

(11) Número de Publicação: **PT 1440686 E**

(51) Classificação Internacional:

**A61K 9/00** (2006.01) **A61K 9/12** (2006.01)  
**A61K 31/135** (2006.01) **A61K 31/56** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)

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

(22) Data de pedido: **1992.12.04**

(30) Prioridade(s): **1991.12.12 GB 9126378**  
**1991.12.12 GB 9126405**  
**1992.02.06 GB 9202522**

(43) Data de publicação do pedido: **2004.07.28**

(45) Data e BPI da concessão: **2007.09.19**  
**146/2007**

(73) Titular(es):

**GLAXO GROUP LIMITED**  
**GLAXO WELLCOME HOUSE BERKELEY**  
**AVENUE GREENFORD MIDDLESEX UB6 0NN**  
**GB**

(72) Inventor(es):

**DAVID ANDREW WYATT** **GB**  
**RACHEL ANN MARRIOT** **GB**  
**ANTHONY JAMES TAYLOR** **GB**

(74) Mandatário:

**PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA**  
**RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA** **PT**

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES PARA AEROSOL**

(57) Resumo:

## **RESUMO**

### **"COMPOSIÇÕES PARA AEROSOL"**

Esta invenção refere-se a formulações para aerossol de utilização para a administração de medicamentos por inalação, em particular uma formulação farmacêutica para aerossol que comprehende um medicamento em partículas seleccionado do grupo que consiste em salmeterol, salbutamol, propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona e os seus sais e solvatos fisiologicamente aceitáveis e um propelsores fluorocarboneto ou clorofluorocarboneto contendo hidrogénio, formulação essa que está substancialmente isenta de tensoactivo.

É também descrito um método para tratamento de doenças respiratórias que comprehende a administração por inalação de uma quantidade eficaz de uma formulação farmacêutica em aerossol conforme definida.

## **DESCRIÇÃO**

### **"COMPOSIÇÕES PARA AEROSOL"**

Esta invenção refere-se a formulações para aerossol para utilização na administração de medicamentos por inalação.

A utilização de aerossóis para administrar medicamentos é conhecida há várias décadas. Esses aerossóis geralmente compreendem o medicamento, um ou mais propulsores clorofluorocarbonetos e um tensoactivo ou um solvente, tal como o etanol. Os propulsores de aerossóis mais comuns utilizados para medicamentos têm sido o propulsor 11 ( $CCl_3F$ ) e/ou o propulsor 114 ( $CF_2ClCF_2Cl$ ) com o propulsor 12 ( $CCl_2F_2$ ). No entanto, crê-se agora que estes propulsores provocam a degradação do ozono da estratosfera e há, assim, uma necessidade de proporcionar formulações para aerossol para medicamentos que utilizem os chamados propulsores "amigos do ozono".

Uma classe de propulsores que se acredita terem efeitos mínimos na depleção do ozono em comparação com clorofluorocarbonetos convencionais, compreendem fluorocarbonetos e clorofluorocarbonetos contendo hidrogénio, e estão descritas várias formulações para aerossóis medicinais que utilizam esses sistemas de propulsores, por exemplo, nos documentos EP 0372777, WO91/04011, WO91/11173, WO91/11495 e WO91/14422. Estes pedidos estão todos relacionados com a preparação de aerossóis pressurizados para a administração de medicamentos e procuram superar os problemas associados à utilização da nova classe de propulsores, em particular os problemas de estabilidade associados às formulações

farmacêuticas preparadas. Todos os pedidos propõem a adição de um ou mais adjuvantes, tais como álcoois, alcanos, éter dimetílico, tensoactivos (incluindo tensoactivos fluorados e não fluorados, ácidos carboxílicos, polietoxilatos, etc.) e até mesmo propulsores clorofluorocarbonetos convencionais em pequenas quantidades, com o fim de minimizar os potenciais danos ao ozono.

Assim, por exemplo o documento EP 0372777 requer a utilização de 1,1,1,2-tetrafluoroetano em combinação com um co-solvente que tem uma polaridade maior do que o 1,1,1,2-tetrafluoroetano (e. g., um álcool ou um alcano inferior) e também com um tensoactivo, com a finalidade de alcançar uma formulação estável de um pó para medicamento. É feito notar, em particular na página 3, linha 7 da descrição que "se verificou que a utilização de propulsor 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) e fármaco como uma mistura binária, ou em combinação com um tensoactivo convencional tal como trioleato de sorbitano, não proporciona formulações que tenham propriedades adequadas para utilização com inaladores pressurizados". Os tensoactivos são geralmente reconhecidos pelos especialistas na matéria como sendo componentes essenciais de formulações para aerossol, necessários não só para reduzir a agregação do medicamento mas também para lubrificar a válvula empregue, assegurando assim uma reprodutibilidade consistente da actuação da válvula e exactidão da dose libertada. Enquanto os documentos W091/11173, W091/11495 e W091/14422 estão relacionados com formulações compreendendo uma mistura de fármaco e tensoactivo, o documento W091/04011 descreve formulações para aerossóis medicinais em que os medicamentos específicos são pré-revestidos com tensoactivo previamente à dispersão em 1,1,1,2-tetrafluoroetano.

O documento WO-A-9007333 descreve uma formulação para aerossol pressurizado compreendendo fentanil ou um seu derivado fisiologicamente aceitável disperso ou dissolvido num propelso de aerossol.

O documento WO-A-9111173 descreve uma composição de aerossol pressurizada compreendendo um propelso hidrofluorocarboneto liquefeito não contendo substancialmente solvente hidrofluorocarboneto, tendo nele disperso um medicamento e um tensoactivo fluorado.

Verificou-se agora, surpreendentemente, que em contraposição com estes ensinamentos, é de facto possível obter dispersões satisfatórias de certos medicamentos em propulsores fluorocarbonetos ou clorofluorocarbonetos contendo hidrogénio, tal como o 1,1,1,2-tetrafluoroetano, sem se recorrer à utilização de qualquer tensoactivo ou co-solvente na composição, ou a necessidade de pré-tratar o medicamento previamente à dispersão no propulsor.

É proporcionada assim, num aspecto da invenção, uma formulação farmacêutica para aerossol para utilização na administração de medicamentos por inalação, caracterizada por consistir essencialmente em xinafoato de salmeterol em partículas como medicamento e 1,1,1,2-tetrafluoroetano como propelso, e por a formulação estar isenta de tensoactivo, em que o referido medicamento está presente numa quantidade de 0,01% a 1% p/p em relação ao peso total da formulação.

É também proporcionada uma formulação farmacêutica para aerossol para utilização na administração de medicamentos por inalação caracterizada por consistir em xinafoato de salmeterol em partículas como medicamento e 1,1,1,2-tetrafluoroetano como

propulsor, em que o referido medicamento está presente numa quantidade de 0,01% a 1% p/p em relação ao peso total da formulação.

O tamanho das partículas do medicamento em partículas (e. g., micronizado) deve ser de modo a permitir a inalação de substancialmente todo o medicamento para os pulmões, depois da administração da formulação para aerossol e será, assim, inferior a 100 micrometros, desejavelmente inferior a 20 micrometros e, de um modo preferido na gama de 1-10 micrometros, e. g., 1-5 micrometros.

O propulsor para utilização na invenção é 1,1,1,2-tetrafluoroetano ( $CF_3CH_2F$ ) que tem uma pressão de vapor suficiente para o tornar eficaz como um propulsor.

É desejável que as formulações da invenção não contenham componentes que possam provocar a degradação do ozono da estratosfera. Em particular, é desejável que as formulações estejam substancialmente isentas de clorofluorocarbonetos, tais como  $CCl_3F$ ,  $CCl_2F_2$  e  $CF_3CCl_3$ .

São preferidas as formulações que estão substancialmente isentas de adjuvantes voláteis, tal como um hidrocarboneto saturado, por exemplo propano, n-butano, isobutano, pentano e isopentano ou um éter dialquílico, por exemplo, éter dimetílico.

As formulações da invenção podem ser preparadas por dispersão do medicamento no propulsor seleccionado, num recipiente apropriado, e. g., com a ajuda de sonicação. O processo é levado a cabo desejavelmente em condições anidras, para obviar quaisquer efeitos adversos da humidade na estabilidade da suspensão.

As formulações de acordo com a invenção formam suspensões fracamente floculadas em repouso mas, surpreendentemente, verificou-se que estas suspensões são redispersas facilmente, por meio de agitação moderada, para proporcionar suspensões com excelentes características de libertação, adequadas para utilização em inaladores pressurizados, até mesmo após armazenagem prolongada. A minimização e, de um modo preferido, o evitar da utilização de excipientes de formulação e. g., tensoactivos, co-solventes, etc., nas formulações para aerossol de acordo com a invenção é, também, vantajoso uma vez que as formulações podem ficar substancialmente isentas de sabor e cheiro, e ser menos irritantes e menos tóxicas do que as formulações convencionais.

A estabilidade química e física e a aceitabilidade farmacêutica das formulações para aerossol de acordo com a invenção podem ser determinadas por técnicas bem conhecidas pelos especialistas na matéria. Assim, por exemplo, a estabilidade química dos componentes pode ser determinada por ensaio por HPLC, por exemplo, após armazenagem prolongada do produto. Os dados da estabilidade física podem ser obtidos através de outras técnicas analíticas convencionais, tais como, por exemplo, por testes de vazamento, por ensaio de libertação da válvula (média de pesos de carga por actuação), por ensaio de reprodutibilidade da dose (substância activa por actuação) e análise da distribuição por pulverização.

A distribuição dos tamanhos das partículas das formulações para aerossol de acordo com a invenção é particularmente impressionante e pode ser medida por técnicas convencionais, por exemplo, por incidência em cascata ou pelo processo analítico "Twin Impinger". Tal como aqui utilizado, a referência ao ensaio "Twin Impinger" significa "Determinação da deposição da dose

emitida em inalações pressurizadas utilizando o mecanismo A", tal como definido na "British Pharmacopaeia" 1988, páginas A204-207, Apêndice XVII C. Essas técnicas permitem que seja calculada a "fracção respirável" das formulações para aerosol. Tal como aqui utilizada a referência à "fracção respirável" significa a quantidade de ingrediente activo recolhido na câmara inferior de colisão por actuação, expressa como uma percentagem da quantidade total do ingrediente activo libertado por actuação, utilizando o método de colisão dupla descrito anteriormente. Verificou-se que as formulações de acordo com a invenção tinham uma fracção respirável de 20% ou mais em peso do medicamento, de um modo preferido 25 a 70%, por exemplo 30 a 60%.

As formulações para utilização na invenção podem ser carregadas em recipientes adequados para libertação de formulações farmacêuticas para aerosol. Esses recipientes compreendem, geralmente, um vaso capaz de resistir à pressão do vapor do propelente utilizado, tal como um frasco de plástico ou de vidro revestido com plástico, ou de um modo preferido, um recipiente de metal, por exemplo um recipiente de alumínio que pode ser opcionalmente anodizado, revestido com laca e/ou revestido com plástico, recipiente esse que é fechado com uma válvula doseadora. As válvulas doseadoras são concebidas para libertar uma quantidade calibrada da formulação por actuação e incorporam uma vedação para prevenir o vazamento do propelente através da válvula. A vedação pode compreender qualquer material elástomérico adequado, tais como, por exemplo, polietileno de baixa densidade, borracha de clorobutilo, borrachas pretas ou brancas de butadieno-acrilonitrilo, borracha de butilo e neopreno. As válvulas adequadas estão disponíveis comercialmente em fabricantes bem conhecidos na indústria de aerosóis, por exemplo, Valois, França (e. g., DF10, DF30, DF60), Bespak plc,

UK (e. g., BK300, BK356) e 3M-Neotechnic Ltd., UK (e. g., Spraymiser™).

Os métodos de preparação e a maquinaria industriais convencionais, bem conhecidos pelos especialistas na arte do fabrico de aerossóis farmacêuticos, podem ser utilizados para a preparação em larga escala de lotes da produção comercial de recipientes carregados. Assim, por exemplo, num método de preparação a granel, uma válvula doseadora é cravada numa lata de alumínio, para formar um recipiente vazio. O medicamento em partículas é adicionado a um recipiente de carga e o propulsor liquefeito é carregado sob pressão através do vaso de carga para o vaso de preparação. A suspensão de fármaco é misturada antes da recirculação numa máquina de enchimento e uma alíquota da suspensão do fármaco é, então, carregada no recipiente pela válvula doseadora. De uma forma típica, em lotes preparados para utilização farmacêutica, é conferido o peso de cada recipiente carregado, codificado com um número de lote e embalado numa bandeja para armazenagem antes dos ensaios de libertação.

Cada recipiente carregado é convenientemente adaptado a um dispositivo de canalização adequado, previamente à utilização, para formar um inalador doseador para administração do medicamento nos pulmões ou na cavidade nasal do doente. Os dispositivos de canalização adequados compreendem, por exemplo, uma válvula actuadora e uma passagem cilíndrica ou cónica, através da qual o medicamento pode ser libertado do recipiente carregado através da válvula doseadora para o nariz ou a boca de um doente, por exemplo, um actuador bucal. Os inaladores doseadores são projectados para libertar uma unidade de dosagem fixa de medicamento por actuação ou descarga, por exemplo no intervalo de 10 a 5000 microgramas de medicamento por cada descarga.

A administração de medicamento pode estar indicada para o tratamento de sintomas agudos ou crónicos, brandos, moderados ou graves, ou para tratamento profiláctico. Será entendido que a dose exacta administrada irá depender da idade e estado do doente, do medicamento em partículas específico utilizado e da frequência de administração e ficará, em última instância, à decisão do médico assistente. Quando são utilizadas associações de medicamentos, a dose de cada componente da associação será, em geral, a utilizada para cada componente quando utilizado por si só. De uma forma típica, a administração pode ser uma ou mais vezes, por exemplo, desde 1 a 8 vezes por dia, administrando por exemplo 1, 2, 3 ou 4 descargas de cada vez.

As doses diárias adequadas podem estar, por exemplo, no intervalo de 50 a 200 microgramas de salmeterol, dependendo da gravidade da doença.

Assim, por exemplo, cada actuação da válvula pode libertar 25 microgramas de salmeterol. De uma forma típica, cada recipiente carregado para utilização num inalador de dose calibrada contém 100, 160 ou 240 doses calibradas ou descargas de medicamento.

Os recipientes cheios e os inaladores de dose calibrada aqui descritos constituem aspectos adicionais da presente invenção.

Ainda outro aspecto da presente invenção compreende um método de tratamento de doenças respiratórias, tais como, por exemplo, asma, que compreende a administração por inalação de uma quantidade eficaz de uma formulação tal como aqui descrita.

Os Exemplos seguintes, não limitativos, servem para ilustrar a invenção.

Exemplo 1

Pesou-se xinafoato de salmeterol micronizado (24 mg) num frasco de vidro revestido de plástico, limpo e seco e adicionou-se 1,1,1,2-tetrafluoroetano (18,2 g) de um recipiente isotérmico. O frasco foi rapidamente selado com uma férula de alumínio. O aerossol resultante continha 0,132% p/p de xinafoato de salmeterol.

Exemplo 2

Adicionou-se xinafoato de salmeterol micronizado (38,82 mg) e 1,1,1,2-tetrafluoroetano (36,36 kg) a um reactor de pressão e misturou-se com um misturador de alto cisalhamento durante 20 minutos. Procedeu-se ao enchimento de aliquotas (18,2 g) da suspensão em latas de alumínio fechadas com uma válvula doseadora, enchendo sob pressão através da válvula utilizando equipamento de enchimento convencional. Os inaladores resultantes continham 9,57 mg de xinafoato de salmeterol e administravam 25 microgramas de salmeterol (39,9 mg do sal) por actuação.

Lisboa, 7 de Dezembro de 2007

## **REIVINDICAÇÕES**

1. Formulação farmacêutica para aerossol para utilização na administração de medicamentos por inalação caracterizada por consistir essencialmente em xinafoato de salmeterol em partículas como medicamento e 1,1,1,2-tetrafluoroetano como propulsor, e por a formulação estar isenta de tensoactivo, em que o referido medicamento está presente numa quantidade de 0,01% a 1% em peso em relação ao peso total da formulação.
2. Formulação farmacêutica para aerossol para utilização na administração de medicamentos por inalação caracterizada por consistir em xinafoato de salmeterol em partículas como medicamento e 1,1,1,2-tetrafluoroetano como propulsor, em que o referido medicamento está presente numa quantidade de 0,01% a 1% em peso em relação ao peso total da formulação.
3. Formulação farmacêutica para aerossol como reivindicado na reivindicação 2, em que o xinafoato de salmeterol está presente na formulação numa concentração de 0,132% p/p.
4. Formulação farmacêutica para aerossol de acordo com a reivindicação 2 em que o xinafoato de salmeterol está presente na formulação numa quantidade de 38,28 g por 36,36 kg de 1,1,1,2-tetrafluoroetano.
5. Formulação farmacêutica para aerossol de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 em que a utilização é utilização no tratamento de doenças respiratórias.

6. Formulação farmacêutica para aerossol de acordo com a reivindicação 5 em que a doença respiratória é asma.
7. Utilização de uma formulação farmacêutica para aerossol caracterizada por consistir essencialmente em xinafoato de salmeterol em partículas e 1,1,1,2-tetrafluoroetano, e por a formulação estar isenta de tensoactivo, para o fabrico de um medicamento para administração por inalação no tratamento de asma, em que o xinafoato de salmeterol está presente numa quantidade de 0,01 a 1,0% p/p em relação ao peso total da formulação.
8. Utilização de uma formulação farmacêutica para aerossol caracterizada por consistir em xinafoato de salmeterol em partículas e 1,1,1,2-tetrafluoroetano, para o fabrico de um medicamento para administração por inalação no tratamento de asma, em que o referido xinafoato de salmeterol está presente numa quantidade de 0,01 a 1,0% p/p em relação ao peso total da formulação.
9. Utilização de acordo com a reivindicação 8 em que o xinafoato de salmeterol está presente na formulação numa concentração de 0,132% p/p.
10. Utilização de acordo com a reivindicação 8 em que o xinafoato de salmeterol está presente na formulação numa quantidade de 38,28 g por 36,36 kg de 1,1,1,2-tetrafluoroetano.
11. Recipiente cilíndrico adequado para administração de uma formulação farmacêutica em aerossol que comprehende um recipiente capaz de suportar a pressão de vapor do propelador utilizado, recipiente esse que é fechado com uma

válvula doseadora e contém uma formulação farmacêutica para aerossol de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6.

12. Recipiente cilíndrico de acordo com a reivindicação 11, em que o recipiente é uma lata de alumínio.
13. Processo para a preparação de uma formulação farmacêutica para aerossol de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, cujo processo compreende a dispersão do medicamento no propulsor.
14. Processo para a preparação de um recipiente cilíndrico para aerossol farmacêutico que compreende:
  - (a) Preparação de uma formulação de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4;
  - (b) Enchimento da formulação numa lata de alumínio que é fechada com uma válvula doseadora.
15. Processo de acordo com a reivindicação 14 em que o passo (a) é preparado por dispersão do medicamento no propulsor.
16. Processo de acordo com a reivindicação 14 ou reivindicação 15 em que no passo (b) a válvula doseadora é cravada na lata de alumínio para formar um recipiente cilíndrico vazio e se procede ao enchimento de uma alíquota da formulação no recipiente cilíndrico através da válvula doseadora.
17. Processo de acordo com a reivindicação 14 que compreende:
  - (a) Cravação de uma válvula doseadora numa lata de alumínio para formar um recipiente cilíndrico vazio;

- (b) Adição de medicamento em partículas a um recipiente de carga e enchimento sob pressão do propulsor liquefeito através do recipiente de carga para um recipiente de fabrico para formar uma suspensão de fármaco;
  - (c) Mistura da suspensão de fármaco antes da recirculação para uma máquina de enchimento; e
  - (d) Enchimento de uma alíquota da suspensão de fármaco no recipiente cilíndrico através da válvula doseadora.
18. Recipiente cilíndrico de aerossol farmacêutico cheio obtido pelo processo de acordo com qualquer das reivindicações 14 a 17.
19. Processo para a preparação de um inalador doseador que compreende a adaptação de um recipiente cilíndrico de acordo com a reivindicação 18 e um dispositivo de canalização adequado.
20. Processo de acordo com a reivindicação 19 em que o dispositivo de canalização compreende um accionador de válvula.
21. Inalador doseador obtido pelo processo de acordo com a reivindicação 19 ou a reivindicação 20.
22. Inalador doseador que compreende um recipiente cilíndrico de acordo com qualquer das reivindicações 11 e 12 adaptado a um dispositivo de canalização adequado.

Lisboa, 7 de Dezembro de 2007