



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

(11) PI 0115076-6 B1

(22) Data do Depósito: 24/10/2001

(45) Data de Concessão: 26/07/2016



(54) Título: PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA, SUA APLICAÇÃO FARMACÊUTICA, BEM COMO PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DA MESMA

(51) Int.Cl.: A61K 9/72; A61K 31/5386

(30) Prioridade Unionista: 31/10/2000 DE 100 54 036.8

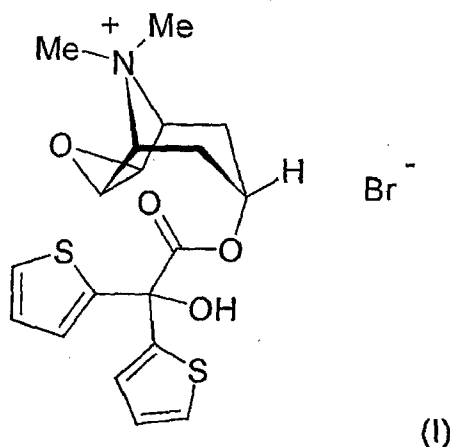
(73) Titular(es): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

(72) Inventor(es): BARBARA NIKLAUS-HUMKE, CHRISTEL SCHMELZER, PETRA BARTH, KARIN DRECHSEL

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA, SUA APLICAÇÃO FARMACÊUTICA, BEM COMO PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DA MESMA"**.

A presente invenção refere-se a uma formulação inalável livre de propelentes de um sal farmaceuticamente aceitável de tiotrópio dissolvido em água ou em uma mistura de água e etanol e aos aerossóis livres de propelentes resultantes da mesma. A formulação de acordo com a invenção é particularmente adequada para administração da substância ativa por inalação, especialmente para o tratamento de asma e DPOC.

O tiotrópio, quimicamente (1 α , 2 β , 5 α , 7 β)-7-[(hidroxidi-2-tienilacetil)óxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonano, é conhecido como brometo de tiotrópio do Pedido de Patente Europeu EP 418 716 A1. O sal de brometo de tiotrópio tem a seguinte estrutura química:



O composto tem valiosas propriedades farmacológicas e é conhecido pelo nome de brometo de tiotrópio. O tiotrópio e seus sais são anticolinérgicos altamente eficazes e podem proporcionar benefício terapêutico no tratamento da asma ou DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica). O monodrato do brometo de tiotrópio é também valioso farmacologicamente. Ambos os compostos são um objetivo preferido da invenção.

A presente invenção refere-se a formulações líquidas da substância ativa desses compostos que possam ser administradas por inalação; as formulações líquidas de acordo com a invenção têm que atender a altos padrões de qualidade.

Para se obter uma distribuição ótima das substâncias ativas nos pulmões, faz sentido usar-se uma formulação líquida sem gases propelentes administrada usando-se inaladores adequados. São particularmente adequados aqueles inaladores capazes de nebulizar uma pequena quantidade de uma formulação líquida necessária para os propósitos terapêuticos dentro de poucos segundos em um aerossol adequado para inalação terapêutica. Dentro do escopo da invenção, os nebulizadores preferidos são aqueles nos quais uma quantidade de menos de 100 microlitros, preferencialmente de menos de 50 microlitros, na máxima preferência de menos de 20 microlitros de solução de substância ativa possa ser nebulizada preferencialmente em uma borrifada para formar um aerossol tendo um tamanho médio de partícula menor do que 20 microns, preferencialmente menor do que 10 microns, de modo tal que a parte inalável do aerossol já corresponda à quantidade terapêuticamente eficaz.

Um dispositivo deste tipo para a administração livre de propelentes de uma quantidade medida de uma composição farmacêutica líquida é descrita em detalhes por exemplo no Pedido de Patente Internacional WO 91/14468 "Atomizing Device and Methods" e também em WO 97/12687, de acordo com as figuras 6a e 6b e a descrição que a acompanham. Em um nebulizador deste tipo uma solução farmacêutica é convertida por meio de alta pressão de até 500 bar em um aerossol destinado aos pulmões, que é pulverizado. Dentro do escopo do presente relatório referência é expressamente feita ao conteúdo total da literatura mencionada acima.

Os inaladores deste tipo de formulações de soluções são estocados em um reservatório. É essencial que as formulações da substância ativa usadas sejam suficientemente estáveis quando estocadas e ao mesmo tempo sejam tais que possam ser administradas diretamente, se possível sem qualquer outro manuseio adicional, de acordo com o seu propósito medicinal. Além disso, elas não devem conter quaisquer ingredientes que possam interagir com o inalador de modo a danificar o inalador ou a qualidade farmacêutica da solução ou do aerossol produzido.

Para nebulizar a solução é usado um bocal especial conforme

descrito por exemplo em WO 94/07607 ou WO 99/16530. É expressamente feita aqui referência a ambas as publicações.

O documento WO 98/27959 descreve formulações de soluções para o inalador descrito acima que contém como aditivo o sal dissódico do ácido edítico (edetato de sódio). Para as formulações aquosas de soluções que devem ser convertidas em aerossóis inaláveis usando-se o inalador descrito acima, o relatório favorece uma concentração mínima de edetato de sódio de 50 mg/100 ml, a fim de reduzir a incidência de anomalias de pulverização. Dentre os exemplos descritos existe uma formulação contendo brometo de tiotrópio. Nesta formulação a substância ativa é dissolvida em água. A proporção de edetato de sódio é novamente de 50 mg/100ml.

Descobriu-se surpreendentemente que as formulações de soluções de sais de tiotrópio em água ou em uma mistura de água-etanol em que a proporção do edetato de sódio aditivo é significativamente menor do que 50 mg/100 ml mostra uma redução na dispersão da composição administrada, comparada com a formulação contendo brometo de tiotrópio conhecida da técnica anterior. Em adição, a qualidade da pulverização é muito boa. Água é preferencialmente usada como solvente. O aerossol resultante tem propriedades muito boas para administração por inalação.

Outra vantagem da formulação é que, graças à ausência ou redução no edetato de sódio aditivo na formulação de substância ativa contendo brometo de tiotrópio, o pH da formulação da solução pode ser reduzido. Baixos níveis de pH são necessários para a estabilidade a longo prazo da formulação.

É portanto um objetivo da presente invenção fornecer uma formulação de substância ativa aquosa contendo um sal de tiotrópio farmacologicamente aceitável que atenda aos altos padrões necessários a fim de ser capaz de se obter ótima nebulização de uma solução usando os inaladores mencionados anteriormente neste relatório. As formulações da substância ativa de acordo com a invenção devem ser de qualidade suficientemente alta, ou seja elas devem ser farmacologicamente estáveis por um tempo de estocagem de alguns anos, preferencialmente de pelo menos um ano, mais

preferencialmente de dois anos.

Outro objetivo é fornecer formulações contendo sais de tiotrópio livres de propelentes que são nebulizados sob pressão usando-se um inalador, a composição administrada pelo aerossol produziu reprodutivamente
5 queda dentro de uma faixa especificada.

De acordo com a invenção, podem ser usados quaisquer sais farmaceuticamente aceitáveis de tiotrópio para a formulação. Quando é usado o termo sal de tiotrópio dentro do escopo da presente invenção, este deve ser tomado como referência ao tiotrópio. De acordo com a invenção
10 uma referência ao tiotrópio, que é o cátion de amônio livre, corresponde a uma referência ao tiotrópio na forma de um sal (sal de tiotrópio) que contem um ânion como contra-íon. Os sais de tiotrópio que podem ser usados dentro do escopo da presente invenção são preferencialmente os compostos que contêm, como contra-íon (ânion) em adição ao tiotrópio, cloreto, brometo, iodeto, metanossulfonato, para-toluenossulfonato e/ou metilsulfato.
15

Dentro do escopo da presente invenção o brometo de tiotrópio é o preferido como sal. As referências ao brometo de tiotrópio dentro do escopo da presente invenção devem ser consideradas como referências a todas as modificações amorfas e cristalinas possíveis do brometo de tiotrópio. Essas podem conter por exemplo moléculas de solvente na sua estrutura cristalina. De todas as modificações cristalinas do brometo de tiotrópio aquelas que contêm também água (hidratos) são as preferidas de acordo com a invenção. É particularmente preferido dentro do escopo da presente invenção usar o monohidrato de brometo de tiotrópio. A formulação preferencialmente
20 não contém qualquer outra substância ativa que não seja o tiotrópio ou um sal farmaceuticamente aceitável dele.

Nas formulações de acordo com a invenção os sais de tiotrópio são dissolvidos em um solvente. O solvente pode ser exclusivamente água, ou pode ser uma mistura de água e etanol. A proporção relativa de etanol para água não é limitada, mas o limite máximo é preferencialmente de até
30 70% em volume, particularmente de até 60% em volume e na máxima preferência de até 30% em volume. Os restantes % em volume consistem em

água. O solvente preferido é a água sem a adição de etanol.

De acordo com a invenção, a formulação contém preferencialmente apenas um único sal de tiotrópio. Entretanto, a formulação pode conter também uma mistura de diferentes sais e solvatos de tiotrópio. Preferencialmente, a formulação não contém qualquer substância ativa além do tiotrópio conforme definido anteriormente neste relatório.

A concentração do sal de tiotrópio baseada na proporção de tiotrópio na preparação farmacêutica acabada depende do efeito terapêutico buscado. Para a maioria das queixas que respondem ao tiotrópio a concentração de tiotrópio situa-se entre 0,0005 e 5% em peso, preferencialmente entre 0,001 e 3% em peso. No caso do brometo de tiotrópio ou do monodrato de brometo de tiotrópio a quantidade preferida baseada em tiotrópio é de 0,0005 a 0,5% em peso, mais preferencialmente de 0,0005 a 0,25% em peso e de modo particularmente preferido de 0,001 a 0,1% em peso.

O pH da formulação de acordo com a invenção situa-se entre 2,0 e 4,5, preferencialmente entre 2,5 e 3,5 e mais preferencialmente entre 2,7 e 3,3 e de modo particularmente preferido entre 2,7 e 3,2. Os mais preferidos são pHs com um limite superior de 3,1.

O pH é ajustado pela adição de ácidos farmacologicamente aceitáveis. Exemplos de ácidos inorgânicos preferidos para este propósito incluem: ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico e/ou ácido fosfórico.

Exemplos de ácidos orgânicos particularmente adequados são: ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico, e/ou ácido propiônico, etc. Os ácidos inorgânicos preferidos são ácido clorídrico e o ácido sulfúrico. É também possível usar-se ácidos que formem um sal de adição ácido com a substância ativa. Dos ácidos orgânicos, o ácido ascórbico, o ácido fumárico e o ácido cítrico são os preferidos. Se desejado, podem também ser usadas misturas dos ácidos mencionados acima que têm outras propriedades em adição às suas propriedades acidificantes, como por exemplo aqueles que atuam como aromatizantes ou antioxidantes, tais como

por exemplo o ácido cítrico ou o ácido ascórbico. O ácido clorídrico merece especial menção como um ácido inorgânico.

Se desejado, podem ser usadas bases farmacologicamente aceitáveis para titular precisamente o pH. Bases adequadas incluem por exemplo os hidróxidos de metal alcalino e carbonatos de metal alcalino. O íon alcalino preferido é o sódio. Se forem usadas bases deste tipo, deve ser tomado cuidado para assegurar que os sais resultantes, que estão então contidos na formulação farmacêutica acabada, sejam farmacologicamente compatíveis com o ácido mencionado acima.

De acordo com a invenção, não existe necessidade de adicionar ácido edético (EDTA) ou um de seus sais conhecidos, o edetato de sódio, à presente formulação como um estabilizante ou agente complexante.

Outra modalidade contém ácido edético e/ou os seus sais mencionados acima.

Em uma modalidade preferida deste tipo o teor de edetato de sódio é de menos de 10 mg/100 ml. Neste caso, existe uma faixa preferida de 5 mg/100 ml a menos de 10 mg/100 ml ou em uma outra de maior do que 0 a 5 mg/100 ml.

Em uma outra modalidade o teor de edetato de sódio é de 10 a 30 mg/100 ml, preferencialmente de não mais do que 25 mg/100 ml.

Em uma modalidade preferida este aditivo é inteiramente omitido.

As observações feitas com relação ao edetato de sódio aplica-se também de modo análogo a outros aditivos comparáveis que têm propriedades complexantes e que podem ser usados em seu lugar, tais como por exemplo o ácido nitrilotriacético e seus sais.

Por agentes complexantes entende-se dentro do escopo da presente invenção moléculas capazes de entrar em ligações de complexos. Preferencialmente, esses compostos têm o efeito de complexarem cátions, mais preferencialmente cátions de metal.

Outros co-solventes e/ou outros auxiliares, assim como o etanol, podem ser adicionados à formulação de acordo com a invenção.

Os co-solventes preferidos são aqueles que contêm grupos hidroxilas ou outros grupos polares, como por exemplo álcoois - especialmente álcool isopropílico, glicóis - especialmente propilenoglicol, polietilenoglicol, polipropilenoglicol, glicoléter, glicerol, polioxietileno álcoois e ésteres de polioxietileno ácidos graxos, contanto que esses já não estejam sendo
5 usados como o solvente ou o agente de suspensão.

Como auxiliares e aditivos entende-se, neste contexto, qualquer substância farmacologicamente aceitável e terapeuticamente útil que não seja uma substância ativa, mas que podem ser formuladas juntas com a
10 substância ativa no solvente farmacologicamente adequado, a fim de melhorar as qualidades da formulação da substância ativa. Preferencialmente, essas substâncias não têm efeitos farmacológicos ou efeitos farmacológicos não apreciáveis ou pelo menos não indesejáveis no contexto da terapia desejada. Os auxiliares e aditivos incluem, por exemplo, os tensoativos tais
15 como por exemplo, lecitina de soja, ácido oléico, ésteres de sorbitano, tais como o tioleato de sorbitano, polivinilpirrolidona, outros estabilizantes, agentes complexantes, antioxidantes e/ou conservantes que prolongam a vida de prateleira da formulação farmacêutica acabada, aromatizantes, vitaminas e/ou outros aditivos conhecidos na técnica. Os aditivos incluem tam-
20 bém sais farmacologicamente aceitáveis tais como o cloreto de sódio, por exemplo.

Os excipientes preferidos incluem antioxidantes tais como o ácido ascórbico, por exemplo, contanto que eles já não tenham sido usados para ajustar o pH, vitamina A, vitamina E, tocoferóis e vitaminas ou pró-
25 vitaminas similares que ocorrem no corpo humano.

As formulações preferidas contêm apenas cloreto de benzalcônio e edetato de sódio, em adição ao solvente água e ao sal de tiotrópio. Em uma outra modalidade preferida, o edetato de sódio é omitido.

Conforme já mencionado várias vezes, o brometo de tiotrópio é
30 obtido em EP 418 716 A1 e o monidrato de brometo de tiotrópio cristalino obtido pelo método descrito em EP 418 716 A1, por exemplo, primeiro tem que ser absorvido em água, aquecido, purificado com carvão ativado e, após

a remoção do carvão ativado, o monoidrato de brometo de tiotrópio é lentamente cristalizado enquanto é lentamente resfriado.

É preferencialmente seguido o seguinte procedimento:

Em um vaso de reação de dimensões adequadas, o solvente é
5 misturado com brometo de tiotrópio, que foi obtido através do método descrito, por exemplo, em EP 418 716 A1.

Para cada mol de brometo de tiotrópio admitido, são usados 0,4 a 1,5 Kg, preferencialmente 0,6 a 1 Kg, na máxima preferência cerca de 0,8 Kg de água como solvente. A mistura obtida é aquecida com agitação, preferencialmente a acima de 50°C, na máxima preferência a acima de 60°C. A
10 temperatura máxima que pode ser selecionada é determinada pelo ponto de ebulição do solvente usado. Preferencialmente, a mistura é aquecida em uma faixa de 80-90°C.

Carvão ativado, seco ou umedecido com água, é adicionado a
15 esta solução. Preferencialmente, 10 a 50 g, mais preferencialmente de 15 a 35 g, na máxima preferência de cerca de 25 g de carvão ativado são admitidos por mol de brometo de tiotrópio usado. Se desejado o carvão ativado é suspenso em água antes de ser adicionado à solução contendo brometo de tiotrópio. São usadas 7 a 200 g, preferencialmente 100 a 160 g, mais preferencialmente cerca de 135 g de água por mol de brometo de tiotrópio admitido,
20 do, a fim de suspender o carvão ativado. Se o carvão ativado for suspenso de antemão em água antes de ser adicionado à solução contendo brometo de tiotrópio, é aconselhável enxaguar novamente com a mesma quantidade de água.

25 Após o carvão ativado ter sido adicionado, a agitação é continuada à temperatura constante por entre 5 e 60 minutos, preferencialmente entre 10 e 30 minutos, mais preferencialmente por cerca de 15 minutos e a mistura obtida é filtrada para remover o carvão ativado. O filtro é então enxaguado com água. Para isto são usadas de 140 a 400 g, preferencialmente
30 200 a 320 g, na máxima preferência de cerca de 270 g de água, por mol de brometo de tiotrópio usado.

O filtrato é então lentamente resfriado, preferencialmente a uma

temperatura de 20-25°C. O resfriamento ocorre preferencialmente em uma taxa de resfriamento de 1 a 10°C a cada 10 a 30 minutos, preferencialmente de 2 a 8°C a cada 10 a 30 minutos, mais preferencialmente de 3 a 5°C a cada 10 a 20 minutos, e na máxima preferência de 3 a 5°C cerca de cada 20 minutos. Se desejado, o resfriamento a 20 a 25°C pode ser seguido por resfriamento adicional a abaixo de 20°C, mais preferencialmente a de 10 a 15°C.

Após o término do resfriamento, a agitação é continuada por entre 20 minutos e 3 horas, preferencialmente entre 40 minutos e 2 horas, mais preferencialmente por cerca de uma hora para completar a cristalização.

Os cristais obtidos são então isolados por filtração ou filtração por sucção para remover o solvente. Se for provado necessário submeter os cristais obtidos a uma etapa de lavagem posterior, é aconselhável usar água ou acetona como o solvente de lavagem. Pode ser usado 0,1 a 1,0 l, preferencialmente 0,2 a 0,5 l, mais preferencialmente cerca de 0,3 l de solvente por mol de brometo de tiotrópio alimentado, a fim de lavar os cristais de monidrato de brometo de tiotrópio obtidos. Se necessário a etapa de lavagem pode ser repetida. O produto obtido é seco em vácuo ou usando-se circulação de ar quente até que seja obtido um teor de água de 2,5-4,0%.

De acordo com um aspecto a presente invenção refere-se portanto também a formulações de soluções do tipo descrito acima usando-se monidrato de brometo de tiotrópio cristalino que pode ser obtido através do procedimento descrito acima.

As formulações farmacêuticas contendo sais de tiotrópio de acordo com a invenção são preferencialmente usadas em um inalador do tipo descrito anteriormente neste relatório a fim de produzir os aerossóis livres de propelentes de acordo com a invenção. Neste ponto deve-se de novo expressamente mencionar os documentos de patentes descritos anteriormente neste relatório, aos quais é feita referência por meio deste relatório.

Conforme descrito no início, uma modalidade adicional do inalador preferido é descrita em WO 97/12687 e na Figura 6 do mesmo. Este ne-

bulizador (Respimat[®]) pode ser vantajosamente usado para produzir os aerossóis inaláveis de acordo com a invenção contendo o sal de tiotrópio como substância ativa. Por causa da sua forma cilíndrica e o tamanho conveniente de 9 à 15 cm de comprimento e de 2 a 4 cm de largura, o dispositivo pode
5 ser carregado para qualquer lugar pelo paciente. O nebulizador pulveriza um volume definido da formulação farmacêutica através de pequenos bocais a altas pressões, de modo a produzir aerossóis inaláveis.

O atomizador preferido consiste essencialmente em uma parte de corpo superior, um corpo da bomba, um bocal, uma presilha de trava-
10 mento, um corpo com mola, uma mola e um recipiente de estocagem, caracterizado por

- um corpo da bomba fixado na parte do corpo superior e possuindo em uma extremidade um corpo do bocal com o bocal ou disposição de bocais,
- 15 - Um pistão oco com o corpo da válvula,
- Um flange de diminuição de força no qual o corpo oco é fixado o qual localiza-se na parte do corpo superior,
- Um corpo com mola com a mola localizada no seu interior, que é rotativamente montada na parte de corpo superior por meio de um mancal
20 rotativo,
- Uma parte de corpo inferior que é ajustada sobre o corpo com mola na direção axial.

O pistão oco com o corpo da válvula corresponde a um dispositivo descrito em WO 97/12687. Ele se projeta parcialmente para dentro do
25 cilindro do corpo da bomba e é disposto de modo a poder ser axialmente movimentado no cilindro. Referência é feita particularmente às Figuras 1-4 - especialmente a Figura 3 - e as partes associadas da descrição. No momento do desprendimento da mola o pistão oco com o corpo da válvula exerce, na sua extremidade de alta pressão, uma pressão de 5 a 60 MPa
30 (cerca de 100 a 600 bar) sobre o fluido, a quantidade medida de solução de substância ativa. São preferidos volumes de 10 a 50 microlitros, volumes de 10 a 20 microlitros são mais preferidos, enquanto que um volume de 15 mi-

crolitros por atuação é particularmente preferido.

O corpo de válvula é de preferência montado na extremidade do pistão vazio que faceia o corpo do bocal.

O bocal no corpo do bocal é preferencialmente microestruturado, ou seja, produzido por microengenharia. Os corpos de bocais microestruturados são descritos por exemplo em WO 94/07607; referência é por este meio feita ao conteúdo deste relatório, especialmente à Figura 1 e a descrição associada. O corpo do bocal consiste por exemplo em duas folhas de vidro e/ou silício seguramente fixadas, pelo menos uma das quais tem um ou mais canais microestruturados que conectam a extremidade do bocal de entrada à extremidade do bocal de saída. Na extremidade do bocal de saída existe pelo menos uma abertura redonda ou não-redonda de 2 a 10 microns de profundidade e de 5 a 15 microns de largura, sendo a profundidade preferencialmente de 4,5 a 6,5 microns e sendo o comprimento de 7 a 9 microns.

Se houver uma multiplicidade de aberturas no bocal, preferencialmente duas, as direções da pulverização dos bocais no corpo dos bocais podem correr paralelas umas às outras ou podem ser inclinadas relativas umas as outras na direção da abertura do bocal. No caso de um corpo de bocal tendo pelo menos duas aberturas no bocal na extremidade de saída, as direções da pulverização podem ser inclinadas relativas umas às outras em um ângulo de 20 graus a 160 graus, preferencialmente em um ângulo de 60 a 150 graus, e na máxima preferência de 80 a 100°. As aberturas do bocal são preferencialmente dispostas em um espaçamento de 10 a 200 microns, mais preferencialmente em um espaçamento de 10 a 100 microns, mais preferencialmente ainda de 30 a 70 microns. Um espaçamento de 50 microns é o da máxima preferência. As direções de pulverização encontram-se portanto na região das aberturas do bocal.

Conforme já mencionado, a preparação farmacêutica líquida atinge o corpo do bocal em uma pressão de entrada de até 600 bar, preferencialmente de 200 a 300 bar e é atomizada através das aberturas do bocal na forma de um aerossol inalável. Os tamanhos de partículas preferidos do aerossol são de até 20 microns, preferencialmente de 3 à 10 microns.

O mecanismo da presilha de travamento contém uma mola, preferencialmente uma mola de compressão helicoidal cilíndrica como um depósito de energia mecânica. A mola atua no flange de diminuição de força como um membro de mola, cujo movimento é determinado pela posição de

5 um membro de travamento. O movimento do flange de diminuição de força é precisamente limitado por um batente superior e um batente inferior. A mola é preferencialmente tensionada via uma engrenagem de incremento, como por exemplo, uma engrenagem deslizante helicoidal, através de um torque externo que é gerado quando a parte do corpo superior é girada em relação

10 ao corpo da mola na parte do corpo inferior. Neste caso, a parte do corpo superior e o flange de diminuição de força contem uma engrenagem com ranhuras de uma única ou de múltiplas velocidades.

O membro de travamento com as superfícies de travamento por engajamento é disposta em uma configuração anular em torno do flange. Ele

15 consiste por exemplo em um anel de plástico ou de metal que é inerentemente elasticamente deformável na direção radial. O anel é disposto em um plano perpendicular ao eixo do atomizador. Após o travamento da mola, as superfícies de travamento do membro de travamento deslizam na direção do caminho do flange de diminuição de força e impede que a mola seja libera-

20 da. O membro de travamento é atuado por meio de um botão. O botão de atuação é conectado ou acoplado ao membro de travamento. A fim de atuar o mecanismo da presilha de travamento o botão de atuação é movido paralelo ao plano anular, preferencialmente para dentro do atomizador, e o anel deformável é desse modo deformado no plano anular. Detalhes de construção e do mecanismo de presilha de travamento estão descritos em WO

25 97/20590.

A parte do corpo mais baixa é empurrada axialmente sobre o corpo de mola e cobre a marcação, o impulso para o eixo e o recipiente de estocagem para o fluido.

30 Quando o atomizador é operado, a parte mais alta do corpo é girada em relação à parte mais baixa, a parte mais baixa levando o corpo de mola com ele. A mola por enquanto, é comprimida e induzida por meios da

engrenagem de deslizamento helicoidal e o mecanismo de grampo engata automaticamente. O ângulo de rotação é preferencialmente um número total de frações de 360 graus, por exemplo, 180 graus. No mesmo tempo que a mola é tensionada, o componente de diminuição de força na parte mais alta
5 do corpo é movida ao longo de uma quantidade dada, o pistão oco é puxado de volta para dentro do cilindro no corpo da bomba, como resultado de algum dos fluidos do recipiente de estocagem ser succionado para câmara de alta pressão na frente do bocal.

Se desejado, uma pluralidade de recipiente de estocagem substituível contendo o fluido para ser atomizado pode ser inserido no atomizador, um após o outro, e depois usados. O recipiente de estocagem contém a
10 preparação aerossol aquosa de acordo com a invenção.

O processo atomizante é iniciado pressionando suavemente o botão ativante. O mecanismo de grampo abre então, o caminho para o componente de diminuição de força. A mola induzida empurra o pistão para dentro do cilindro no corpo da bomba. O fluido emerge do bocal do atomizador
15 na forma de um pulverizador (spray).

Detalhes adicionais da construção são descritos nos pedidos PCT WO 97/12683 e WO 97/20590, para que referência é feita por isso.

Os componentes de atomizador (nebulizador) são feitos de um material adequado para suas funções. O corpo do atomizador e - se na função permitir - outras partes, bem como, são feitas preferencialmente de plástico, por exemplo por modelagem por injeção. Para aplicações médicas,
20 são usados materiais fisiologicamente aceitáveis.

As Figuras 1 a/b, que são idênticas às Figuras 6 a/b de WO 97/12687, mostra o nebulizador Respimat® com o qual as preparações de aerossóis de acordo com a invenção podem ser vantajosamente inaladas.
25

A Figura 1 mostra uma seção longitudinal através do atomizador com a mola sob tensão, a Figura 1b mostra uma seção longitudinal através
30 do atomizador com a mola solta.

A parte do corpo superior (51) contém o corpo da bomba (52) sobre cuja extremidade é montado o sustentador (53) do bocal atomizador.

No sustentador está o corpo do bocal (54) e um filtro (55). O pistão oco (57) fixado no flange de diminuição de força (56) do mecanismo de presilha de travamento projeta-se parcialmente para dentro do cilindro do corpo da bomba. Nesta extremidade o pistão oco carrega o corpo da válvula (58). O
5 pistão oco é vedado selado pela gaxeta (59). Dentro da parte do corpo superior encontra-se o batente (60) sobre o qual o flange de diminuição de força repousa quando a mola está relaxada. Localizado no flange de diminuição de força está o batente (61) no qual o flange de diminuição de força repousa quando a mola encontra-se sob tensão. Após o tensionamento da mola, o
10 membro de travamento (62) desliza entre o batente (61) e um suporte (63) na parte do corpo superior. O botão de atuação (64) é conectado ao membro de travamento. A parte do corpo superior termina na peça da boca (65) e é fechada pela tampa protetora removível (66).

O corpo da mola (67) com a mola de compressão (68) é rotati-
15 vamente montado sobre a parte do corpo superior por meio de alças de encaixe por estalo (69) e mancais rotativos. A parte do corpo inferior (70) é impelida sobre o corpo da mola. Dentro do corpo da mola encontra-se o recipiente de estocagem renovável (71) para o fluido (72) que deve ser atomizado. O recipiente de estocagem é fechado pelo tampão (73), através do qual o
20 pistão oco projeta-se para dentro do recipiente de estocagem e mergulha a sua extremidade dentro do fluido (suprimento de solução de substância ativa).

A haste (74) para o contador mecânico é montada na parte externa do corpo da mola. O pinhão de acionamento (75) é localizado na ex-
25 tremidade da haste voltada para a parte do corpo superior. Sobre a haste encontra-se o deslizador (76).

O nebulizador descrito acima é adequado para nebulizar as preparações de aerossol de acordo com a invenção para formar um aerossol adequado para inalação.

30 Se a formulação de acordo com a invenção for nebulizada usando-se o método descrito acima (Respimat®), a massa expelida, em pelo menos 97%, preferencialmente em pelo menos 98% de todas as atuações

do inalador (borrifadas), deve corresponder a uma quantidade definida com uma faixa de tolerância de não mais do que 25%, preferencialmente de 20% desta quantidade. Preferencialmente, entre 5 e 30 mg, mais preferencialmente entre 5 e 20 mg da formulação são administradas como uma massa definida por borrifada.

Contudo, a formulação de acordo com a invenção pode também ser nebulizada usando-se outros inaladores além dos descritos acima, como por exemplo os inaladores por corrente de jato.

Exemplos

10 I. Exemplo de síntese do monoidrato de brometo de tiotrópio

15 15,0 g de brometo de tiotrópio são adicionados à 25,7 Kg de água em um vaso de reação adequado. A mistura é aquecida a 80-90°C e agitada a temperatura constante até que seja formada uma solução clara. Carvão ativado (0,8 Kg), umedecido com água, é suspenso em 4,4 Kg de água, esta mistura é adicionada à solução contando brometo de tiotrópio e enxaguada com 4,3 Kg de água. A mistura assim obtida é agitada por pelo menos 15 minutos a 80-90°C e a seguir filtrada através de um filtro aquecido para o interior de um aparelho que foi preaquecido a uma temperatura externa de 70°C. O filtro é enxaguado com 8,6 Kg de água. O conteúdo do aparelho é resfriado a uma temperatura de 20-25°C em uma taxa de 3-5°C a cada 20 minutos. O aparelho é resfriado mais ainda a 10-15°C usando-se água fria e a cristalização é completada com agitação por pelo menos outra hora. Os cristais são isolados usando-se um secador de filtro de sucção, a pasta fluida de cristais isolada é lavada com 9 l de água fria (10-15°C) e acetona fria (10-15°C). Os cristais obtidos são secos a 25°C por 2 horas em uma corrente de nitrogênio. Rendimento: 13,4 Kg de monoidrato de brometo de tiotrópio (86% do teórico).

II. Exemplos de formulações

100 g de preparação farmacêutica contêm:

Exemplo	Quantidade de brometo de tiotrópio, baseada em tiotrópio:	Quantidade de monoidrato de brometo de tiotrópio baseado em tiotrópio:	Quantidade de cloreto de benzalcônio	Quantidade de edetato de sódio	pH, ajustado com HCl (1 N)
1	0,099 g	---	10 mg	25 mg	3,0
2	0,006 g	---	10 mg	25 mg	3,0
3	0,099 g	---	10 mg	10 mg	3,0
4	0,006 g	---	10 mg	10 mg	3,0
5	---	0,099 g	10 mg	25 mg	3,0
6	---	0,006 g	10 mg	25 mg	3,0
7	---	0,099 g	10 mg	10 mg	3,0
8	---	0,006 g	10 mg	10 mg	3,0

O restante é água.

REIVINDICAÇÕES

1. Preparação farmacêutica, isenta de gás propulsor, para aplicação por inalação, caracterizada pelo fato de que compreende

- brometo de tiotrópio como substância ativa, em uma concentração baseada em tiotrópio de entre 0,0005 e 5% em peso,
- água por si própria ou uma mistura água/etanol como solvente para a substância ativa;
- ácido para obter um valor de pH entre 2,0 e 3,1;
- um conservante farmacologicamente aceitável;
- 10 • ácido editínico ou um sal de ácido editínico em uma quantidade de 10 a 25 mg/100 mL;
- opcionalmente um agente complexante farmacologicamente aceitável e/ou um estabilizante e/ou co-solvente farmacologicamente aceitável e/ou outros auxiliares e aditivos farmacologicamente aceitáveis em adição
- 15 ao conservante.

2. Preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a substância ativa é o monoidrato de brometo de tiotrópio.

20 3. Preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o solvente é apenas água.

4. Preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o solvente é uma mistura água-etanol com preferencialmente até 70% em volume de etanol, mais preferencialmente até 60% em volume de etanol e na máxima preferência até 30% em volume de

25 etanol.

5. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que não contém um agente complexante.

6. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que não contém um estabilizante.

30

7. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que o sal do ácido edítinico está presente em uma quantidade de 10 a 25 mg/100ml.

5 8. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 e 7, caracterizada pelo fato de que o sal do ácido editínico é o edetato de sódio.

9. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que o pH situa-se entre 2,5 e 3,1, preferencialmente entre 2,7 e 3,1 e na máxima preferência entre 2,7 e 3,0.

10 10. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que a concentração baseada em tiotrópio situa-se entre 0,001 e 3% em peso, 0,0005 e 0,5% em peso, preferencialmente de 0,0005 à 0,25% em peso, e de modo particularmente preferido de 0,001 e 0,1% em peso.

15 11. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de que a preparação contém cloreto de benzalcônio como conservante.

12. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizada pelo fato de que são usados auxiliares e aditivos farmacologicamente aceitáveis em adição ao conservante.

20 13. Preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que a preparação contém um antioxidante como auxiliar.

25 14. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizada pelo fato de que não são usados co-solventes e/ou auxiliares e aditivos farmacologicamente aceitáveis à parte do conservante.

15. Uso de uma preparação farmacêutica, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizada pelo fato de ser para produção de um medicamento para o tratamento de asma e/ou DPOC.

30 16. Processo para preparação de uma preparação farmacêutica, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que se mistura os componentes individuais.

RESUMO

Patente de Invenção: **"PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA, SUA APLICAÇÃO FARMACÊUTICA, BEM COMO PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DA MESMA".**

- 5 A presente invenção refere-se a uma formulação inalável de brometo de tiotrópio ou monoidrato de brometo de tiotrópio livre de propelentes dissolvida em água ou em uma mistura de água e etanol e aos aerossóis inaláveis livres de propelentes resultantes da mesma.