(11) Número de Publicação: **PT 1670432 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 9/00 (2014.01) ***A61K 9/10*** (2014.01)
A61K 9/12 (2014.01) ***A61K 31/165*** (2014.01)
A61K 31/56 (2014.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2004.10.08**

(30) Prioridade(s): **2003.10.09 GB 0323684**

(43) Data de publicação do pedido: **2006.06.21**

(45) Data e BPI da concessão: **2014.03.19**
117/2014

(73) Titular(es):
JAGOTEC AG
EPTINGERSTRASSE 61 4132 MUTTENZ CH

(72) Inventor(es):
RUDI MUELLER-WALZ DE

(74) Mandatário:
JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO
R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÕES DE AEROSSÓIS COMPREENDENDO FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATO, UM PROPULSOR, ETANOL E EVENTUALMENTE UM ESTERÓIDE, EM QUE O FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATO POSSUI UM TEOR EM ÁGUA DE 4,8-4,28% EM PESO**

(57) Resumo:
FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA DE AEROSSÓIS COMPREENDENDO FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATO EM SUSPENSÃO, E UM ESTERÓIDE EM SUSPENSÃO, E UM PROPULSOR, ETANOL, E OPCIONALMENTE UM AGENTE TENSIOACTIVO, EM QUE O FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATO POSSUI UM TEOR DE ÁGUA DE CERCA DE 4,8 A 4,28% EM PESO.

Descrição

"Formulações de aerossóis compreendendo fumarato de formoterol dihidrato, um propulsor, etanol e eventualmente um esteróide, em que o fumarato de formoterol dihidrato possui um teor em água de 4,8-4,28% em peso"

A presente invenção diz respeito a formulações de aerossóis compreendendo fumarato de formoterol dihidrato em suspensão, cujas formulações são capazes de serem dispensadas a partir de um dispositivo doseador de dose calibrada com uma boa uniformidade das doses administradas e uma fracção elevada de partículas finas. Em particular, a invenção diz respeito a tais formulações compreendendo adicionalmente um esteróide em suspensão. A invenção também diz respeito a um processo para produzir tais formulações.

Formulações em doseador de dose calibrada (IDC) são bem conhecidas do estado da técnica. Consistem tipicamente em suspensões, ou soluções de um princípio activo num propulsor, ou mistura de propulsores, e contêm outros ingredientes opcionais, tais como solventes e agentes tensioactivos e conservantes. As formulações IDC são armazenadas em recipientes pressurizados adequados que estão munidos com uma válvula para permitir que o princípio activo seja dispensado quando desejado. Em comum com todos os produtos farmacêuticos estão sujeitas a revisões regulamentares no que diz respeito à sua segurança e eficácia antes de poderem ser comercializadas para uso nos seres humanos. Contudo, ao contrário dos produtos orais, ou injectáveis que contêm tipicamente uma forma de dosagem única, uma formulação de aerossol para ser utilizada num IDC pode conter doses múltiplas, por ex. dezenas, ou centenas de doses num único recipiente, e cada uma destas tem que ser administrada com uma dose uniforme

administrada, e uma uniformidade de tamanho de partícula fidedigna. Além disso, formulações IDC têm de ser capazes de administrar doses uniformemente mesmo após longos períodos de armazenamento, por ex. 3 a 4 anos, em condições severas de temperatura e humidade de maneira a simular todas as condições de uso pelos doentes.

Fumarato de formoterol dihidrato demonstrou ser um material particularmente recalcitrante para formular. Quando formulado como partículas em suspensão em formulações de aerossóis, as partículas tendem a aglomerar, e a formar sedimentos que não são facilmente dispersáveis. Além disso, as partículas aderem frequentemente à superfície interior do recipiente e das válvulas. Como consequência, tais formulações exibem frequentemente doseamentos irregulares.

A US 6,054,488 diz respeito a formulações que contêm fumarato de formoterol como princípio activo único em formulações de aerossóis em suspensão em IDCs. Esta referência descreve dificuldades na formulação de formoterol, em particular o problema da deposição de partículas em suspensão em recipientes e válvulas o que conduz a uma reprodutibilidade baixa da dose. Frequentemente agentes tensioactivos, ou outros adjuvantes têm de ser adicionados a tais formulações para contrabalançar estes problemas. Contudo, uma vez que a maior parte dos agentes propulsores aceitáveis são maus solventes para estes agentes tensioactivos e outros adjuvantes é necessário utilizar co-solventes polares para ajudar à sua dissolução. Têm sido utilizados vários cosolventes polares, mas o etanol é um cosolvente particularmente útil neste aspecto. Contudo, como afirmado na US6,054,488 formulações contendo um HFA e etanol são extremamente sensíveis à quantidade de etanol utilizada. Em particular, é conhecido que o etanol pode afectar a

densidade dos propulsores que podem por sua vez alterar a capacidade do fármaco para formar suspensão. Isto pode criar complicações se se deseja formular princípios activos adicionais em suspensão, porque um nível adequado de formoterol pode não ser adequado para suspender os outros princípios activos.

A EP1152753(‘753) revela formulações inaláveis contendo uma combinação de formoterol e o esteróide - fluticasona. Contudo, este documento ensina apenas que uma combinação fixa dos princípios activos em todas as formas de formulações inaláveis por via oral, ou nasal seria desejável, desde formulações de nebulizadores, formulações de pós até a formulações de aerossóis contendo os princípios activos em suspensão, ou solução. Não se faz menção às dificuldades da formulação de fumarato de formoterol e consequentemente não existem ensinamentos técnicos de como se deverá formular este fármaco em combinação com um esteróide numa formulação IDC na forma de uma suspensão de aerossóis para produzir um produto que é capaz de ser administrado com uma dose uniforme administrada e uma elevada fracção de partículas finas. ‘753 Afirma que pode ser utilizado etanol em quantidades até 30% em peso. Contudo, no que diz respeito aos ensinamentos da US6,054,488 a divulgação desta gama não disponibiliza nenhuns ensinamentos técnicos de níveis trabalháveis de etanol. De facto dos 216 exemplos fornecidos, apenas um exemplo refere-se a uma formulação IDC e utiliza 2,5% em peso de etanol.

É notório que apesar da divulgação da EP1152753, e apesar das vantagens claramente articuladas no estado da técnica de uma combinação fixa na forma de pó seco, ou aerossol, e apesar do facto dos médicos terem efectuado a coprescrição destes princípios activos durante vários anos antes da data de prioridade deste documento, actualmente a

requerente não tem conhecimento de quaisquer formulações de IDC que contenham fumarato de formoterol dihidrato em combinação com propionato de fluticasona.

Existe a necessidade de disponibilizar meios de estabilizar formulações em suspensão contendo fumarato de formoterol dihidrato, particularmente tais formulações que contêm adicionalmente um esteróide em suspensão.

A requerente desenvolveu agora meios alternativos de estabilizar formulações de suspensões de aerossóis que contêm fumarato de formoterol dihidrato, de modo que seja possível obter formulações de aerossóis altamente estáveis contendo este princípio activo, mesmo em combinação com um esteróide em suspensão, sem a necessidade de ajustar os níveis de etanol fora daqueles eficazes na estabilização de uma suspensão de formoterol como princípio activo único. Isto é conseguido efectuando um passo de secagem ao fumarato de formoterol dihidrato apresentando-o numa forma com um teor em água particularmente baixo, antes de o misturar conjuntamente com outros ingredientes para formar a formulação.

Neste contexto, a invenção disponibiliza num primeiro aspecto uma formulação farmacêutica de aerossol para ser utilizada num doseador de dose calibrada (IDC) compreendendo fumarato de formoterol dihidrato em suspensão, um propulsor e etanol, em que o fumarato de formoterol dihidrato é fornecido na forma de partículas em suspensão possuindo um teor de água de cerca de 4,8 a 4,28%, mais particularmente 4,50 a 4,28% em peso.

A presente invenção representa uma simplificação considerável na formulação de fumarato de formoterol dihidrato e permite a sua combinação em suspensão com vários esteróides. A requerente mostrou que tais formulações podem fornecer os princípios activos com uma

boa uniformidade de doses administradas e uma elevada fracção de partículas finas.

A invenção fornece num segundo aspecto uma formulação farmacêutica de aerossol para ser utilizada num doseador de dose calibrada (IDC) compreendendo fumarato de formoterol dihidrato em suspensão, e um esteróide em suspensão, um agente propulsor e etanol, em que o fumarato de formoterol dihidrato é fornecido na forma de partículas em suspensão possuindo um teor de água de cerca de 4,8% a 4,28%, mais particularmente de 4,50% a 4,28% em peso.

As formulações de acordo com a presente invenção podem ser vertidas para recipientes para formar suspensões altamente estáveis para serem utilizadas em dispositivos IDC. As formulações exibem substancialmente nenhum crescimento de partículas, ou alteração na morfologia das partículas em suspensão. Também não existe nenhum problema, ou substancialmente nenhum problema de deposição das partículas em suspensão à superfície dos recipientes, ou das válvulas, e assim as formulações podem ser descarregadas de um dispositivo IDC com uma elevada uniformidade da dose.

As formulações da presente invenção cumprem as exigências dos compêndios no que diz respeito à uniformidade da dose administrada como são apresentadas por exemplo nas farmacopeias dos Estado Unidos da América e Europeia. Por exemplo, as formulações da presente invenção cumprem com as exigências apresentadas na USP26-NF21 capítulo <601> “Delivered Dose Uniformity”. De facto, as formulações parecem ser tão estáveis que podem até cumprir exigências mais severas de uniformidade das doses administradas apresentadas nas actuais versões preliminares das orientações da FDA, publicadas pelo CDER em Outubro de 1998.

Neste contexto, a invenção disponibiliza num terceiro aspecto uma formulação farmacêutica de uma suspensão de aerossóis para ser utilizada num doseador de dose calibrada (IDC) compreendendo fumarato de formoterol dihidrato em suspensão e eventualmente um esteróide em suspensão, um propulsor e etanol, em que o fumarato de formoterol dihidrato é disponibilizado como partículas em suspensão possuindo um teor em água de cerca de 4,8 a 4,28%, mais particularmente de 4,50 a 4,28% em peso, e em que a formulação é capaz de ser fornecida a partir de um IDC para disponibilizar uma administração de doses de fumarato de formoterol dihidrato que possui uma variância não superior a +/-25%, da dose média administrada, quando a formulação é armazenada a 25 graus centígrados e 60% de humidade relativa (hr), mais particularmente 40 graus centígrados e 75% hr até 6 meses, por ex. 1,3 e 6 meses.

Ainda, a dose administrada das formulações contém uma elevada fracção de partículas finas, i.e. partículas que são capazes de penetrar no pulmão profundo, por ex. que têm um diâmetro inferior a 5,8, mais preferencialmente inferior a cerca de 4,7 mícron.

Neste contexto, num quarto aspecto, a invenção disponibiliza uma suspensão farmacêutica de aerossóis para ser utilizada num doseador de dose calibrada (IDC) compreendendo fumarato de formoterol dihidrato em suspensão, e eventualmente um esteróide em suspensão, um propulsor e etanol, em que o fumarato de formoterol dihidrato possui um teor de água de cerca de 4,8 a 4,28%, mais particularmente 4,50 a 4,28%, em que a formulação é capaz de ser dispensada a partir de um IDC para fornecer uma dose administrada de fumarato de formoterol dihidrato com uma fracção de partículas finas de cerca de 30 a 70%.

Quando um esteróide se encontra presente numa formulação de acordo com a invenção, a requerente constatou

que a dose administrada de esteróide também cumpre com as exigências dos compêndios, e a versão preliminar das orientações da FDA referida acima.

Assim, a invenção disponibiliza num quinto aspecto uma formulação farmacêutica de aerossóis em suspensão para ser utilizada num doseador de dose calibrada (IDC) compreendendo formoterol dihidrato em suspensão, e um esteróide em suspensão, um propulsor e etanol, em que o fumarato de formoterol dihidrato é disponibilizado na forma de partículas possuindo um teor de água de cerca de 4,8 a 4,28%, mais particularmente de 4,50 a 4,28% em peso, suspenso num agente propulsor e etanol, e em que a formulação é capaz de ser dispensada a partir de um IDC para fornecer uma dose administrada do esteróide que possui uma variância não superior a +/-25%, da dose média administrada, quando a formulação é armazenada a 25 graus centígrados e a 60% hr, mais particularmente a 40 graus centígrados e 75% hr até 6 meses, por ex. 1,3 e 6 meses.

Num sexto aspecto da invenção é fornecida uma formulação farmacêutica de aerossóis em suspensão para ser utilizada num doseador de dose calibrada (IDC) compreendendo fumarato de formoterol dihidrato em suspensão, e um esteróide em suspensão, um propulsor e etanol, em que o fumarato de formoterol dihidrato possui um teor de água de cerca de 4,8 a 4,28%, mais particularmente de 4,50 a 4,28% em peso, em que a formulação é capaz de ser dispensada a partir de um IDC para fornecer uma dose administrada do esteróide que possui uma fracção de partículas finas de cerca de 30 a 70%.

As formulações da presente invenção podem ser efectuadas através de um processo que forma um sétimo aspecto da invenção e compreende um passo de secagem do fumarato de formoterol dihidrato até a um teor de água de cerca de 4,8 a 4,28%, mais particularmente de 4,50 a 4,28%

em peso, antes de se misturar os princípios activos com um propulsor e etanol num recipiente de acordo com as técnicas geralmente conhecidas no estado da técnica.

A matéria prima fumarato de formoterol dihidrato contém tipicamente uma determinada quantidade de água para além da água de cristalização. Tipicamente a matéria prima é utilizada directamente em formulações. Contudo, a requerente constatou que submetendo a matéria prima a um passo de secagem que é desenhado para eliminar toda, ou substancialmente toda a água residual, mas não a água de cristalização podem ser conseguidas formulações com uma estabilidade muito elevada. A requerente verificou que a secagem até uma quantidade de água de cerca de 4,8 a 4,28%, mais particularmente 4,5 a 4,28% possibilitou a preparação de formulações em suspensão com boa estabilidade. O passo de secagem é efectuado em condições de pressão e temperatura para se conseguir o teor desejado de água num determinado tempo que é tanto prático como económico. O perito no estado da técnica vai considerar que o conceito inventivo reside na constatação de que o material deverá ser sujeito a um passo de secagem para se conseguir o nível preferido de secagem referido acima, e não os meios, ou condições em que a secagem é conseguida. Neste contexto, consistente com a consideração económica, e a necessidade de secar num período de tempo razoavelmente prático e consistente com a exigência de conservar a integridade da água de cristalização do princípio activo, virtualmente quaisquer condições de temperatura e pressão podem ser utilizadas.

Contudo, preferencialmente o material pode ser seco a uma temperatura entre 10 e 70°C. Preferencialmente o material também pode ser seco a uma pressão de 10 a 400 mbar.

O teor da água é medido de acordo com o método de Karl Fischer. O método de Karl Fischer é um instrumento analítico conhecido para a medição, especificamente do teor de água de uma amostra. É um método de titulação que envolve a reacção entre a água contida numa amostra e um reagente de Karl Fischer que é uma mistura de dióxido de enxofre, iodo, piridina e metanol. O reagente preferido é o compósito 1, ou 5 de Hydranal, em que 1 é o preferido. O reagente reage com a água em suspensão e dissolvida.

Além disso, uma vez que a amostra se encontra dissolvida, este método também mede a água de cristalização de uma amostra.

A dose administrada de uma formulação é a quantidade de princípio activo para se conseguir um efeito terapêutico ou profiláctico que é emitido a partir de um dispositivo IDC por actuação. Dependendo da natureza da substância a ser emitida, e da natureza da válvula, a dose administrada pode ser a quantidade de princípio activo emitida, através de uma actuação simples do IDC, ou pode ser a quantidade emitida a partir de duas, ou mais actuações. Não é uma medida da quantidade total de material (princípios activos e excipientes) que é emitida por actuação. Isto é muitas vezes referido como o peso de uma actuação.

Enquanto são tomadas todas as precauções para manter as formulações secas, devido à humidade residual dos excipientes e entrada de humidade que pode ocorrer nas condições de armazenamento e utilização, as formulações da presente invenção podem conter pequenas quantidades de humidade. Preferencialmente as formulações da presente invenção contêm níveis de humidade de 50 ppm a 800 ppm, mais particularmente 100 a 600 ppm.

A dose administrada pode não só variar entre diferentes formulações de um lote; pode também variar numa determinada formulação, quando essa formulação contém uma

pluralidade, por ex. de 10 ou mesmo 100 ou mais doses de princípio activo. Neste contexto, a variância da dose administrada é medida tipicamente para uma formulação num determinado recipiente tirando medidas no início, meio e fim da vida dessa formulação. Desta forma é obtida uma medida da variabilidade das doses durante o uso. Além disso, os lotes das formulações podem ser testados para se obter uma imagem da variabilidade entre lotes de uma formulação após determinados períodos de armazenamento. A variância das formulações de acordo com a presente invenção é discutida a seguir nos Exemplos. Variância em ambos os casos tem de cair dentro dos limites colocados pelas autoridades regulamentares se um produto tiver de obter uma autorização de introdução no mercado. Como referido acima, as formulações da presente invenção caem dentro de todas as exigências dos compêndios para a variância da dose administrada e pode ainda cumprir com exigências mais severas referidas na versão preliminar da orientação para a indústria da FDA publicada em Outubro de 1998.

A fracção do princípio activo contido na dose administrada total que possui um diâmetro aerodinâmico suficientemente pequeno para atingir o pulmão profundo por inalação é muitas vezes referido como fracção de partículas finas (ou FPF) da dose administrada, e a quantidade absoluta de partículas finas emitidas é frequentemente referida como fracção de partículas finas (ou FPF) da dose administrada, e a quantidade absoluta de partículas finas emitidas é referida frequentemente como dose de partículas finas (ou DPF). Quando aqui referido, as formulações da presente invenção são capazes de ser administradas com uma boa uniformidade de dose administrada e uma FPF elevada, ambas em relação ao fumarato de formoterol dihidrato, e ao esteróide.

A dose administrada e a sua variância ode ser medida utilizando o Equipamento de Amostragem de Doses Únicas (DUSA -abreviatura da expressão anglo-saxónica "Dosage Unit Sampling Apparatus"). A FPF pode ser medida utilizando um impactor de cascata de Andersen (ICA). A metodologia de medição e o equipamento para esse fim são bem conhecidos do estado da técnica, e são descritos na Farmacopeia dos Estados Unidos Capítulo <601>, ou na monografia das substâncias inaláveis da Farmacopeia Europeia, ambos os documentos são aqui incorporados por referência. A USP afirma que o equipamento 1 deverá ser utilizado para a medição da FPF. A USP também afirma que a uniformidade das doses administradas deveria ser medida com DUSA, ou um seu equivalente. Contudo, a dose administrada e a uniformidade da dose administrada são medidas preferencialmente utilizando o chamado método do funil. O método do funil é descrito em Drug Delivery to the Lungs, VIII p.116 a 119, que é aqui incorporado por referência. Em resumo, o método do funil consiste em descarregar uma formulação a partir de um IDC para um dispositivo de funil que consiste basicamente num funil de Buchner padrão. A dose descarregada é capturada no sinterizado de vidro do funil, e pode ser recolhida por lavagem, e a dose é determinada utilizando uma análise por HPLC. O método do funil dá resultados comparáveis ao equipamento padrão da USP, e é geralmente considerado ser um equivalente do dispositivo DUSA.

O fumarato de formoterol dihidrato é um agonista do B-2-adrenoreceptor de acção prolongada. É bem conhecido da literatura e é o princípio activo no produto disponível comercialmente -Foracil (marca registada). O perito no estado da técnica estará completamente ciente das suas propriedades e utilizações, e não é necessária discuti-lo mais aqui.

As formulações da presente invenção podem conter de 0,001 a 0,1%, mais particularmente 0,003 a 0,05%, ainda mais particularmente 0,005 a 0,02% em peso de fumarato de formoterol dihidrato.

O fumarato de formoterol dihidrato é um material muito potente. A dose tipicamente terapêutica, ou profiláctica deste material a ser emitido a partir de um dispositivo IDC vai depender do doente, e do tipo e severidade da condição a ser tratada. A dose pode variar entre 3 a 15 microgramas, mais particularmente de 6 a 12 microgramas, por ex. 10 microgramas. Numa forma acabada, a formulação vai ser embalada, e vai ser acompanhada por rotulação. A dose apresentada na embalagem e/ou rótulo de uma forma acabada é referida frequentemente como a dose declarada no rótulo.

Para assegurar uma qualidade entre lotes e reprodutibilidade, a dose média da formulação emitida de um IDC, não deveria variar consideravelmente em relação à dose declarada no rótulo. Neste aspecto, dada a boa estabilidade d formulação da presente invenção, a dose média administrada do fumarato de formoterol dihidrato não cai fora da gama de +/-15% em relação à dose declarada no rótulo.

Os esteróides para serem utilizados na presente invenção incluem os materiais seleccionados a partir do grupo que consiste em budesonido, ciclesonide, mometasona, fluticasona, beclometasona, flunisolide, ioteprednol, triamcinolona, amilorido, rofleponide, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável ou derivado destes princípios activos, tais como furoato de mometasona, propionato de fluticasona, dipropionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, acetonido de triamcinolona ou acetato de flunisolido, quando opticamente activos estes materiais podem ser utilizados na forma do seu isómero activo, ou na forma de uma mistura de isómeros.

Um esteróide particularmente preferido para ser utilizado na presente invenção é fluticasona propionato.

Uma dose administrada adequada terapêutica ou profiláctica para os esteróides vai depender do esteróide seleccionado, do doente e do tipo e da severidade da condição a ser tratada. Pode variar numa gama de cerca de 10 a 2000, mais particularmente de 100 a 1600 microgramas de dose diária.

Tomando fluticasona como exemplo, este material é tipicamente administrado em 50, 125 e 250 microgramas por actuação (duas actuações por dose). A dose diária recomendada é de 1000 microgramas por dia.

No que diz respeito ao esteróide, a dose média administrada das formulações da presente invenção não cai fora da gama de +/- 15% em relação à dose declarada no rótulo do esteróide.

Numa concretização preferida da presente invenção, uma formulação de acordo com o aqui definido acima contém adicionalmente uma cromona seleccionada a partir do grupo constituído por um sal farmaceuticamente aceitável de ácido cromoglicínico, por ex. cromoglicato dissódico e/ou nedocromil. Ambos estes materiais são substâncias farmaceuticamente activas, e assim o seu uso na presente invenção encontra-se limitado a níveis sub-terapêuticos ou sub-profilácticos, por ex. de cerca de 5 a 250 microgramas por pulverização de um inalador IDC. Podem ser utilizados materiais para conseguir a protecção das formulações contra a humidade. A utilização destes materiais para proteger princípios activos sensíveis é reportado na US6,475,467.

Preferencialmente, as formulações da presente invenção contêm de 0,001 a 1%, mais particularmente 0,005 a 0,2%, ainda mais particularmente 0,01 a 0,1% em peso de cromona, por ex. cromoglicato dissódico.

Agentes propulsores adequados para serem utilizados em formulações de aerossóis de acordo com a invenção podem ser quaisquer dos propulsores líquidos por compressão que podem ser utilizados habitualmente nos aerossóis doseáveis, por exemplo hidrocarbonetos fluoroclorados, tais como tricloromonofluorometano (F11), diclorodifluorometano (F12), monoclorotrifluorometano (F13), dicloromonofluorometano (F21), monoclorodifluorometano (F22), monocloromonofluorometano (F31), 1,1,2-tricloro-1,2,2-trifluoroetano (F113), 1,2-dicloro-1,1,2,2-tetrafluoroetano (F114), 1-cloro-1,1,2,2,2-pentafluoroetano (F115), 2,2-dicloro-1,1,1-trifluoroetano (F123), 1,2-dicloro-1,1,2-trifluoroetano (F123a), 2-cloro-1,1,1,2tetrafluoroetano (F124), 2-cloro-1,1,2,2tetrafluoroetano (F124a), 1,2-dicloro-1,1-difluoroetano (F132b), 1-cloro-1,2,2-trifluoroetano (F133), 2-cloro-1,1,1-trifluoroetano (F133a), 1,1-dicloro-1-fluoroetano (F141b) e 1-cloro-1,1-difluoroetano (F142b), alcanos tais como propano, butano e isobutano, alcanos fluorados tais como octafluoropropano (F218) e em particular hidrofluoroalcanos, tais como difluorometano (HFA 32), pentafluorometano (HFA 125), 1,1,2,2-tetrafluoroetano (HFA 134), 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a), 1,1,2-trifluoroetano (HFA 143), 1,1,1-trifluoroetano (HFA 143a), difluoroetano (HFA 152a), 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227).

hidrofluoroalcanos tais como difluorometano (HFA 32), pentafluororetano (HFA 125), 1,1,2,2-tetrafluoroetano (HFA 134), 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a), 1,1,2-trifluoroetano (HFA 143), 1,1,1-trifluoroetano (HFA 143a),

difluoroetano (HFA 152a), 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227) e semelhantes.

Agentes propulsores preferidos são hidrofluoroalcanos de fórmula geral:

$C_xH_yF_z$ (I)

em que x é o número 1, 2, ou 3, y e z são cada um número inteiro ≥ 1 e y+z=2x+2.

Aqueles hidrofluoroalcanos de fórmula I em que x é o número 2 ou 3 são particularmente adequados.

Formulações de aerossóis particularmente preferidas são aquelas que contêm HFA 134 ou HFA 227 ou misturas destes dois agentes propulsores. HFA 134a e HFA 227 possuem uma pressão de vapor de cerca de 6 bar e cerca de 4,2 bar respectivamente a 20°C. Ambos os agentes propulsores diferem no que diz respeito à sua densidade (cerca de 1,2 g/ml para HFA 134 a e cerca de 1,4 mg/ml para HFA 227) que é importante desde que seja possível, através de uma escolha adequada do agente propulsor, ou mistura de agentes propulsores ajustar melhor a sua densidade à densidade das substâncias em suspensão e para manter assim estas últimas melhor em suspensão. Se desejado, a densidade do agente propulsor pode ser ainda reduzida por adição de co-solventes ou outros agentes propulsores, tal como etanol, éter dietílico, propano, n-butano ou isobutano.

As formulações de acordo com a invenção podem conter preferencialmente um ou vários hidrofluoroalcanos de fórmula I, particularmente preferido 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) e/ou 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227), e a sua proporção na formulação total pode ser preferencialmente pelo menos cerca de 50% em peso e particularmente preferido pelo menos

cerca de 80% em peso. Como regra é vantajoso utilizar estes propulsores numa quantidade de 90% em peso ou mais.

O etanol é utilizado na presente invenção na forma anidra. É preferido utilizar etanol numa concentração tão baixa, quanto possível. Em particular, é preferido utilizá-lo em quantidades inferiores a 2,5% em peso até cerca de 1% em peso, por ex. 1 a 1,5% em peso, mais particularmente de 1 a cerca de 1,45% em peso.

Numa concretização particular da invenção, quando se utiliza fluticasona propionato em combinação com fumarato de formoterol dihidrato é preferível utilizar etanol numa quantidade de 1,5%, ou menos, por ex. 1 a 1,5% em peso.

As formulações de aerossóis de acordo com a invenção podem conter nenhum, ou substancialmente nenhum agente tensioactivo, i.e. conter menos do que aproximadamente 0,0001% em peso de agentes tensioactivos. Isto é em particular o caso, quando se utiliza uma cromona de acordo com o descrito acima. Se desejado, contudo, as formulações podem conter agentes tensioactivos utilizados convencionalmente em formulações de aerossóis, tais como ácido oleico, lecitina, trioleato de sorbitano, cloreto de cetilpiridínio, cloreto de benzalcónio, monolaurato de sorbitano polióxido de etileno (20), monoestearato de sorbitano polióxido de etileno (20), monooleato de sorbitano polióxido de etileno (20), copolímeros de bloco de polióxido de propileno/polióxido de etileno, copolímeros de bloco de polióxido de propileno/polióxido de etileno/etilenodiamina, óleo de castor etóxilado e semelhantes, em que a proporção de agentes tensioactivos quando presentes pode ser preferencialmente de cerca de 0,0001 a 1% em peso, em particular cerca de 0,001 a 0,1% em peso, com base na formulação total.

Outros adjuvantes opcionais podem ser utilizados em formulações de acordo com a presente invenção. Por exemplo,

quando desejado eles podem conter substâncias tampão ou estabilizantes, tais como ácido cítrico, ácido ascórbico, EDTA de sódio, vitamina E, N-acetilcisteína e semelhantes. Em geral, tais substâncias, quando presentes podem ser utilizadas em quantidades não superiores a aproximadamente 1% em peso, por exemplo numa quantidade de aproximadamente 0,0001 a 1% em peso, com base na formulação total.

Formulações de acordo com a presente invenção são preparadas, através de um processo que compreende um primeiro passo de secagem da matéria prima de fumarato de formoterol dihidrato até um teor em água de acordo com o acima descrito. Se for para ser utilizada cromona na formulação, preferencialmente esta substância é também sujeita a um passo de secagem semelhante. Após secagem, estes componentes podem ser pesados e misturados com um esteróide num frasco de aerossol.

Uma válvula pode ser montada no frasco, e uma pré-mistura de agente propulsor e etanol pode ser introduzida através da válvula sob pressão. A mistura completa pode ser então colocada num banho de ultra-sons para formar uma suspensão de fumarato de formoterol dihidrato, e opcionalmente o esteróide.

Os frascos podem ser cheios com formulação suficiente para disponibilizar uma pluralidade de dosagens. Formulações típicas podem conter 50 a 150 doses, mais particularmente de 100 a 150 doses. As formulações são tipicamente cheias com um excesso de doses para evitar uma situação em que o doente poderia nas condições adequadas de utilização actuar o seu IDC e constatar que não existem mais doses para ser administradas.

Os frascos ou recipientes utilizados para conter as formulações de acordo com a invenção podem ser construídos em plástico, metal, ou vidro. É uma característica da estabilidade das formulações em suspensão de formoterol da

invenção que exibam nenhuma, ou substancialmente nenhuma tendência para se depositarem à superfície dos recipientes para dentro dos quais são vertidas. Isto dá ao formulador a flexibilidade para escolher entre quaisquer alternativas comercialmente disponíveis que podem ser vantajosas de um ponto de vista económico. É frequentemente o caso de formulações de aerossóis em suspensão em que recipientes especiais têm que ser utilizados para evitar problemas de estabilidade, por exemplo, aqueles revestidos internamente com materiais de revestimento especiais de baixa energia superficial, ver por exemplo US6,596,260.

As válvulas utilizadas com os frascos podem ser quaisquer das válvulas doseadoras padrão disponíveis no estado da técnica. Tipicamente, podem ser utilizadas válvulas doseadoras de 20 a 150 microlitros. Frequentemente a dose administrada de uma ou várias substâncias activas não pode ser conseguida com uma actuação única de um IDC. É preferível que no que diz respeito aos princípios activos que se encontram contidos na formulação, e considerando a dose declarada no rótulo pode-se escolher uma válvula que seja capaz de dosear a dose apenas com uma ou duas actuações, ou pulverizações.

As formulações da presente invenção encontram utilização como preparações medicinais de aerossóis para o tratamento de estados de doença dos pulmões, por exemplo asma, por ex. asmas induzidas pelo exercício, asmas brônquicas induzidas moderadas ou graves, asma induzida pelo frio, COPD e sarcoidose, doença intersticial dos pulmões.

Numa concretização da presente invenção são disponibilizadas formulações contendo uma pluralidade de doses de fumarato de formoterol dihidrato, contendo cada dose 3 a 15 microgramas, e uma pluralidade de doses de fluticasona contendo cada dose 250 a 1000 microgramas. As

ditas formulações são adequadas para o tratamento de quaisquer uma das condições anteriormente mencionadas.

Condições preferidas para o segundo e aspectos subsequentes da invenção são como para o primeiro aspecto *mutatis mutandis*.

Seguem-se agora uma série de exemplos que servem para ilustrar a invenção.

Exemplo 1

A formulação seguinte foi preparada (FF designa fumarato de formoterol dihidrato; FP representa propionato de fluticasona; e DSCG representa cromoglicato dissódico).

	% em peso
FF	0,009
FP	0,179
Etanol abs.	1,429
HFA 227	98,350
DSCG	0,034

Fumarato de formoterol dihidrato é seco de 20 a 40°C e a um máximo a 100 mbar de pressão reduzida de ar.

DSCG é seco a 80°C e a um máximo de 100 mbar até a um teor de água de menos do que 4%.

Os materiais secos são depositados conjuntamente com propionato de fluticasona num recipiente de enchimento e o vaso é evacuado para um valor inferior a 100 mbar de pressão de ar.

Etanol absoluto (anidro) e HFA 227 de grau farmacêutico são previamente misturados num outro recipiente. O recipiente de mistura é então ligado a um recipiente de enchimento e a mistura é alimentada para o

recipiente. O recipiente cheio resultante é homogeneizado durante 30 minutos a 300 rpm.

Um recipiente de alumínio plano de 14 mm (Presspart Manufacturing, Blackburn, Inglaterra) é montado à volta de uma microválvula de 50 microlitros (Valois Pharm SA, França).

Uma alíquota a partir do vaso de enchimento é vertido sob pressão para o vaso de alumínio numa quantidade suficiente para uma medicação de um mês. Recipientes de alumínio são preparados desta maneira, o seu peso é verificado e deixados em repouso durante um período de equilíbrio, antes de serem testados.

Exemplo 2

(Determinação da distribuição de tamanhos de partículas e da Fracção de Partículas Finas)

As formulações utilizadas são aquelas preparadas de acordo com o Exemplo 1 acima.

A distribuição aerodinâmica do tamanho das partículas é determinada utilizando um impactor à escala de Andersen (ACI) equipado com uma entrada de indução universal (de acordo com o apresentado na USP) a 28,3L/minuto.
20 actuações (equivalentes a 10 doses) de uma formulação obtida de acordo com o Exemplo 1 são descarregados para o ACI. Fracções da dose são depositadas em diferentes fases do ACI de acordo com o tamanho de partícula da fracção. Cada fracção é lavada em cada fase e analisada utilizando HPLC.

A análise de HPLC mostrou que a fracção de partículas finas da dose administrada ao aparelho de ACI é superior a 50% tanto para o fumarato de formoterol dihidrato como para o propionato de fluticasona.

Exemplo 3

As formulações do Exemplo 1 são testadas, quanto à uniformidade da dose administrada de acordo com o método seguinte.

Os recipientes contendo as formulações são armazenados a 40°C e 75% de hr durante 6 meses.

Após um período de armazenamento adequado os dispositivos IDC contendo as formulações do Exemplo 1 estão ligados com o aparelho do funil aqui descrito acima.

3 doses (6 actuações) são descarregadas para o aparelho no início da vida do recipiente; 4 doses (8 actuações) são descarregadas na vida média para o recipiente; e 3 doses (6 actuações) são descarregadas no final da vida do recipiente. As doses intermédias/actuações são descarregadas para o lixo. A dose administrada é recolhida lavando o sinterizado de vidro e a dose é analisada por HPLC.

A análise mostra que após o período de armazenamento, a variância da dose administrada não excedem +/- 25% da dose média administrada, +/- 20% da dose média administrada.

Exemplo 4

As formulações do Exemplo 1 são testadas, quanto à uniformidade da dose administrada de acordo com o método seguinte.

Os recipientes contendo as formulações são armazenados a 40°C e 75% de rh durante 1,3 e 6 meses.

Após um período de armazenamento adequado, os dispositivos IDC contendo as formulações do Exemplo 1 são

ligados a um aparelho de funil de acordo com o aqui descrito acima.

Para cada recipiente, 1 dose (2 actuações) é descarregada para o aparelho de funil. Isto é repetido para 10 contentores. Após lavagem do aparelho do funil e análise por HPLC, os resultados mostram que nenhuma dose administrada varia mais do que +/- 25% da dose média administrada, e mais particularmente +/- 20% da dose média administrada.

Lisboa, 9 de Junho de 2014.

Reivindicações

1. Formulação farmacêutica de aerossóis para uso num inalador de dose calibrada (IDC) compreendendo fumarato de formoterol dihidrato em suspensão, um propulsor e etanol em que o fumarato de formoterol dihidrato apresenta um teor em água de cerca de 4,8 a 4,28% em peso.

2. Formulação farmacêutica de aerossóis de acordo com a reivindicação 1 compreendendo fumarato de formoterol dihidrato em suspensão, um esteróide em suspensão, um propulsor e etanol, em que o fumarato de formoterol dihidrato apresenta um teor em água de cerca de 4,8 a 4,28% em peso.

3. Suspensão farmacêutica de aerossóis de acordo com a reivindicação 1, ou a reivindicação 2, compreendendo fumarato de formoterol dihidrato em suspensão, um esteróide em suspensão, um propulsor e etanol, em que o fumarato de formoterol dihidrato apresenta um teor em água de cerca de 4,8 a 4,28% em peso, em que a formulação é capaz de ser administrada a partir de um IDC para fornecer uma dose administrada de fumarato de formoterol dihidrato que apresenta uma variância que não ultrapassa ±25% da dosagem administrada média, quando a formulação é armazenada a 40°C e a uma humidade relativa de 75% durante 6 meses.

4. Formulação farmacêutica de aerossóis em suspensão de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, compreendendo fumarato de formoterol dihidrato em suspensão, um esteróide em suspensão, um propulsor e etanol, em que o fumarato de formoterol dihidrato apresenta um teor em água de cerca de 4,8 a 4,28% em peso, em que a formulação é capaz de ser administrada a partir de um IDC

para fornecer uma dose administrada de fumarato de formoterol dihidrato que apresenta uma fracção de partículas finas de 30 a 70%.

5. Formulação farmacêutica de aerossóis em suspensão de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, compreendendo fumarato de formoterol dihidrato em suspensão, um esteróide em suspensão, um propulsor e etanol, em que o fumarato de formoterol dihidrato apresenta um teor em água de cerca de 4,8 a 4,28% em peso e é administrada na forma de partículas em suspensão no propulsor e no solvente, e em que a formulação é capaz de ser administrada a partir de um IDC para fornecer uma dose administrada de esteroide que apresenta uma variância que não ultrapassa ±25% da dosagem administrada média, quando a formulação é armazenada a 40°C e a uma humidade relativa de 75% durante 6 meses.

6. Formulação farmacêutica de aerossóis em suspensão de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, compreendendo fumarato de formoterol dihidrato em suspensão, um esteróide em suspensão, um propulsor e etanol, em que o fumarato de formoterol dihidrato apresenta um teor em água de cerca de 4,8 a 4,28% em peso e em que a formulação é capaz de ser dispensada a partir de um IDC para fornecer uma dose administrada de esteroide contendo uma fracção de partículas finas de 30 a 70%.

7. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 6, em que o esteróide é escolhido dentro do grupo constituído por budesonido, ciclesonide, mometasona, fluticasona, beclometasona, flunisolide, loteprednol, triamcinolona, amilorido, rofleponide, e um seu sal farmaceuticamente aceitável, ou derivado destes princípios

activos, escolhidos entre furoato de mometasona, propionato de fluticasona, dipropionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, acetonido de triamcinolona e acetato de flunisolido.

8. Formulação de acordo com a reivindicação 7, em que o esteróide é o propionato de fluticasona.

9. Formulação de acordo com a reivindicação 8, em que o propionato de fluticasona se encontra numa quantidade de 0,05 a 2% em peso da formulação.

10. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores em que o fumarato de formoterol dihidrato encontra-se presente numa quantidade de 0,001 a 0,1% em peso da formulação.

11. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores contendo uma cromona escolhida no grupo constituído por um sal farmaceuticamente aceitável de ácido comoglicínico, nedocromil e suas misturas.

12. Formulação de acordo com a reivindicação 11, em que a cromona se encontra presente na formulação numa quantidade de 0,001 a 1%.

13. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o propulsor é escolhido no grupo constituído por hidrocarbonetos fluoroclorados, tais como tricloromonofluorometano (F11), diclorodifluorometano (F12), monoclorotrifluorometano (F13), dicloromonofluorometano (F21), mnoclorodifluorometano (F22), monocloromonofluorometano (F31), 1,1,2-tricloro-1,2,2-trifluoroetano (F113), 1,2-

dicloro-1,1,2,2-tetrafluoroetano (F114), 1-cloro-1,1,2,2,2-pentafluoroetano (F115), 2,2-dicloro-1,1,1-trifluoroetano (F123), 1,2-dicloro-1,1,2-trifluoroetano (F123a), 2-cloro-1,1,1,2-tetrafluoroetano (F124), 2-cloro-1,1-2,2-tetrafluoroetano (F124a), 1,2-dicloro-1,1-difluoroetano (F132b), 1-cloro-1,2,2-trifluoroetano (F133), 2-cloro-1,1,1-trifluoroetano (F133a), 1,1-dicloro-1-fluoroetano (F141b) e 1-cloro-1,1-difluoroetano (F142b), alcanos tais como propano, butano e isobutano, alcanos fluorados tais como octafluoropropano (F218) e em particular hidrofluoroalcanos tais como difluorometano (HFA 32), pentafluoroetano (HFA 125), 1,1,2,2-tetrafluoroetano (HFA 134), 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a), 1,1,2-trifluoroetano (HFA 143), 1,1,1-trifluoroetano (HFA 143a), difluoroetano (HFA 152a), e 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227).

14. Formulação de acordo com a reivindicação 13, em que o propulsor é um hidrofluoroalcano de fórmula geral:

$$C_xH_yF_z \quad (I)$$

em que x é o número 1, 2, ou 3, y e z são cada um número inteiro ≥ 1 e $y+z=2x+2$.

15. Formulação de acordo com a reivindicação 13, ou a reivindicação 14, em que o propulsor é HFA 134a, HFA 227 ou uma sua mistura.

16. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o propulsor é utilizado numa quantidade superior a 90% em peso.

17. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o etanol se encontra presente numa quantidade inferior a 2,5% em peso.

18. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, compreendendo um agente tensioactivo escolhido no grupo constituído por ácido oleico, lecitina, trioleato de sorbitano, cloreto de cetilpiridínio, cloreto de benzalcónio, monolaurato de sorbitano polióxido de etileno (20), monoestearato de sorbitano polióxido de etileno (20), monooleato de sorbitano polióxido de etileno (20), copolímeros de bloco de polióxido de propileno/polióxido de etileno, copolímeros de bloco de polióxido de propileno/polióxido de etileno/etilenodiamina, óleo de castor etóxilado.

19. Formulação de acordo com a reivindicação 18, em que o agente tensioactivo se encontra presente numa quantidade de 0,0001 a 1% em peso.

20. Formulação farmacêutica de aerossóis de acordo com a reivindicação 1, em que o teor de humidade da formulação encontra-se na gama de 50 ppm a 800 ppm.

21. Frasco contendo uma formulação de acordo com o definido em qualquer das reivindicações anteriores.

22. Frasco de acordo com a reivindicação 21, sob a forma de um recipiente de alumínio não revestido.

23. Frasco de acordo com a reivindicação 21 ou 22 para ser colocado num inalador de dose calibrada e capaz de administrar uma dose de fumarato de formoterol dihidratado de cerca de 3 a 15 microgramas.

24. Frasco de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 23, adaptado para ser colocado num inalador de dose calibrada e capaz de administrar uma dose de esteróide de cerca de 10 a 1000 microgramas por actuação.

25. Frasco de acordo com a reivindicação 24, adaptado para ser colocado num inalador de dose calibrada e capaz de administrar uma dose de propionato de fluticasona de cerca de 50 a 500 microgramas por actuação.

26. Embalagem compreendendo um frasco, tal como definido na reivindicação 21, ou na reivindicação 22, contendo uma formulação, tal como a definida em qualquer uma das reivindicações anteriores e um rótulo indicando a quantidade declarada da dose, em que a dose média administrada dos princípios activos não ultrapassa ± 15% da dose declarada no rótulo.

27. Inalador de dose calibrada contendo um frasco, tal como definido em qualquer uma das reivindicações 21 a 25.

28. Processo para produzir uma formulação farmacêutica de aerossóis, ou um frasco, tal como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 25, compreendendo a etapa de secagem do fumarato de formoterol dihidratado até a um teor de água de 4,8 a 4,28%.

Lisboa, 9 de Junho de 2014.

Resumo

"Formulações de aerossóis compreendendo fumarato de formoterol dihidrato, um propulsor, etanol e eventualmente um esteróide, em que o fumarato de formoterol dihidrato possui um teor em água de 4,8-4,28% em peso"

Formulação farmacêutica de aerossóis compreendendo fumarato de formoterol dihidrato em suspensão, e um esteróide em suspensão, e um propulsor, etanol, e opcionalmente um agente tensioactivo, em que o fumarato de formoterol dihidrato possui um teor de água de cerca de 4,8 a 4,28% em peso.