com estearato de magnésio e brometo de glicopirrónio micronizado num misturador de elevado corte Mini Chopper da Kenwood, durante 5 minutos. A intervalos de 1 minuto, as paredes do misturador eram varridas para otimizar a mistura.

Esta pré-mistura foi então prensada entre 2 camadas de transportador lactose grosso Capsulac num

recipiente em forma de cápsula e depois misturada no Turbula durante 1 hora a 42 rpm, seguido por 10 minutos a 62 rpm para melhorar a uniformidade do conteúdo.

Formulação 2

Esta mistura compreendeu 90% de transportador lactose grosso Pharmatose 325, 7,8% de Sorbolac 400, 0,25% de estearato de magnésio e 1,92% de brometo de glicopirrónio micronizado. A lactose Sorbolac 400 foi misturada com o estearato de magnésio e com o brometo de glicopirrónio micronizado num misturador de elevado corte Mini Chopper da Kenwood durante 5 minutos. A intervalos de 1 minuto as paredes do misturador foram varridas para otimizar a mistura.

Esta pré-mistura então prensada entre 2 camadas de transportador lactose grosso Pharmatose 325 num recipiente em forma de cápsula e depois misturada no Turbula durante 1 hora a 42 rpm.

Formulações 3 e 4 (repetidas)

Estas misturas repetidas compreenderam 90% de transportador lactose grosso Pharmatose 325, 7,8% de Sorbolac 400, 0,25% de estearato de magnésio e 1,92% de brometo de glicopirrónio micronizado. A lactose Sorbolac 400 foi misturada, num misturador de elevado corte GrindoMix, com o estearato de magnésio e transportador lactose grosso Pharmatose 325 durante 1 minuto a 2 000 rpm.

Foi deixada em repouso durante 1 hora para redução da carga electrostática no interior da massa de pó.

O brometo de glicopirrónio micronizado foi depois colocado no GrindoMix entre 2 camadas desta pré-mistura e misturado durante 5 minutos a 2 000 rpm.

Formulações 5 e 6 (repetidas)

Estas misturas repetidas compreenderam 90% de transportador lactose grosso Pharmatose 150, 7,8% de Sorbolac 400, 0,25% de estearato de magnésio e 1,92% de brometo glicopirrónio micronizado. A lactose Sorbolac 400 foi misturada com o estearato de magnésio e transportador lactose grosso Pharmatose 150 num misturador de elevado corte GrindoMix, durante 1 minuto a 2 000 rpm. Foi deixada em repouso durante 1 hora para redução da carga electrostática no interior da massa de pó.

O brometo de glicopirrónio micronizado foi depois colocado no GrindoMix entre 2 camadas desta pré-mistura e misturado durante 5 minutos a 2 000 rpm, seguidos de um período adicional de 4 minutos para melhorar a uniformidade do conteúdo de mistura.

Formulação 7

Esta mistura compreendeu cerca de 90% de transportador lactose grosso Pharmatose 150, 7,9% de Sorbolac 400, 0,15% de estearato de magnésio e 1,9% de brometo de glicopirrónio micronizado. A lactose Sorbolac

400 foi misturada com o estearato de magnésio e o transportador lactose grosso Pharmatose 150 num misturador de elevado corte GrindoMix, durante 1 minuto a 2 000 rpm. Foi deixada durante 1 hora para redução da carga electrostática no interior da massa de pó.

O brometo de glicopirrónio micronizado foi depois colocado no GrindoMix entre 2 camadas desta pré-mistura e misturado durante 9 minutos a 2 000 rpm.

Formulações orientadas para 480 µg sem estearato de magnésio

Formulação 8

Esta mistura compreendeu 90,25% de transportador lactose grosso Pharmatose 325, 7,8% de Sorbolac 400 e 1,92% de brometo de glicopirrónio micronizado. A lactose Sorbolac 400 foi misturada com o transportador lactose grosso Pharmatose 325 num misturador de elevado corte GrindoMix durante 1 minuto a 2 000 rpm. Foi deixada em repouso durante 1 hora para redução da carga electrostática no interior da massa de pó.

O brometo de glicopirrónio micronizado foi depois colocado no GrindoMix entre 2 camadas desta pré-mistura e misturado durante 7 minutos a 2 000 rpm.

Formulação 9

Esta mistura compreendeu 90,25% de transportador lactose grosso Pharmatose 150, 7,8% de Sorbolac 400 e 1,92% de brometo glicopirrónio micronizado. A lactose Sorbolac 400 foi misturada com o transportador lactose grosso Pharmatose 325 num misturador de elevado corte GrindoMix, durante 1 minuto a 2 000 rpm. Foi deixado em repouso depois durante 1 hora para redução da carga electrostática no interior da massa de pó.

O brometo de glicopirrónio micronizado foi depois colocado no GrindoMix entre 2 camadas desta pré-mistura e misturado durante 7 minutos a 2 000 rpm.

Ensaaios do Pó

Todas as formulações preparadas foram avaliadas relativamente à adequada uniformidade do teor do pó a granel.

A fracção de partículas finas foi avaliada através da perfuração das cápsulas utilizando um dispositivo MonoHaler Miat numa colisão de multifase líquida (MSLI), utilizando o método definido na Farmacopeia Europeia, 4a Edição, 2002. Foram recolhidas cinco doses consecutivas sob um fluxo de ar de funcionamento operacional de 100 L/min. Foi utilizado o *software* CITDAS para processar os resultados da deposição da fase e para gerar a dose administrada (DA), dose de partículas finas <5 µm (DPF) e fracção de partículas finas <5 µm (FPF).

Os resultados estão resumidos na tabela seguinte.

Formulação	Desempenho na MSLI		
	DA (μg)	DPF (μg)	FPF (μg)
1	367	114	31
2	385	86	22
3	350	159	45
4	384	179	46
5	406	233	57
6	420	229	54
7	404	216	53
8	390	148	38
9	398	177	44

Os dados demonstram que as formulações preparadas sem estearato de magnésio como um agente de controlo de força apresentam na fracção de partículas finas e na dose partículas finas uma redução de cerca de 20% em relação às respectivas formulações com um agente de controlo de força. Por exemplo, a Formulação 8 sem um agente de controlo de força apresentou uma FPF de 38%, a Formulação 4 com um agente de controlo de força apresentou uma FPF de 46%, a Formulação 9 sem um agente de controlo de força apresentou uma FPF de 44% e Formulação 5 com um agente de controlo de força apresentou uma FPF de 57%.

As formulações preparadas com 0,15% do agente de força de controlo tiveram um desempenho ligeiramente menor

do que aquelas contendo 0,25% do agente de controlo de força (53% de FPF em comparação com as FPF de 57% e 54%).

Em geral, as formulações do Exemplo 2 com estearato de magnésio apresentam melhores valores de FPF do que as do Exemplo 1, sem estearato de magnésio.

As formulações repetidas no Exemplo 1, sem estearato de magnésio, apresentam uma variação maior na FPF do que as formulações repetidas do Exemplo 2.

A uniformidade do conteúdo da mistura não aparentou ser afectada pela adição de um agente de controlo de força, mas foi afectada pela insuficiente mistura, relacionada com os métodos de mistura a baixa velocidade ou tempos de mistura insuficientes. Da mesma forma, as características de dispersão do aerossol foram substancialmente piores para as misturas preparadas por um processo de mistura a baixa velocidade, isto é, misturas no Turbula apresentaram FPF de 22-31%, enquanto que as misturas no misturador de elevado corte apresentaram FPF de 45-57%.

O desempenho de dispersão nas misturas utilizando Pharmatose 150M foi melhor do que nas misturas utilizando Pharmatose 325. Este facto pode ser atribuído ao aumento da quantidade de lactose fina (isto é, % <40 μm) no conteúdo do material Pharmatose 150M. O desempenho foi consistente para as cápsulas cheias com 25 mg e 12,5 mg.

Por conseguinte, pode concluir-se que o desempenho óptimo necessário é:

Mistura de elevado corte;

Conteúdo de estearato de magnésio >0,05%, preferencialmente >0,1%, mas preferencialmente não o suficiente para criar CU ou problemas de toxicidade (por exemplo, preferencialmente <5%, preferencialmente <2%, preferencialmente <1% e, ainda mais preferencialmente, <0,5%); e

Conteúdo de lactose fina preferencialmente >3%, mais preferencialmente >5%, ainda mais preferencialmente >8%.

Exemplo 3 (Exemplo de referência)

Na sequência deste trabalho, as misturas contendo 400 µg, 250 µg e 20 µg de glicopirrolato foram preparadas utilizando o seguinte método.

Esta mistura compreende cerca de 90% de transportador lactose grosso Pharmatose 150, aproximadamente 9% de Sorbolac 400, 0,15% de estearato de magnésio e brometo de glicopirrónio micronizado. A lactose Sorbolac 400 foi misturada com o estearato de magnésio e o transportador lactose grosso Pharmatose 150 num misturador de elevado corte GrindoMix durante 1 minuto a 2 000 rpm. Foi deixada em repouso durante 1 hora para redução da carga electrostática no interior da massa de pó.

O brometo de glicopirrônio micronizado foi depois colocado no *GrindoMix* entre 2 camadas desta pré-mistura, e foi misturado durante 9 minutos a 2 000 rpm.

As cápsulas de gelatina foram depois cheias com estes pós de modo a obter doses adequadas de 400 µg, 250 µg e 20 µg e depois embaladas em blisterses alumínio. Foram então armazenadas nas condições de 40°C/75% HR, 30°C/60% HR e 25°C/60% HR. A fracção de partículas finas foi avaliada através da perfuração das cápsulas utilizando um dispositivo *MonoHaler* Miat numa colisão líquida de multifase, utilizando o método definido na Farmacopeia Europeia, 4ªEdição, 2002. A fracção de partículas finas foi definida, em cada caso, como a fracção de massa menor do que 5 µm em relação à dose nominal (DN). Os ensaios seleccionados foram realizados durante períodos de tempo até às 52 semanas.

Os resultados estão resumidos nas tabelas seguintes.

Avaliação Aerodinâmica - FPF (DN) %	
Tempo (semanas)	400 µg, 40°C/75% HR acondicionado em Blisteres de alumínio.
0	42,6 ± 1,3
4	30,1 ± 1,9
12	26,5 ± 1,4
31	23,9 ± 2,6

Tempo (semanas)	400 µg, 30°C/60% HR acondicionado em Blisteres de alumínio.
0	42,6 ± 1,3
4	41,4 ± 0,9
12	40,7 ± 1,3
31	36,7 ± 1,1
42	38,4 ± 0,9
52	38,4 ± 0,8
Tempo (semanas)	400 µg, 25°C/60% HR acondicionado em Blisteres de alumínio.
0	42,6 ± 1,3
12	42,0 ± 2,4
31	39,0 ± 2,5
42	44,9 ± 0,3
52	40,3 ± 1,2

Avaliação Aerodinâmica - FPF (DN) %	
Tempo (semanas)	250 µg, 40°C/75% HR acondicionado em Blisteres de alumínio.
0	39,5 ± 2,0
4	27,6 ± 0,7
12	21,3 ± 1,1
31	19,9 ± 0,6
Tempo (semanas)	250 µg, 30°C/60% HR acondicionado em Blisteres de alumínio.
0	39,5 ± 2,0
4	40,2 ± 1,5
12	35,6 ± 2,1

31	31,1 ± 2,5
42	36,9 ± 0,5
52	32,2 ± 4,4
Tempo (semanas)	250 µg, 25°C/60% HR acondicionado em Blisteres de alumínio.
0	39,5 ± 2,0
12	39,2 ± 2,9
31	39,0 ± 1,5
42	39,1 ± 0,6
52	34,5 ± 1,1

Avaliação Aerodinâmica - FPF (DN) %	
Tempo (semanas)	20 µg, 40°C/75% HR acondicionado em Blisteres de alumínio.
0	42,3 ± 1,9
4	20,8 ± 1,1
8	18,4 ± 0,9
12	–
Tempo (semanas)	20 µg, 30°C/60% HR acondicionado em Blisteres de alumínio.
0	42,3 ± 1,9
4	35,5 ± 1,4
8	29,0 ± 0,3
12	28,8 ± 0,5
Tempo (semanas)	20 µg, 25°C/60% HR acondicionado em Blisteres de alumínio.
0	42,3 ± 1,9
4	39,1 ± 0,4

8	41,2 ± 0,4
12	37,3 ± 0,2
23	36,2 ± 1,7
26	31,0 ± 0,5
40	31,8 ± 1,0
52	32,8 ± 1,3

Em cada caso, o valor de FPF no início do período de tempo foi aproximadamente de 40%.

No entanto, para cada caso, no material armazenado a 40°C/75%HR, a FPF diminuiu para valores inferiores a 30% após 4 semanas e na maioria dos casos para valores aproximadamente de 20% após 12 semanas. No material com 250 µg armazenado a 30°C/60%HR, a FPF reduziu para valores próximos de 30% após 31 semanas e no material com 20 µg armazenado a 30°C/60%HR, a FPF reduziu para valores inferiores a 30% após 8 semanas.

No material com 250 µg armazenado a 25°C/60%HR, a FPF reduziu para cerca de 35% após 52 semanas e no material com 20 µg armazenado a 25°C/60%HR, a FPF reduziu para cerca de 30% após 26 semanas.

Por conseguinte, concluiu-se que o estearato de magnésio não proporcionou a protecção contra a instabilidade nestes protótipos de formulações. Por isso foram propostas uma série de medidas:

- Aumentar o nível de estearato de magnésio

- Acondicionar o fármaco numa pré-exposição à humidade
- Acondicionar os excipientes e adjuvantes numa pré-exposição a um ambiente de humidade reduzido
- Acondicionar as cápsulas numa pré-exposição a um ambiente de humidade reduzido.
- Utilizar um baixo teor de humidade (por exemplo, cápsulas de HPMC)
- Investigar o invólucro de folha de alumínio.

Exemplo 4

Neste novo estudo, as misturas contendo 160 µg, 80 µg, 40 µg e 20 µg de glicopirrolato são preparadas utilizando o seguinte método. As misturas compreendem cerca de 90% de transportador lactose grosso Pharmatose 150, entre, aproximadamente, 9 e 9,8% de Sorbolac 400, 0,15% de estearato de magnésio e brometo de glicopirrónio micronizado. Os pós são misturados num misturador de elevado corte, num só passo. Estes pós são pré-condicionados a 40% HR.

Exemplo 5

As misturas contendo 250 µg e 20 µg de glicopirrolato em 25 mg foram preparadas utilizando o método descrito no Exemplo 3. Os pós foram preparados com 0,15% de estearato de magnésio. Cápsulas de HPMC e cápsulas de gelatina foram cheias com 25 mg dos pós e embaladas em blisteres de alumínio moldados a frio. As cápsulas de gelatina foram condicionadas previamente a 40% HR.

Foram depois armazenadas nas condições a 30°C/65%HR. A fracção de partícula fina foi avaliada pela perfuração das cápsulas utilizando um dispositivo *MonoHaler* Miat numa colisão líquida de multifase, utilizando o método definido na Farmacopeia Europeia, 2002. Foi medida, a Dose Administrada (DA), a dose de partícula fina (DPF) e fracção de partícula fina (FPF). Em cada caso, a FPF foi definida como a fracção de massa menor do que 5 µm em relação à dose nominal. Também foi avaliada a Dose Administrada (DA) por colheita para um tubo DUSA utilizando o método definido na Farmacopeia Europeia, 2002.

Os pós foram testados no ponto inicial e a intervalos de tempo selecionados entre um e três meses. Os resultados dos testes estão resumidos seguidamente:

Com 0,15% de Estearato de Magnésio e 250 µg de Glicopirrolato

	CT	Re- micronizado	Re- micronizado	Pré- clínico
t=0	Gelatina 0,15%	HPMC 0,15%	Gelatina 0,15%	Gelatina 0,15%
DA	215,9±3,7	214,9±7,7	203,5±2,8	192,7±6,6
DPF (µg)	106,1±2,6	116,8±6,3	100,5±2,3	98,8±4,9
FPF (%)	42,4±1,0	46,7±2,5	40,2±0,9	39,5±2,0
DUSA	204,7±12,4	N/A	N/A	188,4±16,7

t=1	Gelatina	HPMC	Gelatina	Gelatina
30/65	0,15%	0,15%	0,15%	0,15%
DA	196,2±6,8	209,3±2,3	176,1±5,7	30/60 202,7±8,4
DPF (µg)	75,2±7,2	111,05±1,6	66,0±2,6	100,4±3,7
FPF (%)	30,1±2,9	44,4±0,6	26,4±1,1	40,2±1,5
DUSA	199,4±10,4	N/A	N/A	183,2±13,6

Com 0,15% de Estearato de magnésio e 20 µg de Glicopirrolato

t=0	HPMC	Gelatina	Gelatina	Gelatina	Gelatina
				Pré-Con	
DA	18,1±0,4	18,2±0,3	17,3±0,5	18,2±0,3	17,0±1,2
DPF (µg)	10,1±0,3	9,6±0,2	8,8±0,3	8,1±0,2	8,5±0,4
FPF (%)	50,3±1,3	47,8±1,0	43,9±1,5	40,5±0,9	42,3±1,9
DUSA	N/A	16,5±0,6	16,2±0,9	N/A	16,8±0,7
t=1	HPMC	Gelatina	Gelatina	Gelatina	Gelatina
	30/65	25/60	30/65	30/65	30/60
DA	17,6±0,2	18,3±0,8	17,6±0,1	15,2±0,1	16,9±0,5
DPF (µg)	9,4±0,2	8,6±0,5	7,7±0,1	6,5±0,2	7,1±0,3
FPF (%)	46,8±1,0	42,8±2,5	38,7±0,5	32,3±0,9	35,5±1,4
DUSA	N/A	17,4±1,4	16,8±0,7	N/A	16,5±1,4
t=3	HPMC	Gelatina	Gelatina	Gelatina	Gelatina
30/65	30/65	25/60	30/65	30/65	30/60
DA	17,2±0,2	17,8±1,8	18,3±0,1	16,2±0,4	16,4±0,4
DPF (µg)	9,1±0,1	7,9±0,3	7,5±0,1	6,1±0,2	5,8±0,1
FPF (%)	45,8±0,3	39,6±1,3	37,3±0,7	30,7±0,8	28,8±0,5
DUSA	N/A	16,0±0,7	16,7	N/A	15,7±0,6

Em cada caso, utilizando cápsulas de HPMC, a FPF começou a um nível superior em relação aos pós equivalentes em cápsulas de gelatina e manteve-se elevada (pelo menos a 44%) ao longo do período de 3 meses. Em cada caso, utilizando cápsulas de gelatina, a FPF começou a nível ligeiramente inferior em relação ao observado com cápsulas de HPMC, mas por outro lado, em vários casos, diminuiu significativamente ao longo do período de 3 meses a 30% ou inferior.

Conforme descrito anteriormente, este estudo suporta o benefício da utilização de uma cápsula de humidade reduzida na resolução do problema que ocorre com o glicopirrolato micronizado.

Este estudo também suporta a nossa convicção de que o processo de aerolização de base é mais eficaz com cápsulas de HPMC quando comparado com cápsulas de gelatina. Verificou-se que é devido a uma melhor perfuração dos orifícios formados nas cápsulas de HPMC.

Exemplo 6 (Exemplo de Referência)

Como um dispositivo alternativo, foi utilizado um sistema protótipo denominado *GyroHaler* (como resumidamente descrito anteriormente). Este dispositivo protege a formulação da humidade por conter o pó no interior de um blister de alumínio pré-doseado. Por conseguinte, nenhuma fonte de humidade está disponível para o pó, proporcionando que seja mantida a integridade da selagem.

Neste estudo, as misturas contendo 250 µg em 15 mg ou 20 µg em 25 mg de glicopirrolato foram preparadas utilizando o seguinte método. Esta mistura compreendeu cerca de 90% de transportador lactose grosso Pharmatose 150, aproximadamente, entre 9 e 10% de Sorbolac 400, 0,15% de estearato de magnésio e brometo de glicopirrônio micronizado. Os pós foram misturados num único passo, num misturador de elevado corte.

O pó foi doseado em cada blister de alumínio que foi subsequentemente selado com uma película de alumínio. O dispositivo foi accionado, permitindo que uma cabeça de perfuração perfure a película do blister. Os pós foram então empurrados através do bocal por uma colisão líquida multifase, a 60 L/min, utilizando o método definido na Farmacopeia Europeia, 2002. Em cada caso, as fracções de partícula fina estavam entre 45 e 50%. Em cada caso, a fracção de partícula fina foi definida como a fracção de massa menor do que 5 µm em relação à dose dispensada.

Exemplo 7

Foi investigado o efeito do condicionamento do glicopirrolato micronizado. Foi micronizado um lote inicial de glicopirrolato 'A' a 9,8 bar, com o fluxo de alimentação de 0,2 kg/hora. Este material foi depois condicionado num tabuleiro a 25°C/60%HR, com ou sem agitação/viragem. Cada um destes pós foi calibrado por *Sympatec*. Os pós foram depois formulados utilizando o método descrito no Exemplo 4, com a dose de 20 µg em 25 mg de pó com 0,15% de

estearato de magnésio, que encheram cápsulas de gelatina. A fracção de partícula fina foi avaliada pela perfuração das cápsulas utilizando um dispositivo *MonoHaler* Miat numa colisão líquida de multifase, utilizando o método definido na Farmacopeia Europeia, 4ªEdição, 2002. A fracção de partícula fina foi definida como a fracção de massa menor do que 5 µm em relação à dose nominal.

Um segundo lote de glicopirrolato 'B' foi micronizado a 9,8 bar, com o fluxo de alimentação de 0,3 kg/hora. Este pó foi calibrado por *Sympatec*. O pó foi então formulado utilizando o método descrito no Exemplo 4, com a dose de 20 µg em 25 mg de pó com 0,15% de estearato de magnésio, que encheram cápsulas de gelatina. A fracção de partícula fina foi avaliada através da perfuração das cápsulas utilizando um dispositivo *MonoHaler* Miat com uma colisão líquida de multifase, utilizando o método definido na Farmacopeia Europeia, 4ªEdição, 2002. A fracção de partícula fina foi definida como a fracção de massa menor que 5 µm em relação à dose nominal.

Um terceiro lote de glicopirrolato 'C' foi micronizado a 9,8 bar, com o fluxo de alimentação de 0,4 kg/hora. Este material foi depois condicionado num tabuleiro a 25°C/60%HR, com ou sem agitação/viragem. Cada um destes pós foi calibrado por *Sympatec*. Os pós depois de formulados utilizando o método descrito no Exemplo 4, com a dose de 20 µg em 25 mg de pó com 0,15% de estearato de magnésio, encheram cápsulas de gelatina. A fracção de

partículas finas foi avaliada pela perfuração das cápsulas utilizando um dispositivo *MonoHaler* Miat numa colisão líquida de multifase, utilizando o método definido na Farmacopeia Europeia, 4ªEdição, 2002. A fracção de partículas finas foi definida como a fracção de massa menor do que 5 µm em relação à dose nominal.

Um quarto lote de glicopirrolato 'D' foi micronizado a 8,8 bar, com o fluxo de alimentação de 0,4 kg/hora. Este pó foi calibrado por *Sympatec*. O pó foi depois formulado utilizando o método descrito no Exemplo 4, com a dose de 20 µg em 25 mg de pó com 0,15% de estearato de magnésio, encheram cápsulas de gelatina. A fracção de partícula fina foi avaliada pela perfuração das cápsulas utilizando um dispositivo *MonoHaler* Miat numa colisão líquida de multifase, utilizando o método definido na Farmacopeia Europeia, 4ªEdição, 2002. A fracção de partícula fina foi definida como a fracção de massa menor do que 5 µm em relação à dose nominal.

Um quinto lote de glicopirrolato 'E' foi micronizado a 7,8 bar, com o fluxo de alimentação de 0,4 kg/hora. Este material foi depois condicionado num tabuleiro a 25°C/60%HR, com ou sem agitação/viragem. Cada um destes pós foi calibrado por *Sympatec*. Os pós depois de formulados utilizando o método descrito no Exemplo 4, com a dose de 20 µg em 25 mg de pó com 0,15% de estearato de magnésio, encheram cápsulas de gelatina. A fracção de partículas finas foi avaliada pela perfuração das cápsulas

utilizando um dispositivo *MonoHaler* Miat numa colisão líquida de multifase, utilizando o método definido na Farmacopeia Europeia, 4ª Edição, 2002. A fracção de partículas finas foi definida como a fracção de massa menor do que 5 µm em relação à dose nominal.

Os resultados de cada um dos testes dos lotes A a E estão resumidos seguidamente. Os lotes A1, C1 e E1 não foram condicionados. Os lotes A2, C2 e E2 foram condicionados a 25°C/60% HR e os lotes A3, C3 e E3 foram condicionados a 25°C/60%HR com viragem.

	GP (bar)	Fluxo de alimentação (kg/h)	D ₉₀ µm	D ₅₀ µm	D ₁₀ µm	T=0		T=2 semanas	
						DPF%	MMAD (µm)	DPF%	MMAD (µm)
A1	9,8	0,2	3,68	1,95	0,81	34,7	2,8	30,5	3,2
A2			10,02	3,89	1,22	ND	ND	ND	ND
A3			9,78	4,03	1,24	34,5	2,8	31,5	3,1
B	9,8	0,3	4,25	2,14	0,85	ND	ND	ND	ND
C1	9,8	0,4	4,83	2,41	0,95	39,9	3,9	35,5	4,0
C2			7,84	3,76	1,24	39,2	3,3	34,0	3,6
C3			8,23	3,97	1,24	39,9	3,2	37,9	3,4
D	8,8	0,4	4,86	2,44	0,98	37,9	3,2	31,9	3,6
E1	7,8	0,4	4,88	2,47	1,01	39,9	3,3	33,3	3,4
E2			7,08	3,61	1,28	ND	ND	ND	ND
E3			7,85	3,79	1,23	38,7	3,2	32,7	3,7

Resultados dos Ensaio de Micronização

Os resultados do tamanho de partícula Malvern demonstraram que o tamanho de partícula pode ser influenciado pelo fluxo de alimentação do pó. A relação entre o fluxo de alimentação e o tamanho de partícula obtido provavelmente é não-linear. Dependendo de quão perto a operação está das condições mais sensíveis, assim um efeito pode ou não ser observado. Aqui um efeito é observado. Do mesmo modo, um efeito poderia ser esperado com a pressão de trituração mas, em contrapartida, estes resultados sugerem que entre 8 e 10 bar, parecem estar acima das condições sensíveis à pressão, apesar de uma alteração tão pequena em d50 observa-se no fluxo de alimentação constante.

Em cada caso, os d50 Malvern aumentaram significativamente com a exposição à humidade, duplicando o diâmetro que provavelmente representa a formação de aglomerados duros equivalentes a cerca de 8 partículas primárias. Isto está consistente com a formação de pontes sólidas, como está previsto na transição da forma amorfa para a cristalina. No entanto, é interessante notar que os MMAD produzidos a partir da dispersão para testar as formulações não reflectiram esse crescimento quando se compararam as formulações.

Sugere-se que o dispersor de Malvern não tem sido suficientemente forte para destruir estas pontes sólidas das partículas primárias. No entanto, a acção de moagem que

ocorre quando estes materiais de fármacos foram misturados no misturador de elevado corte com grandes partículas de lactose contidas na Pharmatose 150M podem ser bastante substanciais (ou seja, superiores a cerca de 50 μm) e podem muito bem ser suficientes para devolver os aglomerados dos fármacos ao seu tamanho inicial, pelo menos transitoriamente.

Exemplo 8

Glicopirrolato mecano-fundido com Estearato de Magnésio

Mistura 1: Brometo de Glicopirrolato micronizado + 5% de Estearato de Magnésio.

Um estudo adicional foi realizado para avaliar a fusão mecânica do fármaco com um agente de controlo de força. O agente de controlo de força utilizado foi o estearato de magnésio. As misturas foram preparadas utilizando o sistema *AMS-MINI Hosokawa (Hosokawa Micron Ltd)*, misturando 95% de brometo de glicopirrolato micronizado com 5% de estearato de magnésio durante 60 minutos a aproximadamente 4 000 rpm.

Este pó foi conservado num frasco selado durante cerca de 4 anos. A fim de determinar o desempenho deste material após este período de tempo, as misturas foram preparadas e uma formulação seleccionada, foi testada relativamente ao desempenho do aerossol.

Tal como o nome sugere, fusão mecânica é termo a que se refere um processo de revestimento a seco concebido

para fundir mecanicamente um material hóspede num material anfitrião. O processo foi aqui conduzido, a fim de alcançar um pó do fármaco que era menos susceptível à formação de pontes sólidas relacionadas com a instabilidade, tal como a re-cristalização ao longo do tempo.

Para a fusão mecânica o material hóspede é geralmente menor e/ou mais suave do que o anfitrião. Os equipamentos utilizados para a fusão mecânica são diferentes das técnicas alternativas de moagem ou mistura por terem uma interação específica entre um ou mais elementos internos e uma parede do recipiente, e baseiam-se, no fornecimento de energia por uma força de compressão controlada e substancial. O equipamento adequado para a fusão mecânica inclui a gama *MechanoFusion* dos sistemas produzidos pelo Hosokawa, a gama de *Cyclomix* dos sistemas produzidos por Hosokawa, os sistemas *Nobilta* produzidos por Hosokawa, o *Hybridiser* produzido por Nara e todos os sistemas relacionados. Os moinhos, tais como, moinhos de bolas também podem ser utilizados para este fim, como podem ser moinhos de pins, moinhos de disco, moinhos de mortar e outros moinhos semelhantes. Também podem ser utilizados moinhos de tipo Jet.

Numa forma de realização, o pó é comprimido entre a folga fixa da parede do tambor e um ou mais elementos internos com uma velocidade relativamente elevada entre o tambor e o elemento. A parede interna e o elemento curvo em conjunto formam um intervalo ou estreitamento no qual as

partículas são pressionadas umas contra as outras. Como um resultado, as partículas sofrem forças de trituração muito elevadas e pressões de compressão muito fortes uma vez que estão presas entre a parede interna do tambor e do elemento interno. As partículas são pressionadas umas contra as outras com energia suficiente para aquecerem e amolecerem localmente, quebrar, distorcer, alisar e enrolar as partículas do adjuvante ao redor do núcleo da partícula para formar um revestimento. A energia é geralmente suficiente para quebrar os aglomerados e pode ocorrer alguma redução no tamanho de ambos os componentes.

Um aspecto especialmente desejável dos processos descritos é o do material adjuvante deformar-se na trituração e poder ficar manchado por cima ou fundir-se à superfície das partículas activas.

Para os objectivos deste método, estão abrangidas todas as formas de co-trituração, incluindo os métodos semelhantes ou relacionados com aqueles métodos descritos anteriormente. Por exemplo, estão englobados métodos semelhantes aos da fusão mecânica, como as que utilizam rotores de velocidade muito elevada (ou seja, de 1 000 a 50 000 rpm) com elementos varrendo as superfícies internas dos recipientes com pequenos intervalos entre a parede e o elemento (ou seja, de 0,1 mm a 20 mm)

Mistura 2: Lactose Fina Mecano-fundida + 1% de Estearato de Magnésio

Foram preparados lotes por combinação de 198 g de lactose Sorbolac 400 (*Meggle*) com 2 g de estearato de magnésio. O *Cyclomix* (Hosokawa Micron Ltd, definido com uma diferença de 1 mm) foi programado para rodar a 200 rpm. Foi adicionada metade da lactose seguida pelo estearato de magnésio e a restante lactose. A velocidade foi aumentada lentamente para rodar a 2 000 rpm durante 10 minutos.

Mistura 3: Transportador Lactose grossa Mecano-fundida + 0,12% de Estearato de Magnésio

Foram preparados lotes por associação de 199,76 g de lactose Respitose SV003 (DMV) mais 0,24 g de estearato de magnésio. O *Cyclomix* (Hosokawa Micron Ltd, definido com uma diferença de 1 mm) foi programado para rodar a 200 rpm. Foi adicionada metade da lactose seguida pelo estearato de magnésio e a restante lactose. A velocidade foi aumentada lentamente para rodar a 2 000 rpm durante 10 minutos.

Uma combinação das Misturas 1, 2 e 3 compreendendo o fármaco tratado, transportador lactose grossa e fino, foi preparada como se segue: 90% da Mistura 3 + 9,5% da Mistura 2 + 0,5% da Mistura 1. Os pós foram colocados em camadas num recipiente de vidro. O recipiente foi fechado e os pós misturados num misturador de queda Turbula a 37 rpm durante 10 minutos.

Foram cheias 10 cápsulas com $25 \text{ mg} \pm 5 \text{ mg}$ deste pó, a fim de atingir uma dose de aproximadamente $120 \text{ } \mu\text{g}$ de glicopirrolato. Todas as 10 cápsulas foram depois

perfuradas por um MonoHaler (Miat) a 70 L/min num TSI. As fases 1 e 2 foram analisadas por espectrometria de UV a 220 nm. Foi calculada para esta mistura uma fracção média de partícula fina de 40%, em que a fracção foi calculada como inferior a 5 μm .

Isto demonstrou que o pó do fármaco apresentou uma excelente estabilidade ao fim de 4 anos de armazenamento e foi capaz de produzir uma boa nuvem de partículas finas na aerolização a partir de um inalador.

Condicionamento de partículas de fármaco micronizado

O exemplo anterior ilustra como as partículas do fármaco micronizado podem ser condicionadas, a fim de reduzir a superfície de material presente não-cristalino. O condicionamento consiste em expor o glicopirrolato a condições de humidade de 30-100 HR, preferencialmente a 40-95 HR, 45-95 HR ou 50-90 HR. O pó de glicopirrolato é colocado preferencialmente num tabuleiro para este passo e o pó é preferencialmente agitado ou virado para assegurar que todas as partículas estão igualmente expostas à atmosfera húmida. A viragem ou agitação também ajuda a evitar ou reduzir a aglomeração das partículas durante o processo de condicionamento.

O condicionamento tem lugar, preferencialmente, durante um período de tempo de pelo menos 48 horas.

O condicionado pode também ser conseguido numa variedade de formas alternativas. Outras abordagens gerais são descritas seguidamente.

As partículas extraídas do processo dinâmico de micronização são recolhidas e podem ser transportadas para um recipiente adequado para o condicionamento com uma humidade controlada. Neste sistema, as partículas são preferencialmente, todas expostas à humidade durante um tempo suficiente para absorção de água e para ocorrer o processo de re-cristalização. Preferencialmente, a totalidade do pó permanece no recipiente desde o início até ao fim deste processo.

Se os próprios processos de micronização fossem realizados utilizando gás a uma humidade elevada, esta exposição seria menos fácil de controlar. Embora o pó possa ser condicionado no sistema de recolha, adicionando o pó no final do processo, contudo este teria menor tempo no processo do que o pó adicionado no início.

A Humidade Relativa pode estar no intervalo de 30 a 100%, mais preferencialmente de 40 a 95%, mais preferencialmente de 45 a 95% e ainda mais preferivelmente de 50 a 90%. A temperatura pode variar na gama de 5°C a 90°C, preferivelmente de 10°C a 50°C.

O recipiente pode ser, por exemplo, um tabuleiro ou um saco. Ele deve permitir a exposição adequada da superfície do pó à humidade aplicada através da atmosfera. O pó pode ser agitado ou não. Se o pó é colocado sobre um tabuleiro, é preferível distribuí-lo uniformemente numa camada relativamente fina sobre o tabuleiro.

Como alternativa, o pó micronizado podem ser transferidos para um sistema que cria um leito fluidificado do pó micronizado. Estes sistemas são conhecidos no estado da arte. O pó micronizado é difícil fluidizar sozinho, e, conseqüentemente, são adicionados vantajosamente, meios de fluidificação, tais como metal, plástico, grânulos de vidro ou cerâmica, tipicamente com diâmetros na gama de 100 μm a 5 mm.

Para esta finalidade pode ser utilizado uma técnica de aerossol por leito fluidizado conforme descrito por *Morton et al* (*J. Aerosol Science*, Vol.26, N°.3, p353 e suas referências).

Lisboa, 10 de Agosto de 2012

REIVINDICAÇÕES

1. Método para a preparação de uma formulação de pó seco adequada para inalação, compreendendo glicopirrolato e estearato de magnésio, em que, o glicopirrolato é micronizado e submetido depois a um passo de condicionamento, no qual inclui a exposição a condições de humidade a 30-100% HR e a temperatura entre 5°C e 90°C durante pelo menos 48 horas.

2. Método de acordo com a Reivindicação 1, em que o condicionamento implica a exposição do glicopirrolato a condições de humidade a 50-90% HR.

3. Método de acordo com a Reivindicação 1 ou Reivindicação 2, em que o condicionamento implica a exposição do glicopirrolato a temperaturas entre 10°C e 50°C.

4. Método de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 3, em que o conteúdo de estearato de magnésio da formulação é >0,05% e <5%.

5. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a formulação compreende adicionalmente um ou mais agentes activos seleccionados a partir de um agonista β -2, esteróides, anticolinérgicos e inibidores 4-fosfodiesterases.

6. Método como reivindicado em qualquer uma das reivindicações anteriores, compreendendo ainda o armazenamento da formulação num condicionamento efectuado a partir de um material que tem um teor de humidade inferior a 10%.

7. Método da Reivindicação 6, em que a formulação é conservada em cápsulas de HPMC.

Lisboa, 10 de Agosto de 2012

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na descrição

- WO 0176575 A
- WO 0028979 A
- WO 9623485 A
- WO 0178694 A
- WO 0178695 A
- WO 0243701 A
- WO 0200197 A
- WO 9954048 A
- WO 0032165 A
- WO 0032313 A

Literatura que não é de patentes citada na descrição

- **B. E. Jones.** *Drug Delivery Technology*, 2003, vol. 3 (6), 2
- **European pharmacopoeia.** 2002
- **European Pharmacopoeia.** 2002
- **Morton et al.** *J. Aerosol Science*, vol. 26 (3), 353