

(11) *Número de Publicação:* PT 91549 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

A61K009/72 A

A61K031/47 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1989.08.25

(30) *Prioridade:* 1988.08.27 GB 8820398

(43) *Data de publicação do pedido:*
1990.03.08

(45) *Data e BPI da concessão:*
02/95 1995.02.08

(73) *Titular(es):*

FISONS PLC.

ALTE STEINHAUSERSTRASSE 35, POSTFACH 5047,
CH 6330 CHAM CH

(72) *Inventor(es):*

KENNETH BROWN

GB

(74) *Mandatário(s):*

JOÃO DE ARANTES E OLIVEIRA

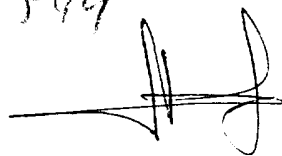
RUA DO PATROCÍNIO 94 1350 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS SOB A FORMA DE AEROSSOL CONTENDO NEDOCROMIL SÓDICO

(57) *Resumo:*

[Fig.]

72.0297549

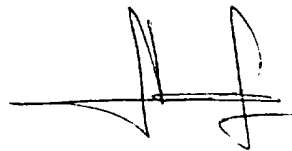


Descrição referente à patente de invenção de Fisons plc, britânica, industrial e comercial, com sede em Fison House, Princes Street, Ipswich IP1 1QH, Inglaterra, (inventor: Kenneth Brown, residente na Inglaterra), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS SOB A FORMA DE AEROSSOL CONTENDO NEDOCROMIL SÓDICO".

DESCRIÇÃO

A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas, em especial a aerossóis para inalação.

Muitos compostos, especialmente os que se utilizam no tratamento de doenças do tracto respiratório administram-se por inalação. Para administração por esta via, os compostos em pó para inalação apresentam-se, na generalidade, sob a forma de aerossóis pressurizados. O nedocromil sódico, o sal disódico do ácido 9 - etil - 6,9 - di - hidro - 4,6 - dioxo - 10 - -propil- 4H - pirano [3,2-g] quinolino - 2,8 -dicarboxílico, é conhecido pela sua eficácia no tratamento de, inter alia, doenças obstrutivas reversíveis das vias respiratórias quando administrado por inalação. Na verdade composições de nedocromil sódico sob a forma de aerossol pressurizado encontram-se descritas, por exemplo no pedido de patente de invenção inglesa Nº 2 157 291 A. Contudo tem-se observado que certos doentes não obtêm totalmente o efeito terapêutico pretendido a partir desse medicamento.



Sabe-se agora a incorporação numa composição de nedocromil sódico sob a forma de aeróssol pressurizado de um agente aromatizante e/ou de um agente edulcorante reduz ou ultrapassa substancialmente este problema.

Assim, de acordo com a presente invenção obtêm-se composições farmacêuticas que contêm o ácido 9-etil-6,9-di-hidro-4,6-dioxo-10-propil-4H-pirano [3,2-g] quinolino-2,8-dicarboxílico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável um propelente gasoso liquefeito ou pressurizado e um agente aromatizante e/ou um agente edulcorante.

As composições de acordo com a presente invenção são úteis no tratamento de doenças obstrutivas reversíveis das vias respiratórias e são vantajosas porque influenciam o doente no sentido de admitirem continuidade no tratamento o que resulta numa utilização mais regular do medicamento com um aumento concomitante dos benefícios terapêuticos para o doente. Estes efeitos são especialmente significativos no caso de doentes de meia-idade ou mais jovens cujas doenças não alcançaram, na generalidade uma fase avançada em termos de duração, gravidade e reversibilidade.

Estas composições são também vantajosas porque exibem uma "dispersão" melhorada, isto é, podem originar uma maior quantidade de partículas de medicamento suficientemente finas para penetrar profundamente no pulmão. Adicionalmente os recipientes para aerossóis que contêm composições de acordo com a presente invenção podem ser menos propensos a obstrução do que os recipientes que contêm composições conhecidas do ingrediente activo. Pode melhorar-se também o funcionamento da válvula na presença dos agentes aromatizantes e/ou edulcorantes que podem originar, por exemplo, escoamento reduzido e/ou maior uniformidade de dose.

Sais farmacêuticamente aceitáveis do ácido 9-etil-6,9-di-hidro-4,6-dioxo-10-propil-4H-pirano [3,2-g]qui-



nolino-2,8-dicarboxílico incluem sais metálicos alcalinos e sais alcalino-terrosos. Prefere-se, especialmente, o sal dissódico conhecido genericamente por nedocromil sódico.

Nas composições de acordo com a presente invenção pode utilizar-se um grande número de agentes aromatizantes e de agentes edulcorantes. Agentes aromatizantes apropriados são por exemplo o óleo de peppermint e o mentol. Pode utilizar-se também o produto registado conhecido pela designação comercial Dentomint que contem quer mentol quer óleo de peppermint. Agentes edulcorantes apropriados incluem o açúcar, o aspartame, ciclamatos e, preferivelmente, a sacarina ou os seus sais como, por exemplo, a sacarina sódica.

Preferem-se as composições que incluem um agente aromatizante e um agente edulcorante.

Prefere-se um ingrediente activo com partículas de diâmetro médio compreendido entre 0,01 e 10 micrones, mais preferivelmente entre 1 e 5 micrones. Estas composições contêm, de preferência, entre 0,05 e 15, preferivelmente entre 0,1 e 10, e mais preferivelmente entre 0,5 e 5% p/p de ingrediente activo. Quando os agentes aromatizantes e edulcorantes são sólidos prefere-se que exibam partículas de diâmetro médio compreendido entre 0,01 e 10 micrones. Estas composições contêm, de preferência, até 5% p/p, mais preferivelmente até 2% p/p, de agentes aromatizantes e edulcorantes.

Como propelente gasoso liquefeito ou pressurizado pode utilizar-se um qualquer dos propelentes convencionais utilizados em aerossóis pressurizados. O propelente pode ser, por exemplo um clorofluorocarbono como os conhecidos por Propelente 11, Propelente 12 e Propelente 114 ou uma mistura de dois ou mais destes compostos. Neste caso prefere-se utilizar como propelente uma mistura de Propelente 12 e de Propelente 114, particularmente numa proporção compreendida entre cerca de 1:1 e cerca de 2:1, especialmente próxima de 1,5:1, isto é, prefere

-se utilizar um excesso de Propelente 12 relativamente ao Propelente 114.

Alternativamente pode utilizar-se como propelente um hidrofluorcarboneto como, por exemplo, o conhecido por HFC 134 a. Outros propelentes que se podem utilizar são gases comprimidos como, por exemplo, o azoto ou hidrocarbonetos tal como o butano.

Estas composições podem incluir também um agente tensioactivo sólido ou, mais preferivelmente, líquido. De preferência utiliza-se um agente tensioactivo não iónico. Como agentes tensioactivos líquidos não iónicos podemos mencionar oleatos de sorbitano. Especialmente preferido é o trioleato de sorbitano.

As composições de acordo com a presente invenção contêm, de preferência, menos de 1%, mais preferivelmente menos de 0,5% e ainda mais preferivelmente, menos de 0,2 % p/p de água.

As composições de acordo com a presente invenção podem preparar-se por técnicas convencionais. Na generalidade apenas é necessário misturar os ingredientes. Quando o propelente é uma mistura de Propelente 12 e de Propelente 114 estas composições preparam-se, de preferência, misturando os componentes sólidos num recipiente de pressão, fazendo o vazio e permitindo, depois, a entrada da mistura de propelentes.

As composições de acordo com a presente invenção podem acondicionar-se em recipientes convencionais para aerossóis pressurizados como, por exemplo, recipientes de vidro ou de alumínio equipados com válvulas, de preferência válvulas dosadoras, que permitem a administração correcta de alíquotas dessas composições.

Os Exemplos seguintes ilustram a presente invenção mas não a limitam.

Exemplo 1

<u>Ingredientes</u>	<u>% p/p</u>
Nedocromil sódico (micronizado) (calculado sob a forma de material anidro)	1,442
Trioleato de sorbitano	0,5
Mentol BP	0,05
Sacarina sódica BP (micronizada)	0,033
Mistura de Propelentes 12/114 (60/40% p/p)	97,975

Método

Num recipiente seco e limpo pesam-se o trioleato de sorbitano, o mentol, a sacarina sódica (seca e micronizada e o nedocromil sódico (micronizado). Fecha-se o recipiente, faz-se o vazio e filtra-se e faz-se entrar a mistura de propelentes até ao peso pretendido.

Agita-se a mistura e acondiciona-se em recipientes de alumínio para aerossóis equipados com válvulas doseadoras de 100 μ l.

Exemplo 2

<u>Ingredientes</u>	<u>% p/p</u>
Nedocromil sódico (micronizado) (calculado sob a forma de material anidro)	1,442
Trioleato de sorbitano	0,5
Dentomint	0,577
Sacarina sódica BP (micronizada)	0,072
Mistura de Propelentes 12/114 (60/40% p/p)	97,409

Método

Prepara-se utilizando o método descrito no Exemplo 1.

Exemplo 3

<u>Ingredientes</u>	<u>% p/p</u>
Nedocromil sódico (micronizado)	1,442
(calculado sob a forma de material anidro)	
Trioleato de sorbitano	0,5
Dentomint	0,288
Sacarina sódica BP (micronizada)	0,036
Mistura de Propelentes 12/114 (60/40% p/p)	97,734

Método

Prepara-se utilizando o método descrito no Exemplo 1.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

- 1ª -

Processo para a preparação de composições farmacêuticas sob a forma de aerossol pressurizado caracterizado por se incorporar como ingrediente activo o ácido 9-etil-6,9-di-hidro-4,6-dioxo-10-propil-4H-pirano[3,2-g]quinolino-2,8-dicarboxílico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em conjunto com um propelente gasoso liquefeito ou pressurizado e um agente aromatizante e/ou edulcorante, acondicionando-se os ingredientes em recipientes apropriados equipados com válvulas doseadoras.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se utilizar como ingrediente activo o nedocromil

•
•
•



sódico.

- 3ª -

Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por se incorporar mentol.

- 4ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por se incorporar óleo de hortelã pimenta.

- 5ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por se incorporar nas composições um agente edulcorante escolhido de entre açúcar, aspartame, ciclamatos e sacarina ou os seus sais.

- 6ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por se incluir nas composições quer um agente aromatizante quer um agente edulcorante.

- 7ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por se utilizar como propelente uma mistura de Propelente 12 e de Propelente 114.

- 8ª -

Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por se utilizar o Propelente 12 e o Propelente 114 numa proporção compreendida entre 1:1 e 2:1.

A requerente reivindica a prioridade do pedido britânico apresentado em 27 de Agosto de 1932, sob o nº.8820393.

Lisboa, 25 de Agosto de 1939
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized, cursive script. It features a prominent vertical stroke on the left and a large, sweeping loop on the right, with a horizontal line crossing through the middle.



R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS SOB A FORMA DE AEROSSOL CONTENDO NEDOCROMIL SÓDICO"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de composições farmacêuticas sob a forma de aerossol pressurizado que compreende incorporar-se como ingrediente activo o ácido 9-etil-6,9-di-hidro-4,6-dioxo-10-propil-4H-pirano [3,2-g]quinolino-2,8-dicarboxílico ou um sal farmacêuticamente aceitável, em conjunto com um propelente gasoso liquefeito ou pressurizado e um agente aromatizante e/ou edulcorante acondicionando-se os ingredientes em recipientes apropriados equipados com válvulas doseadoras.