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

(11) **PI 0211320-1 B1**

(22) Data de Depósito: 14/06/2002

(45) Data da Concessão: 18/08/2015
(RPI 2328)

(54) Título: FORMULAÇÃO DE TOBRAMICINA PARA AEROSSOLIZAÇÃO

(51) Int.Cl.: A61K9/72; A61K31/7036

(30) Prioridade Unionista: 02/07/2001 EP EP 011160710

(73) Titular(es): Chiesi Farmaceutici S.p.A

(72) Inventor(es): Chiara Malvotti, Raffaella Garzia

FORMULAÇÃO DE TOBRAMICINA PARA AEROSSOLIZAÇÃO

A presente invenção diz respeito a formulações de tobramicina para deposição por meio de aerossolização.

RESUMO DA INVENÇÃO

A invenção apresenta uma formulação de tobramicina para deposição por meio de aerossolização na forma de solução isotônica livre de aditivos cujo pH foi otimizado a fim de assegurar uma adequada vida útil em temperatura ambiente.

A mencionada formulação pode ser utilizada de modo vantajoso para o tratamento e a profilaxia de infecções endobrônquicas agudas e crônicas, especialmente aquelas causadas pela bactéria Pseudomonas aeruginosa associada com doenças pulmonares tal como a fibrose cística.

PRIOR ART [TECNOLOGIA EXISTENTE]

Embora os inaladores pressurizados doseáveis (MDIs) e os inaladores de pó seco (DPIs) sejam os sistemas de deposição de fármaco por inalação mais comumente utilizados, os nebulizadores têm se tornado cada vez mais populares para o tratamento de obstrução das vias aéreas, especialmente em crianças pequenas com asma e em pacientes com asma severo ou obstrução crônica das vias aéreas. Os nebulizadores utilizam ultra-som ou gás comprimido para produzir gotículas aerossóis na variação de tamanho respirável (1 a 5 μm) dos líquidos, normalmente soluções aquosas ou suspensões de fármacos. Eles têm a vantagem sobre MDIs e DPIs do fármaco poder ser inalado durante a respiração normal através de uma boquilha ou uma máscara facial. Assim, eles podem ser empregados para depositar fármaco aerossolizado nos pacientes, tais como crianças, que passam dificuldades quando utilizam outros dispositivos.

Vários tipos de fármaco terapeuticamente útil podem ser depositados pelos nebulizadores, incluindo ß2-agonistas, corticosteróides, anticolinérgicos, antialérgicos, mucolíticos e antibióticos. O principal quadro clínico no qual a terapia com antibióticos aerossolizados foi experimentada foi no tratamento de pacientes com fibrose cística (FC).

A FC é uma doença genética comum caracterizada pela inflamação e destruição progressiva do tecido pulmonar. A debilitação dos pulmões nos pacientes com FC está associada com o acúmulo de expectoração purulenta produzida como resultado de infecções endobrônquicas causadas especialmente por Pseudomonas aeruginosa. Essa bactéria é a causa principal de morbidade e mortalidade entre pacientes com FC.

A tobramicina é um antibiótico aminoglicosídeo especialmente ativo contra Pseudomonas aeruginosa. Ela penetra fracamente secreções endobrônquicas (expectoração), necessitando de amplas doses intravenosas para atingir uma concentração eficaz no local da infecção. Essas altas doses colocam o paciente em risco de ter efeitos nefrotóxicos e ototóxicos. A deposição direta de tobramicina nas vias aéreas inferiores pela administração aerossol é atraente, uma vez que produz altas concentrações de antibiótico no local da infecção. Diante da absorção limitada na circulação, a deposição aerossol de tobramicina deve ser associada com toxicidade sistêmica mínima. Isso permite o desenvolvimento de uma terapia de longa duração mais segura.

Com respeito a isso, sendo sua dose terapêutica extremamente grande, a nebulização demonstra ser extremamente conveniente devido à impossibilidade de formulação de tobramicina em um MOI ou DPI.

Os estudos clínicos relatados na literatura mostram resultados contraditórios no que diz respeito ao benefício da tobramicina aerossolizada em pacientes com FC. A variabilidade entre esses estudos pode, em parte, resultar das diferenças na população de pacientes, nas modalidades terapêuticas, nos nebulizadores, nas formulações e no seu modo de administração. Além disso, a maioria dos estudos foi realizada por meio do uso extemporâneo das soluções injetáveis comercialmente disponíveis. Essas preparações normalmente contêm antioxidantes e preservativos que sabidamente causam reações paradoxais tais como broncospasmo e tosse (Nikolaizik et al Eur J Pediatr 1996, 155, 608-611; The Lancet, July 23rd 1988, 202).

Para todas essas reações, necessita-se de procedimentos padronizados assim como de melhoramento na administração aerossol de antibiótico tal como a tobramicina para pacientes com FC.

Portanto, considerando-se todos os problemas expostos, seria altamente vantajoso produzir uma formulação de tobramicina de uma concentração terapeuticamente útil depositada pela aerossolização em um espaço endobrônquico que: i) pudesse ser efetivamente nebulizada em um período relativamente curto de tempo utilizando tanto nebulizadores de jato quanto os ultra-sônicos; ii) pudesse permitir a geração de aerossol bem tolerado pelos pacientes; iii) fosse capaz de produzir partículas aerossóis que pudessem atingir eficazmente a área terapêutica alvo; iv) fosse livre de substâncias (preservativos e outros) que pudessem gerar efeitos colaterais indesejáveis; v) pudesse garantir uma vida útil o máximo tempo possível, especialmente em temperatura ambiente.

Adequadamente, a fim de obter uma formulação otimizada para a administração aerossol de tobramicina, os seguintes parâmetros precisam ser cuidadosamente ajustados:

- A razão dose/volume. A formulação para deposição aerossol deve conter a quantidade mínima, mas ainda eficaz de tobramicina formulada no menor volume possível de solução. De fato, quanto menor o volume, mais curto é o tempo de nebulização. Um tempo curto de nebulização, por sua vez, é um importante determinante de aderência do paciente ao tratamento e, nos hospitais, tem implicações sobre o tempo gasto pela equipe (McCallion et al Int J Pharm 1996, 130, 1-11).
- A osmolaridade. É bem conhecido que as reações adversas à terapia de inalação podem ser causadas por hipo- ou hiperosmolaridade de soluções do fármaco. Por outro lado, soluções isotônicas retiram o risco de broncoconstrição e tosse paradoxais (The Lancet, 1988, op. cit.; Mann et al Br Med J 1984, 289, 469). A osmolaridade também afeta as performances dos nebulizadores no que diz respeito à taxa de rendimento e à distribuição do tamanho das partículas (veja adiante).
- A distribuição do tamanho das partículas na nebulização. A eficácia de um aerossol clínico depende de sua capacidade de penetrar o trato respiratório. Para penetrar nas regiões periféricas, os aerossóis precisam de um tamanho variando de 0,8 a 5 µm, com um tamanho preferencial de aproximadamente 3 µm para deposição alveolar. Partículas menores do que 0,5 µm são sobretudo exaladas. Além dos propósitos terapêuticos, o tamanho de partículas aerossóis é importante com respeito aos efeitos colaterais dos fármacos. Gotículas maiores depositadas no trato respiratório superior são de fato rapidamente tiradas do trato tráquio-brônquico pelo processo de clearance mucociliar, com o efeito de que o fármaco se torna disponível para absorção sistêmica e potencialmente para efeitos adversos. Vários autores (Newman et al Thorax 1988, 43, 318-322; Smaldone et al J Aerosol Med, 1988, 1, 113-126; Thomas et al Eur Respir J 1991, 4, 616-622) sugeriram que se deve prestar atenção máxima ao tamanho das gotículas do fármaco aerossolizado para tratamento antibiótico de FC, uma vez que a penetração nas vias aéreas periféricas é especialmente desejável.
- O pH da formulação. Um requisito importante para uma formulação aceitável é sua adequada vida útil apropriada para comercialização, distribuição, armazenamento e uso. Geralmente, soluções intravenosas de tobramicina contêm fenol ou outros preservativos e antioxidantes para manter a potência e minimizar a formação de produtos de degradação que podem colorir a solução.

Contudo, como já apontado, tais substâncias podem induzir a reações indesejadas em pacientes com doenças pulmonares, tais como FC. A estabilidade da tobramicina é estritamente dependente do pH. Portanto, o pH de suas formulações precisa ser cuidadosamente ajustado a fim de diminuir ou evitar a formação de produtos de degradação sem o auxílio de preservativos e/ou antioxidantes; também seria vantajoso ajustar o pH de tal maneira que evite ao máximo possível a descoloração, embora a profundidade da cor não é um indicador confiável da extensão de oxidação. As formulações providas de vida útil adequada sob condições ambientais de armazenamento (temperatura ambiente e, na ocorrência, protegidas de luz formada) seriam especialmente preferidas, desde que a estabilidade em temperatura ambiente das preparações da prior art [tecnologia existente] seja extremamente insatisfatória. Durante o uso, a formulação preparada de acordo com EP 734249 comercializada com o nome comercial de Tobi® pôde ser de fato mantida em temperatura ambiente por somente 28 dias.

OBJETIVO DA INVENÇÃO

Um dos objetivos da invenção é produzir uma formulação a ser administrada por nebulização adequada para deposição bem tolerada e eficaz de tobramicina no espaço endobrônquico para o tratamento de infecção com Pseudomonas aeruginosa e/ou outras infecções bacterianas suscetíveis associadas com doenças pulmonares, tais como FC.

É, em especial, um dos objetivos da invenção produzir uma formulação na forma de solução aquosa para ser administrada por nebulização na qual o pH, a tonicidade e a concentração de tobramicina foram otimizados para garantir melhor aderência dos pacientes ao tratamento, máximas eficácia e tolerância, e a vida útil mais longa possível em temperatura ambiente.

De acordo com a presente invenção, é fornecida uma formulação constituída de 7,5% w/v de tobramicina em 0,45% w/v de solução aquosa de cloreto de sódio que tem um pH entre 4,0 a 5,5 e uma osmolaridade entre 250 a 450 mOsm/l (aproximadamente equivalente a 35 mOsm/kg).

Em uma incorporação preferida da invenção, a formulação contém 300 mg de sulfato de tobramicina em 4 ml de solução aquosa meio salina (0,45% de cloreto de sódio) a fim de ter uma osmolaridade variando de 280 a 350 mOsm/1 e ter um pH de 5,2.

Na *prior art* [tecnologia existente], foram propostas várias formulações de tobramicina para inalação para o tratamento de pacientes com FC e infecções com *Pseudomonas aeruginosa*.

A maioria das soluções de tobramicina comercialmente disponíveis para injeção pode causar significativa obstrução bronquial quando usada extemporariamente para inalação, já que essas soluções não possuem preservativos, mas contêm antioxidantes tais como EDTA sódio e/ou metabisulfito de sódio e preservativos tais como o fenol.

Wall et al (The Lancet, 1983, June 11th, 1325) relataram o resultado de um estudo clínico sobre a inalação de 80 mg de tobramicina mais 1 g de ticarcilina duas vezes ao dia com um nebulizador portátil. Na própria admissão deles, uma das desvantagens do esquema é o tempo exigido para inalação (aproximadamente 30 min).

Ramsey et al (New Eng J Med 1993, 328, 1740-1746) conduziram um extenso estudo para avaliar a segurança e a eficácia da tobramicina aerossolizada. Para atingir a concentração alvo (≥ 400 µg por grama de expectoração), eles utilizaram 600 mg de sulfato de tobramicina livre de preservativos dissolvidos em 30 ml de solução salina fisiológica com metade da força, ajustada a um pH de 6,85 a 7,05. Foi requerido grande volume pelo nebulizador ultra-sônico utilizado (DeVilbiss). Além do longo tempo requerido para inalação, o pH também não é ideal. Sob o ponto de vista da estabilidade, sabe-se que, em um pH próximo da neutralidade, a tobramicina rapidamente oxida, embora seja muito estável com respeito à hidrólise (Brandi et al Drug Dev Ind Pharm 1992, 18, 1423-1436). O Common Compendia (Martindale, Physician Desk Reference) de fato sugere manter a solução de tobramicina em um pH compreendido entre 3,0 a 6,5.

EP 734249 reivindica uma formulação compreendendo de 200 mg a 400 mg de aminoglicosídeo dissolvido em aproximadamente 5 ml de solução contendo 0,225% de cloreto de sódio (1/4 de solução salina normal -NS-) e tendo pH entre 5,5 e 6,5. De acordo com os inventores, a formulação contém quantidade mínima ainda que eficaz de aminoglicosídeo formulada no menor volume possível de solução fisiologicamente aceitável tendo uma salinidade ajustada para permitir a geração de aerossol aminoglicosídeo bem tolerado por pacientes, mas evitando o desenvolvimento de efeitos secundários indesejáveis tais como broncospasmo e tosse (página 4, linhas 51 -55). A formulação preferida de tobramicina contendo 1/4 de NS com 60 mg de tobramicina por mililitro de ¼ de NS (que se iguala a 6% w/v) tem um pH de aproximadamente 6,0 e uma osmolaridade variando de 165-190 mOsm/l. De acordo com os inventores, a variação de osmolaridade está dentro da variação segura de aerossóis administrados para um paciente com fibrose cística, e uma vantagem adicional do quarto de solução salina normal, ou seja, solução salina contendo 0,225% de cio reto de sódio com 60 mg/ml de tobramicina, é que essa formulação é mais eficientemente nebulizada por um nebulizador ultra-sônico em comparação com a tobramicina formulada em uma solução salina normal de 0,9% (página 5, linhas 50- 54). Os inventores afirmam que uma

solução mais concentrada (em comparação com 60 mg por ml) aumentará a osmolaridade da solução, diminuindo assim o rendimento da formulação com nebulizadores tanto de jato quanto ultra-sônicos. De modo alternativo, uma solução mais concentrada em um volume menor também apresenta desvantagem devido ao volume de espaço morto típico dos nebulizadores (1 ml): isso significa que o último 1 ml de solução é perdido, pois o nebulizador não tem atuação completa (página 6, linhas 35-38). Observou-se que a variação reivindicada de pH é ideal do ponto de vista de armazenamento e de vida útil mais longa (página 7, linhas 2-3), mas, de fato, permite atingir soluções totalmente estáveis a 50 C e efetivamente estáveis em temperatura ambiente durante 6 meses; além disso, a formulação reivindicada permanece dentro da variação de cor aceitável obtida no armazenamento em *pouch* (portanto protegida da luz), mas não há dados a respeito de seu comportamento fora do *pouch*.

Foi reivindicado um pH entre 5,5 e 6,5 porque, na Opinião dos inventores, qualquer aerossol com um pH menor que 4,5 normalmente induzirá a broncospasmo em um indivíduo suscetível, e aerossóis com um pH entre 4,5 e 5,5 causarão só ocasionalmente esse problema (página 5, linha 58 -página 6, linha 1). Le Brun et al Int J Pharm 1999, 189, 205-214, revelaram uma solução de 10% w/v de tobramicina para inalação possuindo um pH de 7,5. Os mesmos autores (Int J Pharm 1999, 189, 215-225), em um estudo adicional visando o desenvolvimento de soluções altamente concentradas, estudaram as propriedades de aerossolização de várias soluções de tobramicina, variando de 5 a 30% w/v. Todas as soluções reveladas nesse artigo têm um pH próximo da neutralidade e exibem uma osmolaridade com valor bem afastado de um valor isotônico (282 mOsm/l).

As características da formulação da presente invenção não são reveladas em nenhum dos documentos acima mencionados, e nenhuma das instruções neles reveladas contribui plenamente para a solução do problema essencial da invenção, que é produzir uma solução concentrada a ser depositada por aerossol em volume menor e com tonicidade mais próxima ao valor fisiológico.

O uso de uma solução mais concentrada em relação àquela relatada como ideal na *prior art* [tecnologia existente] (7,5% contra 6,0% w/v) permite o uso de frascos com um volume menor, permitindo assim, por sua vez, reduzir o tempo de nebulização. Embora seja verdade que alguns nebulizadores tenham um volume de espaço morto de 1 ml, outros têm um volume menor (igual ou menor do que 0,5 ml), de modo que a perda ao usar frascos de 4 ml seria de aproximadamente apenas 10% ou menos.

De acordo com a invenção, a osmolaridade da formulação está dentro da variação de soluções consideradas como isotônicas, enquanto tanto a formulação de EP 734249 quanto a de Ramsey et ai têm uma osmolaridade típica de soluções

consideradas como hipotônicas, ou seja, 165-190 mOsm/l (Derbracher et al Atemwegs und Lung 1994, 20, 381-382). Embora as formulações da *prior art* [tecnologia existente] demonstram ser seguras, apenas soluções isotônicas podem evitar completamente o risco de broncoconstrição paradoxal. Além do mais, os resultados relatados no exemplo 2 indicam que as formulações que possuem uma osmolaridade na variação reivindicada, ao contrário do que está declarado em EP 734249, são eficientemente nebulizadas apesar de sua concentração mais alta.

Observou-se que pH entre 4,0 e 5,5, preferivelmente de 5,2, é ideal no que diz respeito a armazenamento e vida útil em temperatura ambiente. Estudos de estabilidade a longo prazo mostram que a tobramicina na formulação da presente invenção é estável durante mais de nove meses. Além do mais, durante todo esse período, sua cor não muda significativamente e permanece dentro de uma variação aceitável mesmo se não for armazenada em um overpouch de filme laminado.

De acordo com uma incorporação adicional da invenção, também se fornece um processo para o preparo de tal formulação, sendo que dito processo inclui as etapas de:

i) preparo de uma solução aquosa contendo 0,45% wjv de cloreto de sódio;

ii) ajuste do pH com um ácido forte concentrado;

iii) acréscimo de ingrediente ativo e mistura até a dissolução completa;

iv) reajuste do pH até o valor desejado;

v) enchimento da solução em recipientes adequados, preferivelmente pré-esterilizados por filtração.

As formulações aerossóis da invenção se referem a uma solução aquosa de 7,5% w/v de um antibiótico da família dos aminoglicosídeos, preferivelmente a tobramicina e os sais dela, para o tratamento de infecções pulmonares provocadas por bactérias Gram positivas e negativas, em doenças pulmonares tais como fibrose cística, bronquiectasia não FC infectada com Pseudomonas aerugínosa e outras pneumopatias crônicas, especialmente em fase de exacerbação, tal como bronquiectasia, DPOC e asma brônquica.

A osmolaridade da formulação deve variar entre 250 e 450 mOsm/l, preferivelmente entre 260 e 400, e ainda mais preferivelmente entre 280 e 350 mOsm/l; a osmolaridade pode ser ajustada com o uso de qualquer sal fisiologicamente aceitável ou de componentes não voláteis; preferivelmente, a tobramicina é dissolvida em uma solução aquosa de 0,45% de cloreto de sódio.

O pH pode ser ajustado com o uso de qualquer ácido forte concentrado, preferivelmente ácido sulfúrico, e deve variar de 4,0 a 5,5, preferivelmente de 5,0 a 5,4.

As formulações da invenção podem ser distribuídas em recipientes adequados tais como frascos multidose ou frascos pré-esterilizados de dose única de 2 ou 4 ml,

dependendo da indicação terapêutica; diversamente, os frascos podem ser assepticamente enchidos usando a tecnologia de "soprar, encher e selar". O enchimento é preferivelmente realizado sob atmosfera inerte. As formulações de solução podem ser vantajosamente esterilizadas por filtração.

A invenção é ilustrada pelos seguintes exemplos.

Exemplo 1

Pregaração da solução de 7.5% *w/v* de tobramicina em cH 5,2 e estudos de estabilidade

A composição se refere a um frasco de dose única (2 ml):

Ingrediente	**Quantidade**
Tobramicina	150 mg
Cloreto de sódio	9 mg
2N de Acido Sulfúrico	q.s. para pH 5,2 ± 0,2
1M de Hidróxido de sódio	q.s. para pH 5,2 ± 0,2
Água purificada	q.s. para 2 ml

*adicionado somente se necessário.

O cloreto de sódio é dissolvido em 40 l de água purificada (misture por 15 minutos para garantir a dissolução completa do NaCl). Depois, 30 l de ácido sulfúrico (2N H_2SO_4) são acrescentados na solução salina; durante a operação, a temperatura da solução deve ser monitorada. Quando a temperatura da solução for aproximadamente 25-30º C, N_2 é insuflado a fim de obter um valor de O_2 dissolvido menor que 1 mg/l. Em seguida, a tobramicina é acrescentada e misturada para completar a dissolução (durante não menos do que 15 minutos) enquanto que a temperatura é mantida abaixo de 25-30º C. O valor de pH é verificado e, se for necessário, é acrescentado 2N de ácido sulfúrico ou 1 M de solução de hidróxido de sódio a fim de obter um valor de pH de 5,2 ± 0,2. Quando a temperatura da solução for de 25º C ± 2º C, é acrescentada água purificada para atingir o volume final. A solução resultante é misturada durante 15 minutos. O valor de pH é novamente verificado e, se for necessário, é acrescentado 2N de ácido sulfúrico ou 1M de solução de hidróxido de sódio a fim de obter um valor de pH de 5,2 ± 0,2. A solução é filtrada através de um filtro de nylon de 0,45 µm, e através de dois filtros de nylon de 0,2 µm.

A solução é distribuída em frascos incolores de dose única de polietileno de 2 ml sob purga de nitrogênio.

A estabilidade dos frascos foi avaliada tanto sob condições a longo prazo (25º C, 60% U.R.) quanto em condições aceleradas (40º C, 75% U.R.) [U.R. = umidade relativa]. Os resultados estão relatados nas Tabelas 1 e 2, respectivamente. Ensaios de tobramicina e de suas principais substâncias relacionadas (produtos de degradação) foram determinados por HPLC. Oxigênio residual, pH e osmolaridade também foram

analisados. A osmolaridade foi medida usando um osmômetro com base na depressão do ponto de congelamento.

A formulação da invenção demonstra ser estável por, pelo menos, 9 meses em temperatura ambiente e por 6 meses sob condições aceleradas. O pH e a osmolaridade permanecem substancialmente inalterados em ambas condições. Em temperatura ambiente, a cor da formulação da invenção não muda significativamente e permanece dentro de uma variação aceitável mesmo se a formulação não for armazenada em um *overpouch* de filme laminado.

TABELA 1 - Estabilidade sob condições de longo prazo (25º *C*, 60% U.R.)

Análise	CONTROLES TECNOLÓGICOS			CONTROLES QUÍMICOS		
	Aspecto da solução	Oxigênio mg/l	Osmolaridade mOsm/l	Tobramicina mg/ml	pH	Substâncias relacionadas %
Variação da especificação	Solução amarela pálida e clara	(a)	260 – 350	67,5 – 82,5	4,5 – 5,5	(a)
t = 0	Solução amarela pálida e clara	2,8	321	75,8 (100)	5,2	6,39
t = 3 meses	Solução amarela pálida e clara	2,9	314	76,6 (101,1)	5,2	6,35
t = 6 meses	Solução amarela pálida e clara	3,0	304	75,4 (99,5)	5,0	5,84
t = 9 meses	Solução amarela pálida e clara	2,8	293	76,5 (100,9)	5,1	6,27

(a) não estabelecido

TABELA 2 – Solução do exemplo 1 - Estabilidade sob condições de aceleradas (40º C, 75% U.R.)

Análise	CONTROLES TECNOLÓGICOS			CONTROLES QUÍMICOS		
	Aspecto da solução	Oxigênio mg/l	Osmolaridade mOsm/l	Tobramicina mg/ml	pH	Substâncias relacionadas %
Variação da especificação	Solução amarela pálida e clara	(a)	260 – 350	67,5 – 82,5	4,5 – 5,5	(a)
t = 0	Solução amarela pálida e clara	2,8	321	75,8 (100)	5,2	6,39
t = 1 mês	Solução amarela pálida e clara	2,7	n.d.	78,3 (103,3)	5,1	6,42
t = 3 meses	Solução amarela clara	2,8	311	75,3 (99,3)	5,1	5,48
t = 6 meses	Solução amarela clara	3,2	292	77,1 (101,7)	4,7	6,17

(a) não estabelecido; (n.d.) não determinado

Exemplo 2

A eficiência de nebulização da solução para inalação do exemplo 1, expressada como porcentagem de ingrediente ativo nebulizado, foi avaliada usando um nebulizador de jato comercial (PARI-BOY) durante um período de tempo de nebulização de 5 minutos. O perfil do tamanho das gotículas produzidas pela nebulização da solução, expressado como diâmetro (μm) sob o qual respectivamente 10%, 50% e 90% das gotículas são incluídas, também foi caracterizado pela análise Malvern.

Uma formulação preparada de acordo com as instruções da incorporação preferida de EP 734249, ou seja, contendo 60 mg de ingrediente ativo por ml de 0,225% de solução aquosa de cloreto de sódio e tendo um pH de aproximadamente 6, foi nebulizada para comparação. Encheu-se ambas as formulações em frascos de dose única de 2 ml Os resultados estão relatados na Tabela 3 como uma média de duas determinações.

TABELA 3

	Osmolaridade de (mOsm/l)	**Análise Malvern (μm)**			**Eficiência (%)**
		10%	**50%**	**90%**	
Formulação do exemplo 1	295	1,61	6,26	13,46	47,4
Formulação de EP 734249	222	1,78	6,24	13,46	42,2

Os resultados indicam que a formulação de acordo com o exemplo 1 tendo uma osmolaridade próxima da isotonicidade é eficientemente nebulizada.

O perfil do tamanho das gotículas produzidas pela nebulização é, ao contrário, praticamente o mesmo.

REIVINDICAÇÕES

1. **FORMULAÇÃO DE TOBRAMICINA PARA AEROSSOLIZAÇÃO,** consistindo de 75 mg/ml de tobramicina dissolvida em uma solução aquosa de 0,45% w/v de cloreto de sódio, caracterizada por o pH estar compreendido entre 4,0 e 5,5 e a osmolaridade variar entre 250 e 450 mOsm/l.

2. **FORMULAÇÃO DE TOBRAMICINA PARA AEROSSOLIZAÇÃO,** de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por o pH ser 5,2 e por a osmolaridade estar entre 280 e 350 mOsm/l.

3. Um processo para o preparo de uma formulação aerossol em conformidade com a reivindicação 1, caracterizado por o mencionado processo incluir as etapas de:

i) preparo de uma solução aquosa contendo 0,45% w/v de cloreto de sódio;

ii) ajuste do pH com um ácido forte concentrado;

iii) acréscimo de ingrediente ativo e mistura até a dissolução completa;

iv) reajuste do pH até o valor desejado;

vi) enchimento da solução em recipientes adequados, preferivelmente pré-esterilizados por filtração.

RESUMO

FORMULAÇÃO DE TOBRAMICINA PARA AEROSSOLIZAÇÃO

A invenção apresenta uma formulação de tobramicina para deposição por meio de aerossolização na forma de solução isotônica livre de aditivos cujo pH foi otimizado a fim de assegurar uma adequada vida útil em temperatura ambiente.

A mencionada formulação pode ser utilizada de modo vantajoso para o tratamento e a profilaxia de infecções endobrônquicas agudas e crônicas, especialmente aquelas causadas pela bactéria *Pseudomonas aeruginosa* associada com doenças pulmonares tal como a fibrose cística.