

(11) *Número de Publicação:* **PT 756868 E**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
A61K009/00 A

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

(22) *Data de depósito:* 1992.12.04

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

(43) *Data de publicação do pedido:*
1997.02.05

(45) *Data e BPI da concessão:*
2001.05.30

(73) *Titular(es):*

GLAXO GROUP LIMITED
GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY AVENUE GREENFORD,
MIDDLESEX UB6 ONN GB

(72) *Inventor(es):*

RACHEL ANN AKEHURST GB
DAVID ANDREW WYATT GB
ANTHONY JAMES TAYLOR GB

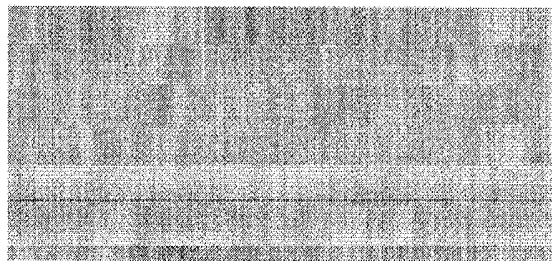
(74) *Mandatário(s):*

PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA
RUA DO PATROCÍNIO, 94 1350 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* COMPOSIÇÕES EM AEROSSÓIS

(57) *Resumo:*

COMPOSIÇÕES EM AEROSSÓIS



DESCRIÇÃO

“COMPOSIÇÕES EM AEROSSÓIS”

A presente invenção diz respeito a formulações em aerossóis utilizáveis para a administração de medicamentos por inalação.

A utilização de aerossóis para administração de medicamentos é conhecida há várias décadas. Tais aerossóis compreendem geralmente um medicamento, um ou vários propulsores clorofluorocarbonados e um agente tensioactivo ou um solvente, tal como o etanol. Os agentes propulsores mais vulgarmente utilizados nos aerossóis para medicamentos têm sido o propulsor 11 (CCl_3F) e/ou o propulsor 114 ($\text{CF}_2\text{ClCF}_2\text{Cl}$) com o propulsor 12 (CCl_2F_2). Admite-se agora que estes agentes propulsores provoquem a degradação do ozono estratosférico e por tal motivo é necessário conceber formulações em aerossóis para medicamentos, em que sejam utilizados os chamados agentes propulsores “inócuos para o ozono”.

Há uma classe de agentes propulsores, para os quais se presume que tenham efeitos mínimos de degradação do ozono, em comparação com os clorofluorocarbonetos convencionais, que é constituída por fluorocarbonetos e clorofluorocarbonetos que contêm hidrogénio, havendo diversas formulações em aerossóis para aplicação em medicina, em que são utilizados tais sistemas propulsores, que se encontram descritas, por exemplo, nos documentos EP 0372777, WO91/04011, WO91/11173, WO91/11495 e WO91/14422. Todos estes pedidos de patentes de invenção dizem respeito à preparação de aerossóis pressurizados para a administração de medicamentos e procuram resolver os problemas associados à utilização da nova classe de propulsores, em particular os problemas de instabilidade associados às formulações farmacêuticas preparadas. Em todos esses pedidos de patentes de invenção se propõe a adição de um ou vários adjuvantes, tais como álcoois, alcanos, éter dimetílico, agentes tensioactivos (incluindo os agentes tensioactivos fluorados e os não fluorados, ácidos carboxílicos, polietoxilatos, etc.) e mesmo também os propulsores clorofluorocarbonados convencionais

em pequenas quantidades, com o intuito de minimizar os potenciais danos na camada de ozono.

Assim, por exemplo, o documento EP 0372777 divulga a utilização de 1,1,1,2-tetrafluoroetano em combinação com um agente co-solvente que tenha uma polaridade superior à do 1,1,1,2-tetrafluoroetano (v.g., um álcool ou um alcano inferior) e também um agente tensioactivo, para se conseguir obter uma formulação estável de um pó medicamentoso. Em particular, na linha 7 da página 3 da memória descritiva é salientado o facto de “ter sido descortinado que a utilização do propulsor 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) e de um fármaco, enquanto mistura binária, em combinação com um agente tensioactivo convencional, tal como o trioleato de sorbitano, não permite obter formulações que tenham propriedades convenientes para utilização com inaladores pressurizados”. Os especialistas na matéria consideram, de um modo geral, que os agentes tensioactivos são componentes essenciais para formulações de aerossóis, necessários não só para reduzir a agregação do medicamento mas também para lubrificar a válvula utilizada, garantindo assim uma reprodutibilidade consistente da actuação da válvula e rigor na exactidão da dose fornecida. Embora os documentos WO91/11173, WO91/11495 e WO91/14422 digam respeito a formulações constituídas por uma mistura de fármaco e agente tensioactivo, o documento WO91/04011 descreve formulações médicas em aerossóis em que os medicamentos, sob a forma de pequenas partículas, são previamente recobertos com um agente tensioactivo antes de serem dispersos em 1,1,1,2-tetrafluoroetano.

O documento WO92/08447 descreve formulações constituídas por um fármaco, cuja superfície é recoberta com um agente tensioactivo, e por um propulsor hidrofluorocarbonado. O documento WO91/11496 descreve a utilização de HFA227 como propulsor alternativo, facultativamente misturado com outro gás propulsor. O documento US3 320 125 descreve formulações farmacêuticas de aerossóis que contêm CFC em que é evitada a utilização de trioleato de sorbitano, graças à utilização do agente propulsor 11 com uma concentração entre 5-50%.

Descortinou-se agora, de forma surpreendente, em contradição com estes preceitos, que é realmente possível obter dispersões

f l A

satisfatórias de determinados medicamentos em agentes propulsores clorofluorocarbonados contendo fluorocarbono ou hidrogénio, tais como 1,1,1,2-tetrafluoroetano, sem o recurso à incorporação de qualquer agente tensioactivo ou co-solvente na composição, ou sem a necessidade de se tratar previamente o medicamento antes da sua dispersão no agente propulsor.

Assim, de acordo com um dos seus aspectos, a invenção proporciona uma formulação farmacêutica em aerossol, utilizável para o tratamento de doenças respiratórias, caracterizada pelo facto de ser constituída essencialmente por pequenas partículas de sulfato de salbutamol, enquanto medicamento, e 1,1,1,2-tetrafluoroetano, enquanto agente propulsor, e pelo facto de a formulação estar isenta de agente tensioactivo, em que o referido medicamento se encontra presente numa quantidade compreendida entre 0,01% e 1% p/p, relativamente ao peso total da formulação. A expressão "isenta de agente tensioactivo" designa formulações que contêm quantidades insignificantes de agente tensioactivo, por exemplo, menos de 0,0001% em peso do medicamento.

A invenção também proporciona uma formulação farmacêutica em aerossol utilizável para o tratamento de doenças respiratórias, caracterizada pelo facto de ser constituída por pequenas partículas de sulfato de salbutamol e 1,1,1,2-tetrafluoroetano, em que o referido sulfato de salbutamol se encontra presente numa quantidade compreendida entre 0,01% e 1% p/p relativamente ao peso total da formulação.

De acordo com outro dos seus aspectos, a presente invenção proporciona a utilização de uma formulação farmacêutica em aerossol, tal como definida antes, para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças respiratórias.

O tamanho das pequenas partículas (v.g., micronizadas) de um medicamento deve ser tal que permita a inalação de praticamente todo o medicamento pelos pulmões, aquando da administração da formulação em aerossol, e deverá ser conseqüentemente inferior a 100µm, desejavelmente inferior a 20µm e de preferência no intervalo entre 1 e 10 µm, v.g., 1-5 µm.

O agente propulsor utilizável na invenção é o 1,1,1,2- tetrafluoroetano cuja pressão de vapor é suficiente para fazer com que seja eficaz como propulsor.

É desejável que as formulações da invenção não contenham nenhuns componentes que possam provocar a degradação do ozono estratosférico. Em particular, é desejável que as formulações sejam praticamente isentas de clorofluorocarbonetos, tais como CCl_3F , CCl_2F_2 e CF_3CCl_3 .

Além disso, são preferíveis as formulações praticamente isentas de adjuvantes voláteis, tais como os hidrocarbonetos saturados, por exemplo, propano, n-butano, isobutano, pentano e isopentano ou um éter dialquílico, por exemplo, o éter dimetílico.

É possível prepara as formulações da invenção dispersando o medicamento no agente propulsor dentro de um recipiente adequado, v.g., com o auxílio de ultra-sons. O processo é levado à prática desejavelmente em condições anidras, para se evitar todos os efeitos adversos da humidade sobre a estabilidade da suspensão.

As formulações de acordo com a invenção formam suspensões fracamente floculadas quando ficam em repouso, mas verificou-se, de forma surpreendente, que é fácil dispersar novamente estas suspensões por meio de uma agitação suave, originando suspensões com excelentes características de administração adequadas para utilização em inaladores pressurizados, mesmo ao fim de um período longo de armazenagem. O facto de não serem utilizados excipientes de formulação, v.g., agentes tensioactivos, co-solventes, etc., nas formulações de aerossóis de acordo com a invenção, também é vantajoso, na medida em que as formulações podem ser praticamente isentas de sabor e odor, menos irritantes e menos tóxicas do que as formulações convencionais.

A estabilidade química e física e a aceitabilidade farmacêutica das formulações em aerossóis, de acordo com a invenção, podem ser determinadas por técnicas bem conhecidas pelos especialistas na matéria. Assim, por exemplo, é possível determinar a estabilidade química dos componentes por meio de um ensaio de CLER, por exemplo, após um período prolongado de armazenagem do produto. Os dados sobre estabilidade física podem ser obtidos a partir de outras técnicas analíticas convencionais, tais como, por exemplo, o teste

de fugas, o ensaio de administração através de válvula (valor médio das quantidades fornecidas por cada actuação), o ensaio de reprodutibilidade das doses (quantidade de ingrediente activo por cada actuação) e a análise de distribuição da aspensão.

A distribuição de tamanho das partículas das formulações em aerossóis, de acordo com a invenção, é particularmente impressionante e pode ser medida por meio de técnicas convencionais, por exemplo, por impacto em cascata ou pelo processo analítico de "colisão dupla". Quando aqui se faz referência ao processo de ensaio de "colisão dupla", isso significa a "determinação da deposição da dose emitida em inalações pressurizadas, utilizando o dispositivo A", tal como definido nas páginas A204-207 do apêndice XVII C da farmacopeia britânica de 1988. Essas técnicas permitem calcular a "fracção respirável" das formulações em aerossóis. A expressão aqui utilizada "fracção respirável" designa a quantidade de ingrediente activo que é recolhido na câmara inferior de impacto, por cada actuação, expressa em percentagem da quantidade total de ingrediente activo fornecido por cada actuação, utilizando o método da colisão dupla referido antes. Concluiu-se que as formulações de acordo com a invenção têm uma fracção respirável igual a 20% ou superior, em peso do medicamento, de preferência entre 25% e 70%, por exemplo, entre 30% e 60%.

As formulações utilizáveis na invenção podem ser introduzidas em reservatórios adequados para a administração de formulações farmacêuticas em aerossóis. Tais reservatórios são constituídos geralmente por um recipiente capaz de suportar a pressão do agente propulsor, por exemplo, uma garrafa de plástico ou de vidro recoberto com plástico, ou de preferência uma lata metálica, por exemplo, uma lata de alumínio que pode ser facultativamente anodizada, recoberta com um verniz e/ou recoberta com plástico, sendo esse recipiente fechado com uma válvula doseadora. As válvulas doseadoras são concebidas para fornecerem uma quantidade calibrada da formulação por cada actuação e dispõem de uma junta de vedação para evitar fugas de agente propulsor através da válvula. A junta de vedação pode ser

feita de qualquer material elastomérico conveniente, por exemplo, polietileno de baixa densidade, clorobutilo, borrachas de butadieno-acrilonitrilo pretas e brancas, borracha de butilo e neopreno. As válvulas adequadas encontram-se comercialmente disponíveis e são fornecidas por fabricantes bem conhecidos na indústria dos aerossóis, por exemplo, são fornecidas por Valois, França (v.g., DF10, DF30, DF60), Bepak plc, Reino Unido (v.g., BK300, BK356) e '3M-Neotechnic Ltd', Reino Unido (v.g., Spraymiser™).

Para a preparação de lotes em grande escala, para a produção comercial de reservatórios carregados, é possível utilizar os métodos e os equipamentos convencionais de fabrico em grande escala, bem conhecidos pelos especialistas na produção de aerossóis farmacêuticos. Assim, por exemplo, de acordo com o método de fabrico em grande escala, crava-se uma válvula doseadora numa lata de alumínio para se obter um reservatório vazio. O medicamento, sob a forma de pequenas partículas, é introduzido numa câmara de carga e o propulsor liquefeito é introduzido à pressão, através da câmara de carga, para dentro de uma câmara de fabrico. A suspensão de fármaco é misturada antes de ser enviada por um circuito por onde recircula para uma máquina de encher e introduz-se então no reservatório, através da válvula doseadora, uma aliquota da suspensão de fármaco. De forma típica, nos lotes preparados para fins farmacêuticos, verifica-se o peso de cada reservatório cheio, aplica-se-lhe um código com o número do lote e acondiciona-se num tabuleiro para armazenagem, antes dos testes de emissão.

Cada reservatório repleto é equipado convenientemente com um dispositivo de encanamento adequado antes de ser utilizado, para formar um inalador de doses calibradas para a administração do medicamento ao interior dos pulmões ou à cavidade nasal de um paciente. Os dispositivos adequados de encanamento são constituídos, por exemplo, por um comando e válvula e por uma passagem de tipo cilíndrico ou cónico através da qual o medicamento pode ser enviado do reservatório carregado, através da válvula doseadora, para o nariz ou para a boca de um paciente, v.g., um comando de boquilha. Os inaladores

f. L. A.

de doses calibradas são dimensionados para fornecerem uma dose unitária fixa de medicamento por cada actuação sobre o comando ou "baforada", por exemplo, no intervalo entre 10 µg e 5000 µg de medicamento por cada baforada.

A administração do medicamento pode ser indicada para o tratamento de sintomas ligeiros, moderados ou graves, agudos ou crónicos ou para fins profiláticos. Faz-se observar que a dose exacta administrada irá depender da idade e do estado de saúde do paciente, da frequência de administração e em última instância ficará ao critério do médico assistente. De forma típica, a administração pode ter lugar uma ou várias vezes ao dia, por exemplo, entre 1 e 8 vezes por dia, sendo inaladas de cada vez, por exemplo, 1, 2, 3 ou 4 baforadas.

As doses diárias adequadas podem estar compreendidas, por exemplo, no intervalo entre 100 µg e 1000 µg de salbutamol, dependendo disso da gravidade da doença.

Assim, por exemplo, cada actuação sobre o comando da válvula pode fornecer 100 µg de salbutamol. De forma típica, cada reservatório carregado para utilização com o inalador de doses calibradas contém 100, 160 ou 240 doses calibradas ou baforadas de medicamento.

Administrando por inalação uma quantidade eficaz de uma formulação, conforme aqui se descreve, é possível tratar doenças respiratórias tais como, por exemplo, a asma.

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

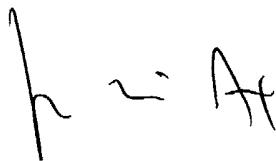
Exemplo 1

Introduziu-se numa garrafa de vidro limpa, seca e recoberta com plástico, uma quantidade devidamente pesada de sulfato de salbutamol micronizado (31,7 mg) e acrescentou-se-lhe 1,1,1,2-tetrafluoroetanol (18,2 g) a partir de um balão com comando por aspiração. Fechou-se a garrafa rápida e estanquamente com uma manga de protecção virgem, feita de alumínio. O aerossol resultante continha 0,174% (p/p) de sulfato de salbutamol.

Exemplo 2

Em cada uma de 4 latas de alumínio abertas introduziu-se por pesagem directa 31,7 mg de sulfato de salbutamol micronizado. Introduziu-se também em cada lata 18,2 g de 1,1,1,2-tetrafluoroetano, a partir de um balão com comando por aspiração, e depois cravou-se, na sua posição correcta, uma válvula doseadora. Cada reservatório cheio foi depois agitado num campo de ultra-sons, durante 5 minutos. Os inaladores resultantes continham 31,7 mg sulfato de salbutamol e forneceram 100 µg de salbutamol por cada actuação sobre o comando.

Lisboa, 28 de Agosto de 2001
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'h' followed by a tilde-like symbol and the letters 'At'.

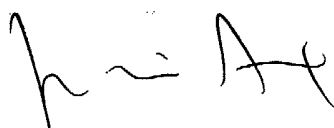
f l a

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação farmacêutica em aerossol, utilizável para o tratamento de doenças respiratórias, caracterizada pelo facto de ser constituída essencialmente por pequenas partículas de sulfato de salbutamol, enquanto medicamento, e por 1,1,1,2-tetrafluoroetanol, enquanto agente propulsor, e pelo facto de essa formulação estar isenta de agente tensioactivo, em que o referido medicamento se encontra presente numa quantidade compreendida entre 0,01% e 1% p/p, relativamente ao peso total da formulação.
2. Formulação farmacêutica em aerossol, utilizável para o tratamento de doenças respiratórias, caracterizada pelo facto de ser constituída por pequenas partículas de sulfato de salbutamol e 1,1,1,2-tetrafluoroetanol, em que o referido sulfato de salbutamol se encontra presente numa quantidade compreendida entre 0,01% e 1% p/p, relativamente ao peso total da formulação.
3. Utilização de uma formulação farmacêutica em aerossol, caracterizada pelo facto de esta ser constituída essencialmente por pequenas partículas de sulfato de salbutamol, enquanto medicamento, e por 1,1,1,2-tetrafluoroetanol, enquanto agente propulsor, e pelo facto de a formulação estar isenta de agente tensioactivo, para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças respiratórias, em que o referido medicamento se encontra presente numa quantidade compreendida entre 0,01% e 1% p/p, relativamente ao peso total da formulação.
4. Utilização de uma formulação farmacêutica em aerossol, caracterizada pelo facto de esta ser constituída essencialmente por pequenas partículas de sulfato de salbutamol e por 1,1,1,2-tetrafluoroetanol, para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças respiratórias, em que o referido sulfato de salbutamol se encontra presente numa quantidade compreendida entre 0,01% e 1% p/p, relativamente ao peso total da formulação.

5. Formulação farmacêutica em aerossol de acordo com uma das reivindicações 1 ou 2, em que a doença respiratória é a asma.
6. Utilização de acordo com a reivindicação 3 ou 4, em que a doença respiratória é a asma.
7. Formulação farmacêutica em aerossol de acordo com a reivindicação 2, em que o sulfato de salbutamol se encontra presente na formulação com uma concentração de 0,174% p/p.
8. Utilização de acordo com a reivindicação 4, em que o sulfato de salbutamol se encontra presente na formulação com uma concentração de 0,174% p/p.
9. Reservatório de alumínio fechado com uma válvula doseadora, o qual contém uma formulação de acordo com uma qualquer das reivindicações 1, 2, 5 ou 7.

Lisboa, 28 de Agosto de 2001
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'h ~ A'.