INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: **PT 1277467 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 9/72 (2006.01) ***A61P 11/06*** (2006.01)

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

(22) Data de pedido: **1992.06.08**

(30) Prioridade(s): **1991.06.10 US 0712789**

(43) Data de publicação do pedido: **2003.01.22**

(45) Data e BPI da concessão: **2006.10.12**
012/2006

(73) Titular(es):
SCHERING CORPORATION
2000 GALLOPING HILL ROAD, KENILWORTH
NEW JERSEY 07033-0530 **US**

(72) Inventor(es):
IMTIAZ A. CHAUDRY **US**
JOEL A. SEQUEIRA **US**
JULIANNE BERRY **US**
MICHAEL KOPCHA **US**

(74) Mandatário:
ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS
RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÕES DE AEROSSOL SEM CLOROFLUOROCARBONETOS**

(57) Resumo:

RESUMO

"FORMULAÇÕES DE AEROSSOL SEM CLOROFLUOROCARBONETOS"

Uma composição farmacêutica para tratamento da asma contém uma combinação de um medicamento com ácido oleico e 1,1,1,2-tetrafluoroetano como agente propulsor, ou uma combinação de medicamento com etanol e 1,1,1,2-tetrafluoroetano como agente propulsor.

DESCRIÇÃO

"FORMULAÇÕES DE AEROSSOL SEM CLOROFLUOROCARBONETOS"

INTRODUÇÃO À INVENÇÃO

A invenção presente diz respeito a formulações de aerossóis que são substancialmente isentas de clorofluorocarbonetos (CFC). Mais especificamente, a invenção presente diz respeito a formulações substancialmente isentas de CFC e que tenham utilidade especial em aplicações medicinais, em particular em inaladores sob pressão, de doses medidas (MDI).

Os inaladores de doses medidas têm provado ser um método eficaz para administrar medicamentos por via oral e nasal. Eles têm sido extensivamente utilizados para administrar compostos bronco-dilatadores e esteróides a asmáticos, e também podem ser úteis para administrar outros compostos tais como a pentamidina e os fármacos anti inflamatórios não esteróides. O início rápido de actividade dos compostos que são administrados desta forma, e a ausência de quaisquer efeitos colaterais significativos, têm resultado na formulação de um grande número de compostos para administração por esta via. O fármaco é tipicamente administrado ao paciente por um sistema propulsor contendo em geral um ou mais agentes propulsores

que apresentam valores adequados de tensão de vapor e que são adequados para administração por via orla ou nasal. Os sistemas propulsores mais preferidos incluem tipicamente propulsor 11, propulsor 12, propulsor 114 ou misturas destes. A tensão de vapor dos sistemas propulsores é amiúde ajustada misturando-se um excipiente líquido com o propulsor.

No entanto, os propulsores 11, 12 e 114 pertencem a uma classe de compostos designados clorofluorocarbonetos, a qual tem sido relacionada com a diminuição do ozono na atmosfera. Postulou-se que o ozono bloqueia determinadas radiações UV nocivas, e que uma diminuição do teor atmosférico em ozono resultará num aumento da incidência de cancro da pele. Na década de 1970 foram tomados alguns passos para diminuir as emissões de CFC a partir de agentes propulsores. Utilizaram-se outros agentes propulsores, tais como hidrocarbonetos, ou administrava-se o produto de uma outra forma. Uma vez que a utilização dos CFC em aplicações medicinais é relativamente pequena, isto é, menos do que 1% das emissões totais de CFC, e porque a os benefícios para a saúde que estão associados aos inaladores de doses medidas, não foram tomadas nessa altura medidas para restringir a utilização de CFC como agentes propulsores em inaladores de doses medidas.

No entanto, a continuação de obtenção de medições dos teores de ozono, mais sofisticadas, indicou que as restrições iniciais à utilização de CFC eram insuficientes,

e que se deviam tomar novas medidas adicionais, significativas, para diminuir drasticamente as emissões de CFC. Foram feitas recentemente recomendações para a que a produção de CFC cessasse virtualmente no final deste século. Face a isto, pode não ser possível continuar a utilizar sistemas propulsores com CFC no médio e longo prazo. Embora tenham sido feitos alguns esforços para se utilizarem inaladores de doses medidas não pressurizados, muitos destes dispositivos não têm sido completamente bem sucedidos. Muitos deles não permitem administrar doses uniformes, são mecanicamente complexos, não proporcionam as 100-200 doses por unidade dos contentores de aerossol actuais, são difíceis de utilizar por parte dos indivíduos, são volumosos e/ou de difícil utilização por parte dos pacientes, em especial quando estes têm uma necessidade aguda do medicamento.

Existe portanto em resultado destes factos uma necessidade de formulações de aerossol substancialmente isentas de CFC. Os propulsores que não sejam CFC devem obedecer a vários critérios para serem utilizados em inaladores sob pressão, de doses medidas. Eles têm que ser não tóxicos, estáveis e não reactivos com o medicamento e com os outros componentes principais na válvula/actuador. Um agente propulsor que se determinou ser adequado é o CF_3-CH_2F, também denominado Freon 134a, HFA 134a, HFC 134a ou 1,1,1,2-tetrafluoroetano. No entanto, as propriedades físicas, isto é, a tensão de vapor, a polaridade, a solubilidade, a densidade e a viscosidade do t HFC 134a são

diferentes das dos agentes propulsores habitualmente utilizados. O agente propulsor HFC 134a tem uma tensão de vapor absoluta de 5,84 x 10^5 newton/metro^2 (84,7 psia), que é elevada demais para a utilização em inaladores de dose medida. Para além disso, os tensioactivos habitualmente utilizados são insolúveis em HFC 134a. Também se tem que levar em conta que quando o medicamento deve ser administrado em solução, o medicamento pode não ser facilmente solúvel neste agente propulsor. A diferença de densidade e de polaridade entre o HFC 134a e o agente CFC propulsor previamente utilizado podem resultar em propriedades de transporte diferentes para o medicamento, quando se substitui um agente propulsor CFC por HFC 134a. O medicamento pode desnatar, precipitar ou aglomerar-se no agente propulsor que não é um CFC, mesmo quando tal não acontecia no agente propulsor CFC.

A utilização do HFA 134a foi já descrita no tocante à sua utilização em inaladores medicamentosos. A Publicação de Patente Europeia N°. 0 372.777 diz respeito a formulações de aerossóis medicamentosos incorporando Freon 134a e um adjuvante que tenha uma polaridade superior à do agente propulsor. Esta publicação lista diversos adjuvantes e tensioactivos possíveis para utilização em combinação com o agente propulsor e com o medicamento.

O pedido de patente internacional N°. WO 91/04011 descreve a combinação de 1,1,1,2-tetrafluoroetano com um medicamento em pó, previamente revestido com um tensio-

activo não perfluorado antes da dispersão do medicamento no agente propulsor. As páginas 6-7 da publicação listam os tensioactivos adequados para utilização com o agente propulsor. Poderia adicionar-se opcionalmente um adjuvante perfluorado. No entanto, o revestimento prévio do medicamento pode não ser vantajoso, uma vez que constitui a adição de um passo complexo ao processo de fabrico.

Na Research Disclosure Nº. 30161, de Maio de 1989, descreve-se que a utilização de agentes propulsores não CFC tais como os fluorohidrocarbonetos, pode ser utilizada para medicamentos sob pressão administrados directamente aos pulmões, por exemplo bronco-dilatadores.

A Patente U.S. Nº. 4.174.295 descreve a combinação de HFC 134a com diversos clorofluorocarbonetos, e opcionalmente com um hidrocarboneto saturado.

A Patente U.S. Nº. 2.885.427 descreve a utilização de HFC-134a como agente propulsor, num aerossol.

A Patente U.S. Nº. 3.261.748 descreve a utilização de HFC-134a para anestesia.

As Patentes A Patente U.S. Nº. Nºˢ. 4.129.,603, 4.311.863, 4.851.595 e a Publicação Europeia Nº. 379.793 também descrevem a utilização de HFC-134a como agente propulsor de um aerossol.

No entanto, as combinações específicas listadas acima podem não proporcionar a solubilidade, a estabilidade, a baixa toxicidade, a dosagem exacta, a dimensão de partícula correcta (caso sejam suspensões) e/ou a compatibilidade com as montagens de válvulas habitualmente utilizadas, que são pretendidas para os inaladores de doses medidas.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A invenção presente diz respeito à utilização de uma suspensão de furoato de mometasona em conjunto com ácido oleico e com 1,1,2-tetrafluorometano para o fabrico de um aerossol destinado a inalação, para o tratamento da asma.

O aerossol para inalação consoante este aspecto da invenção pode conter opcionalmente um excipiente, seleccionado de preferência de entre o grupo constituído por:

diésteres de ácidos gordos de cadeia intermédia com propilenoglicol;

triacilgliceróis de ácidos gordos de cadeia intermédia;

perfluorodimetilciclobutano;

perfluorociclobutano;

polietilenoglicol;

mentol;

lauroglicol;

éter monoetílico de dietilenoglicol;

ésteres de ácidos gordos de cadeia intermédia com glicerol, poliglicolizados;

álcoois;

óleo de eucalipto;

ácidos gordos de cadeia comprida;

e combinações destes compostos.

A invenção também proporciona a utilização de uma suspensão de furoato de mometasona em conjunto com ácido oleico e com 1,1,2-tetrafluorometano para o fabrico de um aerossol destinado ao tratamento da asma.

O aerossol para inalação de acordo com este aspecto da invenção pode também incluir um tensioactivo. O

tensioactivo é seleccionado de preferência de entre o grupo constituído por:

ácido oleico;

trioleato de sorbitano;

cloreto de cetilpiridínio;

lecitina de soja;

monolaurato de polioxietileno(20)-sorbitano;

monoestearato de polioxietileno(20)-sorbitano;

mono-oleato de polioxietileno(20)-sorbitano;

copolímero em blocos de polioxipropileno-polioxietileno;

éter polioxietileno(10)-estearílico;

éter polioxietileno(2)-oleílico;

copolímero em blocos de polioxipropileno-polioxietileno com etilenodiamina;

etoxilato de óleo de rícino; e combinações destes compostos.

Os excipientes líquidos são éter monoetílico de dietilenoglicol, diésteres de ácidos gordos de cadeia intermédia de propilenoglicol, perfluorodimetilciclobutano e polietilenoglicol.

Os tensioactivos preferidos são o ácido oleico; trioleato de sorbitano, cloreto de cetilpiridínio; mono-laurato de polioxietileno(20)-sorbitano; copolímero em blocos de polioxipropileno-polioxietileno; lecitina de soja; e copolímero em blocos de polioxipropileno-polioxi-etileno com etilenodiamina; sendo especialmente preferido o ácido oleico.

Uma gama de formulação inclui:

A.	1,1,1,2-tetrafluoroetano	25-99,99%, em peso
B.	medicamento	0,01-1%, em peso
C.	excipiente	0-75%, em peso
D.	tensioactivo (caso esteja presente)	0-3%, em peso

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

Os aerossóis para inalação de acordo com a invenção presente utilizam todos eles o agente propulsor 134a em combinação com o medicamento, opcionalmente um excipiente líquido e opcionalmente um tensioactivo. O

excipiente facilita a compatibilidade do medicamento com o agente propulsor, e também baixa o valor da pressão de descarga até uma gama aceitável, isto é, de entre cerca de 2,76-5,52x10^5 newton/metro^2, absoluta (40 a 80 psia), de preferência a 3,45-4,83x10^5 newton/metro^2, absoluta (50 a 70 psia). O excipiente seleccionado deve ser não reactivo em relação ao medicamento, relativamente não tóxico, e deve ter uma tensão de vapor inferior a cerca de 3,45x10^5 newton/metro^2, absoluta (50 psia). Tal como se utiliza neste documento, a expressão "ácidos gordos de cadeia intermédia" refere-se a cadeias de grupos alquilo que terminam com um grupo -COOH, e que contêm 6-12 átomos de carbono, de preferência 8-10 átomos de carbono. A expressão "ácidos gordos de cadeia curta" refere-se a cadeias de grupos alquilo que terminam com um grupo -COOH e que contêm 4-8 átomos de carbono. O termo "álcool" inclui os álcoois C_1-C_3, tais como metanol, etanol e isopropanol. Entre os excipientes preferidos, encontram-se os seguintes:

diésteres de ácidos gordos de cadeia intermédia com propilenoglicol, disponíveis sob a designação comercial Miglyol 840 (na Hüls America, Inc. Piscataway, N.J.);

triacilgliceróis de ácidos gordos de cadeia intermédia disponíveis sob a designação comercial Miglyol 812, (na Hüls);

perfluorodimetilciclobutano disponível sob a

designação comercial Vertrel 245, (na E.I DuPont de Nemours and Co. Inc. Wilmington, Delaware);

perfluorociclobutano disponível sob a designação comercial de octafluorociclobutano, (na PCR Gainsville, Florida);

polietilenoglicol disponível sob a designação comercial de PEG 400 (na BASF Parsippany, N.J.);

mentol (da Pluess-Stauffer International Stanford, Connecticut);

monolaurato de propilenoglicol disponível sob a designação comercial de a Lauroglycol (na Gattefossé, Elmsford, N.Y.);

éter monoetílico de dietilenoglicol disponível sob a designação comercial de Transcutol (na Gattefossé);

acilglicerol poliglicolizado, de ácidos gordos de cadeia intermédia disponível sob a designação comercial de Labrafac Hydro WL 1219 (na Gattefossé);

álcoois, tais como etanol, metanol e isopropanol;

óleo de eucalipto (disponível na Pluess-Stauffer International); e misturas de todos estes.

Pode adicionar-se opcionalmente um tensioactivo para baixar a tensão superficial e inter facial entre o medicamento e o agente propulsor. Quando o medicamento, o agente propulsor e o excipiente se destinam a formar uma suspensão, pode ou não ser necessário recorrer a um tensioactivo. Quando o medicamento, o agente propulsor e o excipiente se destinam a formar uma solução, pode ou não ser necessário recorrer a um tensioactivo, dependendo em parte da solubilidade do medicamente específico e da do excipiente. O tensioactivo pode ser um qualquer composto adequado, não tóxico, que não reaja com o medicamento e que diminua substancialmente a tensão superficial entre o medicamento, o excipiente e o agente propulsor e/ou actue como um lubrificante da válvula. Entre os tensioactivos preferidos, encontram-se os seguintes:

ácido oleico disponível sob a designação comercial de ácido oleico NF6321 (na Henkel Corp. Emery Group, Cincinnati, Ohio);

cloreto de cetilpiridínio (da Arrow Chemical, Inc. Westwood, N.J.);

lecitina de soja disponível sob a designação comercial de Epikuron 200 (na Lucas Meyer Decatur, Illinois);

éter polioxietileno (10)-estearílico disponível sob a designação comercial de Briji 76 (na ICI);

éter polioxietileno (2)-oleílico disponível sob a designação comercial de Brij 92 (na ICI);

copolímero em blocos de polioxietileno-polipropileno-etilenodiamina disponível sob a designação comercial de Tetronic 150 R1 (na BASF);

monolaurato de polioxietileno(20)-sorbitano disponível sob a designação comercial de Tween 20 (na ICI Specialty Chemicals, Wilmington, Delaware);

monestearato de polioxietileno(20)-sorbitano disponível sob a designação comercial de Tween 60 (na ICI);

mono-oleato de polioxietileno(20)-sorbitano

disponível sob a designação comercial de Tween 80 (na ICI);

copolímeros em blocos de polioxietileno-polipropileno disponíveis sob as designações comerciais de copolímero em blocos de polioxietileno-polipropileno-etilenidiamina disponível sob a designação comercial de Tetronic 150 R1 (na BASF);

etoxilato de óleo de rícino, disponível sob a designação comercial de Alkasurf CO-40 (na Rhone-Poulenc Mississauga Ontario, Canada); e misturas de todos estes.

Quando o furoato de mometasona, compostos activo, forma uma suspensão, a dimensão das suas partículas deve ser relativamente uniforme, tendo substancialmente todas as partículas, de preferência, dimensões na gama de entre 0,1-25 mícron, preferivelmente entre 5-10 mícron, de preferência entre 1-5 mícron. As partículas com dimensões superiores a 25 mícron podem ficar retidas na cavidade orofaríngea, enquanto se tende a não utilizar, de preferência, partículas com dimensões inferiores a cerca de 0,5 mícron, uma vez que elas teriam maior probabilidade de serem expiradas e, portanto, não chegarem a atingir os pulmões do paciente.

As formulações da invenção presente podem ser

colocadas dentro dos contentores do aerossol utilizando os equipamentos de enchimento habituais. Uma vez que o agente propulsor 134a poderá não ser compatível com todos os compostos elastoméricos habitualmente utilizados nos conjuntos de peças de cuja montagem resultava um dispositivo de válvula para aerossol, poderá ser necessário substitui-los por outros materiais, tais como borracha buna branca, ou utilizarem-se excipientes e tensioactivos opcionais que mitiguem os efeitos adversos do agente propulsor 134a sobre as componentes da válvula. Pode-se opcionalmente utilizar um dispositivo de actuação que inclua um espaçador, para diminuir a pressão de uma aspersão proveniente de um MDI.

Para assegurar uma dispersão uniforme do ingrediente activo, as formulações incluirão tipicamente as seguintes componentes:

	Gama (% em peso)	Gama Preferida (% em peso)	Gama Mais Preferida (% em peso)
Medicamento	0,01-1	0,03-0,7	0,05-0,5
Propulsor	25-99,99	50-99,97	50-99,95
Excipiente(s)	0-75	0-50	0-50
Tensioactivo(s)	0 - 3	0 - 2	0 - 1

De acordo com a aplicação específica, o contentor pode ser carregado com uma quantidade previamente determinada de formulação, para doseamento único ou múltiplo. O

contentor terá tipicamente uma dimensão adequada a doseamento múltiplo, e, portanto, é muito importante que a formulação que é administrada seja substancialmente uniforme em todos os doseamentos. Por exemplo, quando a formulação se destina à bronco-dilatação, o contentor é habitualmente carregado com uma quantidade suficiente da formulação para funcionar 200 vezes.

Podem despistar-se as suspensões adequadas, em parte observando diversas propriedades físicas da formulação, isto é, a taxa de aglomeração de partículas, a dimensão dos aglomerados e as taxas de desnatagem/sedimentação de partículas, e comparando-as com um padrão aceitável. Podem despistar-se soluções adequadas pela observação da solubilidade do medicamento em toda a gama de temperaturas de armazenagem recomendadas.

Podem de preferência preparar-se as suspensões da invenção presente, quer pelos procedimentos de enchimento sob pressão, quer de enchimento a frio, que são bem conhecidos na técnica.

Para inaladores de dose medida, a utilização de suspensões pode ser especialmente preferida atentos considerandos de eficácia e de estabilidade.

Os especialistas da técnica podem escolher a adição de um ou mais conservantes, tampões, antioxidantes, edulcorantes e/ou saborizantes ou outros agentes de

alteração do sabor, consoante as características da formulação.

Os Exemplos seguintes ilustram a invenção.

Exemplo I

	A	B
Componente	% em peso	% em peso
Furoato de mometasona	0,10	0,10
Ácido oleico	0,01	0,01
Etanol	30,00	15,00
HFC-134a	69,89	84,89

Exemplo II

Componente	% em peso
Furoato de mometasona	0,1
Ácido oleico	0,2
Transcutol	18,0
HFC-134a	81,7

Exemplo III

Componente	% em peso
Furoato de mometasona	0,1
Tween 20	0,01
Ácido oleico	0,0005
HFC-134a	99,8895

Exemplo IV

Componente	% em peso
Furoato de mometasona	0,1
Miglyol 840	9
Ácido oleico	0,005
Tectronic 150 R1	0,01
HFC-134a	90,8895

Lisboa, 13 de Novembro de 2006

REIVINDICAÇÕES

1. A utilização de uma suspensão de furoato de mometasona em conjunto com ácido oleico e com 1,1,1,2-tetrafluoroetano para o fabrico de um aerossol para inalação para o tratamento da asma.

2. A utilização de acordo com a Reivindicação 1, em que o aerossol para inalação contenha um excipiente.

3. A utilização de acordo com a reivindicação 2, em que o aerossol para inalação contenha etanol.

4. A utilização de uma suspensão de furoato de mometasona em conjunto com etanol e com 1,1,1,2-tetrafluoroetano para o fabrico de um aerossol para inalação para o tratamento da asma.

5. A utilização de acordo com a Reivindicação 4, em que o aerossol para inalação contenha um tensioactivo.

6. A utilização de acordo com a Reivindicação 5, em que o tensioactivo inclua ácido oleico.

7. A utilização de acordo com qualquer das Reivindicações 1 a 6, em que o aerossol se destine a administração por um inalador de dose medida.

Lisboa, 13 de Novembro de 2006