



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

(21) PI 0715692-8 A2



(22) Data de Depósito: 16/08/2007
(43) Data da Publicação: 06/08/2013
(RPI 2222)

(51) Int.Cl.:

A61K 9/12
A61K 31/538
A61K 31/565

(54) Título: FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, USO DA MESMA E KIT DE INSTALAÇÃO

(30) Prioridade Unionista: 18/08/2006 EP 06 119129.2,
25/01/2007 EP 07 101128.2

(73) Titular(es): Boehringer Ingelheim International Gmbh

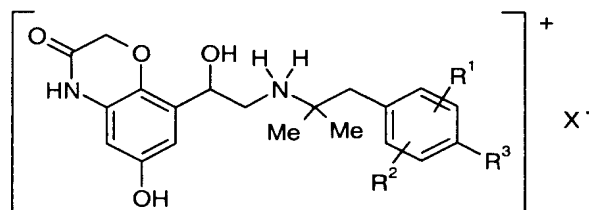
(72) Inventor(es): Kirsten Radau, Michael Aven, Rainer Weitzel
(falecido)

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007058515 de
16/08/2007

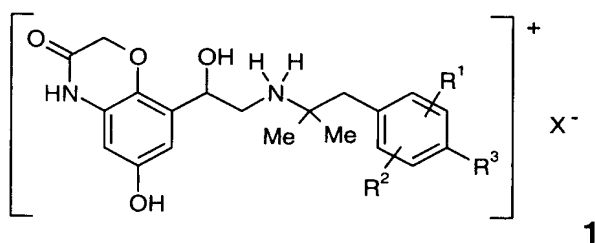
(87) Publicação Internacional: WO 2008/020056de
21/02/2008

(57) Resumo: Patente de Invenção: "FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, USO DA MESMA E KIT DE INSTALAÇÃO". A presente invenção refere-se a uma formulação de aerossol livre de gás propelente, que contém um ou mais compostos de fórmula geral (1) na qual os radicais R1, R2, R3 e X - podem ter significados mencionados nas reivindicações e no relatório descritivo e uma outra substância ativa 2 para a inalação.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, USO DA MESMA E KIT DE INSTALAÇÃO**".

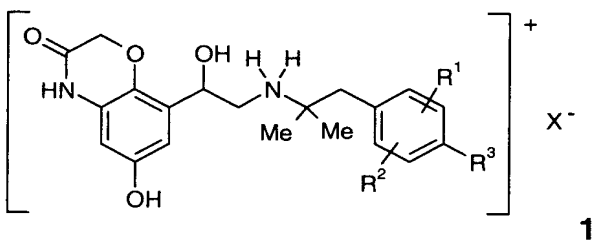
A presente invenção refere-se a uma formulação de aerossol livre de gás propulsor, que contém um ou mais compostos da fórmula geral **1**



- 5 em que os radicais R^1 , R^2 , R^3 e X^- podem ter os significados mencionados no relatório descritivo e uma outra substância ativa **2**, para a inalação.

Descrição Detalhada da Invenção

- As formulações farmacêuticas, de acordo com a invenção, são formulações farmacêuticas livres de gás propelente, contendo como substância ativa um ou mais compostos da fórmula geral **1**



em que

R^1 representa hidrogênio, C_{1-4} -alquila, $O-C_{1-4}$ -alquila ou halogênio;

- R^2 representa hidrogênio, C_{1-4} -alquila, $O-C_{1-4}$ -alquila ou halogênio;

R^3 representa hidrogênio, C_{1-4} -alquila, $O-C_{1-4}$ -alquila, halogênio, OH, $-O-C_{1-4}$ -alquilen-COOH ou $O-C_{1-4}$ -alquilen-COO- C_{1-4} -alquila,

- X^- representa um ânion negativamente carregado uma ou mais vezes, preferivelmente um ânion negativamente carregado uma ou mais vezes selecionado do grupo consistindo em cloreto, brometo, iodeto, sulfato, fosfato, metanossulfonato, nitrato, maleato, acetato, benzoato, citrato, salicilato, trifluoracetato, fumarato, tartarato, oxalato, succinato, benzoato e p-

toluenossulfonato,

eventualmente na forma de seus tautômeros, enantiômeros, misturas dos enantiômeros, racematos, solvatos ou hidratos; uma substância ativa **2** selecionada do grupo consistindo em budesonida, beclometasona, fluticasona, ciclesonida ou um metabolito destes, eventualmente na forma de seus tautômeros, enantiômeros, misturas dos enantiômeros, racematos, solvatos ou hidratos; pelo menos um ácido farmacologicamente tolerável ou um sistema tampão farmacologicamente tolerável, eventualmente outros excipientes farmacologicamente toleráveis, também como solvente o etanol ou uma mistura de água e etanol.

Formulações farmacêuticas preferidas são as que contêm a substância ativa **2** descrita acima e compostos da fórmula geral **1**, em que R^1 representa hidrogênio, metila, etila, flúor ou cloro; R^2 representa hidrogênio, metila, etila, flúor ou cloro; R^3 representa hidrogênio, metila, etila, propila, OH, metóxi, etóxi, flúor, cloro, bromo, $O-CH_2-COOH$, $O-CH_2-COO$ metila ou $O-CH_2-COO$ etila, $-O-CH_2-CH_2COOH$, $O-CH_2-CH_2COO$ metila ou $O-CH_2-CH_2COO$ etila, $-O-CH_2-CH_2-CH_2COOH$, $O-CH_2-CH_2-CH_2COO$ metila ou $-O-CH_2-CH_2-CH_2COO$ etila; X- representa um ânion negativamente carregado uma ou mais vezes, preferivelmente um ânion negativamente carregado uma ou mais vezes selecionado do grupo consistindo em cloreto, brometo, iodeto, sulfato, fosfato, metanossulfonato, nitrato, maleato, acetato, benzoato, citrato, salicilato, trifluoracetato, fumarato, tartarato, oxalato, succinato, benzoato e p-toluenossulfonato, eventualmente na forma de seus tautômeros, enantiômeros, misturas dos enantiômeros, racematos, solvatos ou hidratos.

Formulações farmacêuticas preferidas são as que contêm a substância ativa **2** descrita acima e compostos da fórmula geral **1**, em que R^1 representa hidrogênio ou metila, preferivelmente hidrogênio; R^2 representa hidrogênio ou metila, preferivelmente hidrogênio; R^3 representa metila, OH, metóxi, flúor, cloro, bromo, $O-CH_2-COOH$ ou $-O-CH_2-COO$ etila;

X- um ânion negativamente carregado uma ou mais vezes selecionado do grupo consistindo em cloreto, brometo, sulfato, metanossulfonato, maleato, acetato, benzoato, citrato, salicilato, trifluoracetato, fumarato, tartarato e succinato;

- 5 eventualmente na forma de seus tautômeros, enantiômeros, misturas dos enantiômeros, racematos, solvatos ou hidratos.

Além disso, formulações farmacêuticas preferidas são as que contêm a substância ativa **2** descrita acima e compostos da fórmula geral **1**, em que

- 10 R^3 representa metóxi, etóxi, flúor, cloro, bromo, $O-CH_2-COOH$, $-O-CH_2-COO$ metila ou $O-CH_2-COO$ etila;
e R^1 , R^2 e X^- podem ter os significados mencionados acima, eventualmente na forma de seus tautômeros, enantiômeros, misturas dos enantiômeros, racematos, solvatos ou hidratos.

- 15 Além disso, formulações farmacêuticas preferidas são as que contêm a substância ativa **2** descrita acima e compostos da fórmula geral **1**, em que

R^1 representa hidrogênio;

R^2 representa hidrogênio;

- 20 R^3 representa OH, flúor, cloro, metóxi, etóxi, $O-CH_2-COOH$, preferivelmente OH, flúor, cloro, etóxi ou metóxi,
e X^- pode ter os significados mencionados acima, eventualmente na forma de seus tautômeros, enantiômeros, misturas dos enantiômeros, racematos, solvatos ou hidratos.

- 25 Além disso, formulações farmacêuticas preferidas são as que contêm a substância ativa **2** descrita acima e compostos da fórmula geral **1**, que são selecionadas do grupo consistindo em:

- 6-hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(4-metóxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 30 • 1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona de éster etílico de ácido 6-hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(4-fenóxi-acético);
- 1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona de ácido

- 6-hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(4-fenóxi-acético);
- 8-{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 6-hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(4-hidróxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 6-hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 8-{2-[2-(4-flúor-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 8-{2-[2-(4-flúor-2-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 8-{2-[2-(2,4-diflúor-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 8-{2-[2-(3,5-diflúor-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 8-{2-[2-(3,5-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - ácido 4-(4-{2-[2-hidróxi-2-(6-hidróxi-3-oxo-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenóxi)-butírico;
 - 8-{2-[2-(3,4-diflúor-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 8-{2-[2-(2-cloro-4-flúor-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 8-{2-[2-(4-cloro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 8-{2-[2-(4-bromo-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 8-{2-[2-(4-flúor-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-

hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

- 8-{2-[2-(4-flúor-3-metóxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 8-{2-[2-(4-flúor-2,6-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 8-{2-[2-(4-cloro-2-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 8-{2-[2-(4-cloro-3-flúor-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 8-{2-[2-(4-cloro-2-flúor-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 8-{2-[2-(3-cloro-4-flúor-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 8-{2-[2-(2,6-diflúor-4-metóxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 8-{2-[2-(2,5-diflúor-4-metóxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 8-{2-[2-(4-flúor-3,5-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 8-{2-[2-(3,5-dicloro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 8-{2-[2-(4-cloro-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 8-{2-[2-(3,4,5-trifluor-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 8-{2-[2-(3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
 - 8-{2-[2-(3,4-dicloro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- em cada caso na forma de um sal de adição de ácido com um ácido HX, em que X⁻ pode ter um dos significados mencionados acima, bem como eventualmente na forma de seus tautômeros, enantiômeros, misturas dos enantiô-

meros, racematos, solvatos ou hidratos.

Nas combinações de fármacos de acordo com a invenção, a substância ativa **2** é selecionada do grupo dos esteróides consistindo em budesonida, beclometasona, fluticasona, ciclesonida ou um metabolito destes. Eventualmente os esteróides mencionados apresentam centros de carbono quirais. Neste caso, as combinações de fármacos de acordo com a invenção podem conter os esteróides na forma de seus enantiômeros, misturas dos enantiômeros ou racematos, em que preferivelmente os esteróides são usados com alta pureza de enantiômeros.

10 TERMOS E DEFINIÇÕES USADOS

Pelo termo "C₁₋₄-alquila" (também desde que sejam componente de outros radicais) são entendidos grupos alquila com 1 a 4 átomos de carbono. Destes mencionam-se, por exemplo: metila, etila, *n*-propila, *iso*-propila, *n*-butila, *i*-butila, *sec*-butila ou *terc*-butila. Desde que não seja descrito de outro modo, as definições propila e butila compreendem todas as formas isômeras concebíveis dos respectivos radicais. Dessa maneira, por exemplo, propila compreende *n*-propila e *i*-propila, butila compreende *i*-butila, *sec*-butila e *terc*-butila e assim por diante.

Pelo termo "C₁₋₄-alquileno" (também desde que sejam componente de outros radicais) são entendidos grupos alquileno ramificados e não-ramificados com 1 a 4 átomos de carbono. Destes mencionam-se, por exemplo: metileno, etileno, propileno, 1-metiletileno, butileno, 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno ou 1,2-dimetiletileno. Desde que não seja descrito de outro modo, as definições propileno e butileno compreendem todas as formas isômeras concebíveis com o mesmo número de carbono. Dessa maneira, por exemplo, propileno compreende também 1-metiletileno e butileno compreende 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno, 1,2-dimetiletileno.

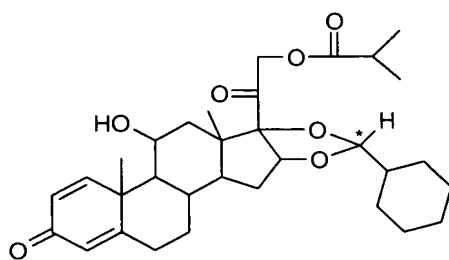
"Halogênio" representa no contexto da presente invenção, flúor, cloro, bromo ou iodo. Desde que não seja indicado o contrário, o flúor, cloro e bromo valem como halogênios preferidos.

Por sais de adição de ácidos com ácidos farmacologicamente toleráveis são entendidos, por exemplo, sais selecionados do grupo consis-

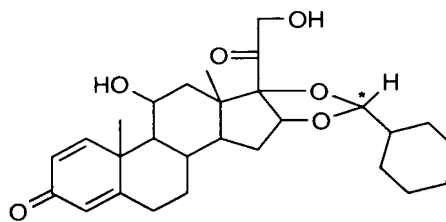
tindo em cloridrato, bromidrato, hidriodato, hidrossulfato, hidrofosfato, hidrometanossulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenzoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartarato, hidrooxalato, hidrossuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenossulfonato, preferivelmente cloridrato, bromidrato, hidrossulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometanossulfonato. Dos sais de adição de ácidos mencionados acima, os sais do ácido clorídrico, do ácido metanossulfônico, do ácido benzóico e do ácido acético são particularmente preferidos de acordo com a invenção.

Por compostos com alta pureza dos enantiômeros são entendidos aqueles compostos, que podem consistir em dois ou mais enantiômeros, nos quais um enantiômero está presente em excesso, o excesso importa preferivelmente em mais do que 90 %, de modo particularmente preferido em mais do que 95 %, especialmente mais do que 98 % da massa total.

Por metabolitos dos esteróides, no sentido da invenção, são entendidos esteróides resultantes do metabolismo ou reagidos no metabolismo. Dessa maneira, pode ser que o esteróide farmacologicamente ativo corresponde propriamente ao metabolito do esteróide usado. Se os metabolitos são estáveis do ponto de vista farmacêutico, esses também podem ser aplicados diretamente. Dessa maneira, por exemplo, a des-ciclesonida ao ser administrada no pulmão, representa um metabolito farmacologicamente eficaz da ciclesonida (D. Ukeda, Pneumologie 2005; 59; 689-695).



ciclesonida



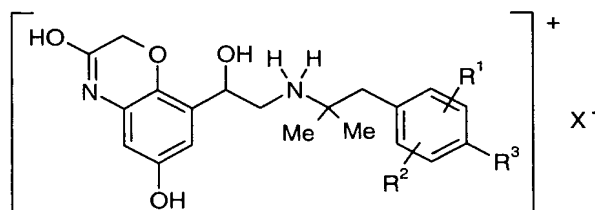
des-ciclesonida

A preparação dos compostos de acordo com a invenção, pode ser efetuada em analogia com os procedimentos já conhecidos no estado da técnica. Processos de preparação adequados são conhecidos, por exemplo, da US 4460581, aos quais é feita referência em pleno teor neste ponto.

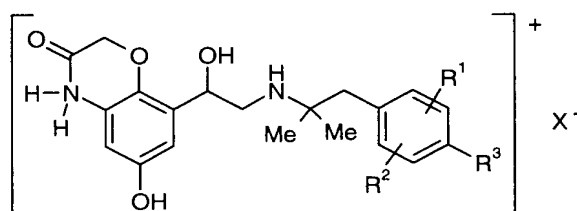
Os compostos da fórmula 1 podem estar contidos nas formula-

ções farmacêuticas de acordo com a invenção, eventualmente na forma de seus tautômeros. Por tautomeria entende-se a ocorrência de compostos isômeros, que se formam com o deslocamento de ligações σ ou π e podem estar presentes em equilíbrio. Exemplo de possíveis formas tautômeras dos

5 compostos da fórmula 1 são



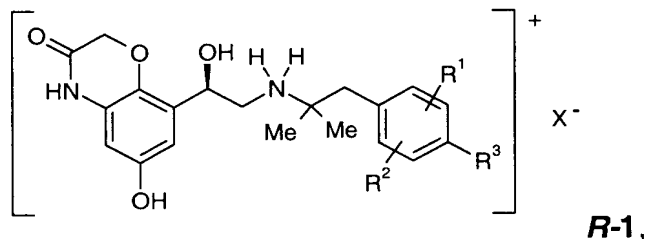
ou também



Um outro aspecto da presente invenção refere-se a formulações farmacêuticas, que contêm os compostos da fórmula 1 mencionados acima na forma dos isômeros ópticos individuais, misturas dos enantiômeros individuais ou racematos. Nesse caso, preferem-se particularmente as formulações farmacêuticas que contêm os compostos da fórmula 1 mencionados acima na forma dos compostos com alta pureza dos enantiômeros, sendo que, nesse caso, os enantiômeros R dos compostos da fórmula 1 são pro-

10 nunciadamente interessantes de acordo com a invenção. Esses enantiôme-

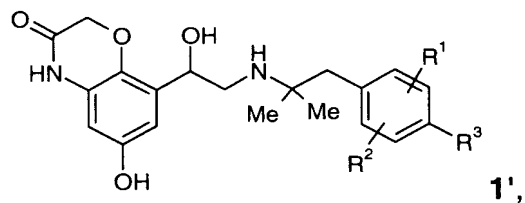
15 ros R são preparáveis através da fórmula geral **R-1**



em que os radicais R^1 , R^2 , R^3 e X^- podem ter os significados mencionados acima.

No contexto da presente invenção, chegam a ser usados de modo particularmente preferido aqueles compostos da fórmula **1**, em que X⁻ é selecionado do grupo consistindo em cloreto, maleato, salicilato, fumarato ou succinato, eventualmente na forma de seus hidratos e solvatos. De acordo com a invenção, no contexto da presente invenção, preferem-se particularmente aquelas formulações, que contêm os compostos da fórmula **1**, em que X⁻ representa cloreto.

Referências ao composto da fórmula **1** no contexto da presente invenção, incluem sempre todas as possíveis modificações amorfas e cristalinas deste composto. Referências ao composto da fórmula **1** no contexto da presente invenção, incluem, além disso, todos os possíveis solvatos e hidratos, que podem ser formados por este composto. Uma referência ao composto **1'** eventualmente efetuada no contexto da presente invenção, é considerada como referência à base livre farmacologicamente ativa contida nos sais **1** da seguinte fórmula



em que os radicais R¹, R² e R³ podem ter os significados mencionados acima.

Um outro aspecto da presente invenção refere-se às formulações farmacêuticas contendo uma substância ativa **2** e uma base livre da fórmula **1'**, em que os radicais R¹, R² e R³ podem ter os significados mencionados acima, eventualmente na forma de seus tautômeros, enantiômeros, misturas dos enantiômeros, racematos, solvatos ou hidratos, pelo menos um ácido farmacologicamente tolerável, eventualmente outros excipientes farmacologicamente toleráveis, bem como solventes, água, etanol ou uma mistura de água e etanol.

Um outro aspecto da presente invenção refere-se ao uso das formulações farmacêuticas de acordo com a invenção, para a produção de um fármaco para o tratamento de doenças das vias respiratórias, que são

selecionadas do grupo consistindo em doenças pulmonares obstrutivas de diferente origem, enfisemas pulmonares de diferente origem, doenças pulmonares restritivas, doenças pulmonares intersticiais, fibrose cística, bronquites de diferente origem, bronquiectasias, ARDS ("adult respiratory distress syndrom") e todas as formas do edema pulmonar.

O uso mencionado acima é preferido para a produção de um fármaco para o tratamento de doenças pulmonares obstrutivas que são selecionadas do grupo consistindo em asma bronquial, asma pediátrica, asma grave, ataque de asma agudo, bronquite crônica e doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), em que o uso para a produção de um fármaco para o tratamento da asma bronquial ou COPD é particularmente preferido de acordo com a invenção.

Além disso, o uso das formulações farmacêuticas, de acordo com a invenção, é preferido para a produção de um fármaco para o tratamento de enfisemas pulmonares, que têm sua origem na COPD (doença pulmonar obstrutiva crônica) ou na deficiência do inibidor $\alpha 1$ -proteinase.

Além disso, o uso das formulações farmacêuticas, de acordo com a invenção, é preferido para a produção de um fármaco para o tratamento de doenças pulmonares restritivas, que são selecionadas do grupo consistindo em alveolite alérgica, doenças pulmonares restritivas causadas por danos profissionais, tais como asbestose ou silicose e restrição devido a tumores pulmonares, tais como, por exemplo, linfangiose carcinomatosa, carcinoma broncoalveolar e linfomas.

Além disso, o uso das formulações farmacêuticas de acordo com a invenção, é preferido para a produção de um fármaco para o tratamento de doenças pulmonares intersticiais, que são selecionadas do grupo consistindo em pneumonias induzidas por infecções, tais como, por exemplo, com base em uma infecção com vírus, bactérias, fungos, protozoários, helmintos ou outros patógenos, pneumonite com base em diferente gênese, tais como, por exemplo, aspiração e insuficiência cardíaca esquerda, pneumonite induzida por radiação ou fibrose, colagenose, tal como, por exemplo, lupus eritematóide, esclerodermia sistêmica ou sarcoidose, granulomatoses, tais co-

mo, por exemplo, Morbus Boeck, pneumonia intersticial idiopática ou fibrose pulmonar idiopática (IPF).

Além disso, o uso das formulações farmacêuticas, de acordo com a invenção, é preferido para a produção de um fármaco para o tratamento de fibrose cística ou mucoviscidose.

Além disso, o uso das formulações farmacêuticas de acordo com a invenção, é preferido para a produção de um fármaco para o tratamento de bronquites, tal como, por exemplo, bronquite com base em infecção bacteriana ou viral, bronquite alérgica e bronquite tóxica.

Além disso, o uso das formulações farmacêuticas, de acordo com a invenção, é preferido para a produção de um fármaco para o tratamento de bronquiectasias.

Além disso, o uso das formulações farmacêuticas de acordo com a invenção, é preferido para a produção de um fármaco para o tratamento de ARDS ("adult respiratory distress syndrom").

Além disso, o uso das formulações farmacêuticas, de acordo com a invenção, é preferido para a produção de um fármaco para o tratamento de edemas pulmonares, por exemplo, edemas pulmonares tóxicos após aspiração ou inalação de substâncias tóxicas e substâncias estranhas.

De modo particularmente preferido, a presente invenção refere-se ao uso das formulações farmacêuticas de acordo com a invenção, para a produção de um fármaco para o tratamento da asma ou COPD. Além disso, o uso mencionado acima para a produção de um fármaco é particularmente significativo para o tratamento uma vez ao dia de doenças das vias respiratórias inflamatórias e obstrutivas, de modo particularmente preferido para o tratamento uma vez ao dia de asma ou COPD.

Além disso, um outro aspecto da presente invenção refere-se ao uso das formulações farmacêuticas, de acordo com a invenção, para a produção de um fármaco para a estimulação da mobilização de células-tronco.

Além disso, a presente invenção refere-se a um processo para o tratamento das doenças mencionadas acima, caracterizado pelo fato de que uma ou várias das formulações farmacêuticas, de acordo com a invenção

mencionadas acima, são aplicadas em quantidades terapeuticamente eficazes. A preparação de uma formulação de substância ativa, a qual pode ser aplicada de forma terapeuticamente conveniente através da aplicação uma vez ao dia (dose única) é particularmente desejável. Uma aplicação efetuada
5 uma vez ao dia tem a vantagem, de que o paciente pode acostumar-se de forma relativamente rápida à ingestão regular do medicamento em determinados períodos do dia.

A presente invenção refere-se a formulações de substâncias ativas líquidas aplicáveis por inalação dos compostos mencionados acima, em
10 que as formulações líquidas de acordo com a invenção, precisam satisfazer os altos padrões de qualidade. As formulações, de acordo com a invenção, podem ser inaladas, nesse caso, por via peroral ou pernasal. Para obter uma ótima distribuição da substância ativa das substâncias ativas no pulmão, oferece-se a aplicação de uma formulação líquida, que dispensa os gases propulsores por meio de inaladores adequados para esse fim. A aplicação inalatória de uma tal formulação pode ser efetuada tanto pelo método oral, como
15 também nasal. Particularmente são adequados aqueles inaladores que são capazes de nebulizar uma pequena quantidade de uma formulação líquida na dosagem terapeuticamente necessária dentro de poucos segundos em um aerossol terapeuticamente inalatório adequado. No contexto da presente invenção, preferem-se aqueles nebulizadores nos quais já uma quantidade de menos do que 100 microlitros, preferivelmente menos do que 50 microlitros, de modo muito particularmente preferido, menos do que 35 microlitros de solução de substância ativa, preferivelmente com um curso ou dois cursos, mas também até quatro cursos, podem ser nebulizados para formar um
20 aerossol com um tamanho médio de partículas (ou diâmetro de partículas) de menos do que 20 micrômetros, preferivelmente menos do que 10 micrômetros, de modo tal, que a proporção do aerossol inalável já corresponde a uma quantidade terapeuticamente eficaz. Um tal dispositivo para a administração livre de gás propulsor e uma quantidade dosada de um fármaco líquido para a aplicação inalatória é detalhadamente descrito, por exemplo, no
25 pedido de patente internacional WO 91/14468 "Atomizing Device and Me-

thods" como também no WO 97/12687, ali figuras 6a e 6b e respectiva descrição. Em um tal nebulizador, uma solução do fármaco é convertida por meio de alta pressão de até 50 KPa (500 bar) para um aerossol viável para os pulmões e pulverizado. No contexto da presente descrição da invenção
5 faz-se expressamente referência integral às referências mencionadas.

Nesses inaladores as formulações de solução são armazenadas em um reservatório. Nesse caso, é necessário que as formulações de substâncias ativas utilizadas apresentem uma estabilidade satisfatória ao armazenamento e ao mesmo tempo sejam formadas de maneira tal, para que elas possam
10 ser diretamente aplicadas, se possível, sem outra manipulação, de forma correspondente à finalidade médica. Além disso, elas não podem apresentar quaisquer componentes, que podem interagir com o inalador de maneira tal, que o inalador ou a qualidade farmacêutica da solução, respectivamente, do aerossol produzido, possa sofrer danos.

15 Para a nebulização da solução utiliza-se um bocal especial, tal como o descreve, por exemplo, o pedido de patente WO 94/07607 ou o pedido de patente WO 99/16530. Dessa maneira, faz-se referência expressa aos dois.

É objeto da presente invenção preparar uma formulação aquosa,
20 etanólica ou aquosa-etanólica do composto da fórmula **1**, a qual satisfaz o alto padrão, que é necessária, para poder nebulizar otimamente uma solução por meio de inaladores mencionados acima. As formulações de substâncias ativas de acordo com a invenção, devem apresentar, nesse caso, também uma qualidade farmacêutica satisfatória, isto é, elas devem ser far-
25 maceuticamente estáveis durante um período de armazenamento de alguns anos, preferivelmente de pelo menos doze meses, de modo mais preferido, de 18 meses. Além disso, essas formulações de soluções livres de gás propelente devem ser nebulizadas por meio de um inalador sob pressão, sendo que massa aplicada no aerossol gerado encontra-se de forma reproduzível
30 dentro de uma faixa definida.

De acordo com a invenção, a formulação contém preferivelmente a substância ativa **2** e apenas um composto da fórmula **1**. Todavia, a for-

mulação pode conter também uma mistura de vários sais da fórmula 1. Caso as formulações farmacêuticas de acordo com a invenção, contenham vários sais da fórmula 1, prefere-se de acordo com a invenção, aquelas formulações nas quais os vários sais representam diferentes sais da mesma base livre da fórmula 1'.

A concentração do composto da fórmula 1 em relação à proporção da base livre 1' farmacologicamente mais eficaz na formulação do fármaco de acordo com a invenção, encontra-se de acordo com a invenção, em aproximadamente 0,1 a 1000 mg por 100 ml, preferivelmente em aproximadamente 0,5 a 500 mg por 100 ml, de modo particularmente preferido, em 1 a 250 mg por 100 ml. De modo particularmente preferido, 100 ml das formulações de acordo com a invenção, contêm cerca de 2 a cerca de 100 mg de 1'.

A concentração do composto da fórmula 2 na formulação farmacêutica de acordo com a invenção, encontra-se de acordo com a invenção em cerca de 10 a 6000 mg por 100 ml, preferivelmente em 10 a 5000 mg por 100 ml, preferivelmente em 50 a 5000 mg por 100 ml, preferivelmente em 50 a 3000 mg por 100 ml, de modo particularmente preferido, em 75 a 3500 mg por 100 ml, de modo especialmente preferido, em 75 a 2500 mg por 100 ml. De modo particularmente preferido, 100 ml das formulações de acordo com a invenção, contêm cerca de 100 a cerca de 2500 mg.

As formulações farmacêuticas, de acordo com a invenção, contêm como solvente etanol ou misturas de etanol e água. Utilizando-se misturas de etanol-água, então a proporção volumétrica percentual de etanol nessas misturas encontra-se preferivelmente na faixa entre 30 e 98 %, de modo particularmente preferido, na faixa de 40 a 97 %. Formulações farmacêuticas muito particularmente preferidas, no sentido da presente invenção, contêm como solvente etanol puro ou misturas de etanol-água contendo entre 50 e 96 %, de modo particularmente preferido, entre 67 e 95 %, especialmente entre 67 e 93 % de etanol. Além de etanol e água é possível usar eventualmente outros cossolventes e promotores de solubilidade, tais como, por exemplo, álcool benzílico, γ -butirolactona ou éter dietilenoglicolmonoetílico.

De acordo com a invenção, contudo, não se utiliza um outro solvente.

Se os compostos **1** e **2** são dissolvidos em etanol ou em misturas de etanol e água, o pH da formulação de acordo com a invenção, encontra-se preferivelmente de acordo com a invenção, em uma faixa de 2,0 e 6,5, preferivelmente entre 2,5 e 5,5, de modo particularmente preferido, entre
5 cerca de 3,0 e 5,0.

Em uma outra variante da invenção, o pH da formulação, de acordo com a invenção, encontra-se preferivelmente em uma faixa de 3,0 e 6,5, preferivelmente entre 3,5 e 6,5, de modo particularmente preferido, entre
10 cerca de 4,0 e 6,0.

O pH é ajustado através da adição de ácidos farmacologicamente toleráveis. Para isso, podem ser usados ácidos inorgânicos ou orgânicos farmacologicamente toleráveis. Exemplos de ácidos inorgânicos preferidos são selecionados do grupo consistindo em ácido clorídrico, ácido fosfórico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico. Exemplos de
15 ácidos orgânicos particularmente adequados são selecionados do grupo consistindo em ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maléico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico, ácido propiônico, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido metanossulfônico e
20 ácido benzenossulfônico. Ácidos inorgânicos preferidos são ácido clorídrico, ácido fosfórico e ácido sulfúrico, sendo que o ácido clorídrico e ácido fosfórico assumem particular importância de acordo com a invenção. Entre os ácidos orgânicos, prefere-se o ácido ascórbico, ácido fumárico, ácido metanossulfônico e ácido cítrico, sendo que o ácido cítrico é particularmente preferido
25 de acordo com a invenção. Eventualmente também podem ser usadas misturas dos ácidos mencionados, especialmente nos casos de ácidos, que além de suas propriedades de acidificação, também possuem outras propriedades, por exemplo, como aromatizantes ou antioxidantes, tais como, por exemplo, ácido cítrico ou ácido ascórbico. Eventualmente, bases farmacologicamente toleráveis também podem ser usadas para a titulação exata do
30 pH. Como bases prestam-se, por exemplo, hidróxidos de metais alcalinos e carbonatos de metais alcalinos. Íon de metal alcalino preferido é o sódio.

Quando são usadas tais bases, deve-se observar, para que também os sais daí resultantes, que depois estão contidos na formulação farmacêutica pronta, sejam farmacologicamente aceitáveis com o ácido mencionado acima.

Além disso, o ajuste do pH também pode ser efetuado através de um sistema tampão farmacologicamente tolerável. Para isso, podem ser aplicados sistemas tampão inorgânicos ou orgânicos farmacologicamente toleráveis. Exemplos de sistemas tampão preferidos são selecionados do grupo consistindo em tampão de citrato, tampão de acetato e tampão de fosfato. Neste caso, o tampão de fosfato é particularmente preferido.

As formulações de acordo com a invenção, podem conter formadores de complexos como outros excipientes farmacologicamente toleráveis. Por formadores de complexos no contexto da presente invenção, são entendidas moléculas, que estão em condição de realizar ligações complexas. Preferivelmente através desses compostos, devem ser complexados cátions, de modo particularmente preferido, cátions metálicos. As formulações de acordo com a invenção, contêm como formadores de complexos, preferivelmente ácido editínico (EDTA) ou um sal conhecido deste, por exemplo, sódio-EDTA ou dissódio-EDTA. Preferivelmente, utiliza-se medetato dissódico, eventualmente na forma de seus hidratos, de modo particularmente preferido, na forma de seu di-hidrato. Além disso, o EDTA na solução etanólica pode estar presente na forma de seu éster etílico, isso pode ser na forma do éster mono-, di-, tri- ou tetraetílico ou misturas desses.

Se no contexto das formulações de acordo com a invenção, são usados formadores de complexos, então seu teor encontra-se preferivelmente em uma faixa de 0,1 a 50 mg por 100 ml, de modo particularmente preferido, em uma faixa de 0,25 a 25 mg por 100 ml da formulação de acordo com a invenção. Preferivelmente, as formulações de acordo com a invenção, contêm um formador de complexo em uma quantidade de cerca de 0,3 a 15 mg por 100 ml, de modo particularmente preferido, de cerca de 0,4 a 8 mg por 100 ml.

O análogo do que já foi exposto para medetato dissódico, vale também para possíveis substâncias aditivas comparáveis com EDTA ou

seus sais, que apresentam propriedades formadoras de complexos e que podem ser usadas ao invés desse, tal como, por exemplo, ácido nitrilotriacético e seus sais.

Outros excipientes farmacologicamente toleráveis podem ser acrescentados à formulação de acordo com a invenção. Neste contexto, entende-se por excipientes e substâncias aditivas toda a substância farmacologicamente tolerável e terapeuticamente significativa, que não é uma substância ativa, mas junto com a substância ativa pode ser formulada no solvente farmacologicamente adequado, para melhorar as propriedades qualitativas da formulação de substância ativa. Preferivelmente, essas substâncias não desenvolvem nenhum efeito ou, no contexto com a terapia visada, nenhum efeito digno de menção ou pelo menos, nenhum efeito farmacológico indesejável. Nos excipientes e substâncias aditivas incluem-se, por exemplo, estabilizadores, antioxidantes e/ou conservantes, que prolongam a duração de uso da formulação farmacêutica pronta, bem como flavorizantes, vitaminas e/ou outras substâncias aditivas conhecidas no estado da técnica. Nas substâncias aditivas incluem-se também sais farmacologicamente inócuos, tais como, por exemplo, cloreto de sódio.

Nos excipientes preferidos incluem-se antioxidantes, tais como, por exemplo, ácido ascórbico, desde que já não seja usado para ajustar o pH, propilgalato e agentes antioxidantes fenólicos naturais, bem como sintéticos. Nos agentes antioxidantes fenólicos naturais incluem-se, por exemplo, vitamina A, tocoferóis, tal como vitamina E e vitaminas ou pró-vitaminas semelhantes presentes no organismo humano. Nos agentes antioxidantes naturais incluem-se também flavonóides presentes no organismo vegetal, tais como, por exemplo, naringenina e resveratrol. Nos agentes antioxidantes sintéticos incluem-se, por exemplo, BHA (butilhidroxianisol), BHT (butilhidroxitolueno), TBHQ (terc-butilhidroxiquinona), tris(2,4-di-terc-butilfenil)fosfita e tetraquis[metileno(3,5-di-terc-butilhidroxihidrocinaamato)]metano. Nesse caso, preferem-se o BHT ou tocoferóis, de modo particularmente preferido, BHT.

Se no contexto das formulações, de acordo com a invenção, são usados antioxidantes, então seu teor encontra-se preferivelmente em uma

faixa de 0,1 a 200 mg por 100 ml.

Conservantes podem ser usados para proteger a formulação contra contaminação com germes patogênicos. Como conservantes prestam-se os conhecidos do estado da técnica, especialmente cloreto de benzalcônio ou ácido benzóico ou benzoatos, tal como benzoato de sódio nas concentrações conhecidas do estado da técnica. A quantidade, por exemplo, de cloreto de benzalcônio acrescentado por mistura importa, nesse caso, entre 1 mg e 50 mg por 100 ml de formulação, preferivelmente cerca de 2 a 15 mg por 100 ml, de modo particularmente preferido, cerca de 3 a 12 mg por 100 ml, de modo particularmente preferido, cerca de 4 a 10 mg por 100 ml da formulação de acordo com a invenção. O cloreto de benzalcônio pode ser usado, de acordo com a invenção, também em mistura com outros conservantes. No caso de misturas de etanol/água de 50 a 90 % v/v, é possível desistir de um conservante adicional, pois aqui essa propriedade já está presente na mistura de solventes.

Formulações preferidas contêm, além do solvente água e etanol, dos compostos da fórmula 1 e a substância ativa 2, somente ainda um antioxidante, um formador de complexo e o ácido necessário para ajustar o pH ou um sistema tampão. Formulações particularmente preferidas contêm, além do solvente água e etanol, dos compostos da fórmula 1 e a substância ativa 2, somente ainda BHT, EDTA e o ácido necessário para ajustar o pH ou um sistema tampão.

NEBULIZADORES

A nebulização de fármacos dissolvidos ou suspensos em água pode ser efetuada através de ar comprimido ou ultrassom. O espectro de partículas resultante é superior aos aerossóis de gás propelente e de pós em sua intrusão pulmonar. Esse tipo de inalação é adequado para formas graves de asma e, condicionado pela técnica de inalação simples, também é adequado para crianças e pacientes com problemas de coordenação da respiração. Existem tanto aparelhos aplicáveis de forma estacionária, como também pequenos aparelhos para o meio do caminho. Naturalmente, esses são ainda sempre maiores do que MDI's e DPI's. As formas farmacêuticas

aplicáveis limitam-se às soluções ou suspensões microbiologicamente perfeitas, aquosas, isotônicas e de pH neutro.

Nebulizador com bocal - Há muito tempo, aparelhos simples são usados para a distribuição de soluções, nos quais uma vigorosa corrente de ar é conduzida através da abertura de um tubinho capilar, através do qual a solução é aspirada (princípio do pulverizador de perfume). No caso de pulverizadores manuais de vidro (nebulizador), a corrente de ar é produzida comprimindo uma bola de borracha ou através de bombas (pulverizador bombeador). Aparelhos estacionários mais modernos para a terapia de aerossol são nebulizadores que trabalham com ar comprimido, que podem produzir uma fração superior a 50 % na faixa de grandeza ótima (1-5 μm). O ar comprimido é acelerado através de um bocal e arranca a solução farmacêutica através de capilares com (efeito de Bernoulli), que nesse caso, é dispersa. Uma placa de choque que se encontra atrás do bocal serve adicionalmente para a trituração. Dispositivos de retenção particulares providenciam, para que se desprendam somente as menores partículas, enquanto as maiores refluem para o reservatório e podem ser novamente nebulizadas. Durante a inalação ocorre uma forte evaporação que, condicionada pelo frio da evaporação, leva a um aerossol fresco e a uma concentração da solução de substância ativa.

Nebulizador de ultrassom - Um cristal piezo é estimulado através de tensão alternada de alta frequência para oscilações, que são transmitidas através de um meio de transmissão para uma solução de substância ativa e desta são liberadas gotículas finíssimas de líquido, mas com isso também aquecem o líquido.

As formulações farmacêuticas, de acordo com a invenção, são preferivelmente usadas em um inalador do tipo descrito acima para, a partir deste, produzir os aerossóis livres de gás propelente de acordo com a invenção. Por isso, neste ponto, deve ser feita mais uma vez referência expressa aos documentos de patente descritos no início, aos quais, com isso, é feita referência em todo o teor. Tal como é descrito no início, a WO 97/12687 publica uma forma de concretização aperfeiçoada do inalador pre-

ferido (vide ali especialmente as figuras 6a e 6b e os trechos da respectiva descrição).

Esse nebulizador (Respimat®) pode ser usado de maneira vantajosa para a produção dos aerossóis inaláveis de acordo com a invenção.

- 5 Com base em sua forma semelhante ao cilindro e um tamanho portátil de menos do que 9 a 15 cm no comprimento e 2 a 4 cm na largura, esse dispositivo pode ser levado sempre pelo paciente. O nebulizador pulveriza um volume definido da formulação farmacêutica aplicando altas pressões através de pequenos bocais, de maneira que se formam os aerossóis inaláveis.
- 10 De modo essencial, o pulverizador preferido consiste em uma parte superior da estrutura, em um corpo da bomba, um bocal, um aparelho tensor de retenção, uma estrutura de mola, uma mola e um reservatório, caracterizado por
- um corpo da bomba, que está fixado na parte superior da estrutura e que em uma
 - 15 • das extremidades porta um corpo de bocal com o bocal ou disposição de bocal,
 - um êmbolo oco com corpo de válvula,
 - um flange de saída, no qual o êmbolo oco está fixado e que se
 - 20 encontra na parte superior da estrutura,
 - um aparelho tensor de retenção, que se encontra na parte superior da estrutura,
 - uma estrutura de mola com a mola que se encontra dentro desta, que está apoiada de forma girável na parte superior da estrutura por meio
 - 25 de um mancal articulado,
 - uma parte inferior da estrutura, que está encaixada sobre a estrutura da mola em sentido axial.

O êmbolo oco com corpo de válvula corresponde a um dos dispositivos publicados na WO 97/12687. Este projeta-se parcialmente até o

30 interior do cilindro do corpo da bomba e está disposto no cilindro de forma axialmente deslocável. Faz-se referência especialmente às figuras 1-4 - especialmente à figura 3 - e respectivos trechos da descrição do pedido de pa-

tente internacional mencionado acima. O êmbolo oco com corpo de válvula exerce do seu lado de alta pressão no momento do disparo da mola, uma pressão de 5 a 60 MPa (cerca de 50 a 600 bar), preferivelmente 10 a 60 MPa (cerca de 10 a 600 bar) sobre o fluido, a solução de substância ativa medida. Nesse caso, são preferidos volumes de 10 a 50 microlitros, particularmente, são preferidos volumes de 10 a 20 microlitros, de modo muito particular, é preferido um volume de 10 a 17,5 microlitros por curso.

O corpo da válvula está preferivelmente instalado na extremidade do êmbolo oco, que está voltado para o corpo do bocal. O bocal no corpo do bocal é preferivelmente microestruturado, isto é, produzido através de microtécnica. Corpos do bocal microestruturados são publicados, por exemplo, no pedido de patente WO 99/16530; com isso, faz-se referência a este relatório quanto ao teor, especialmente à figura 1 ali publicada e sua descrição. O corpo do bocal consiste, por exemplo, em duas placas de vidro e/ou silício firmemente ligadas umas às outras, das quais pelo menos uma placa apresenta um ou mais canais microestruturados, que ligam o lado de entrada do bocal com o lado de saída do bocal. Do lado de saída do bocal há pelo menos uma abertura redonda ou não-redonda de 2 a 10 micrômetros de profundidade e 5 a 15 micrômetros de largura, sendo que a profundidade perfaz preferivelmente 4, 5 a 6,5 micrômetros e a largura, 7 a 9 micrômetros. No caso de várias aberturas do bocal, são preferivelmente duas, as direções dos jatos dos bocais no corpo do bocal podem correr paralelamente uma à outra ou estão reciprocamente inclinadas no sentido da abertura do bocal. Em um corpo do bocal com pelo menos duas aberturas do bocal do lado de saída, as direções dos jatos podem estar reciprocamente inclinadas com um ângulo de 20 graus a 160 graus, prefere-se um ângulo de 60 a 150 graus, de modo especialmente preferido, 80 a 100°. As aberturas do bocal estão preferivelmente dispostas em uma distância de 10 a 200 micrômetros, de modo mais preferido, em uma distância de 10 a 100 micrômetros, de modo particularmente preferido, de 30 a 70 micrômetros. 50 micrômetros são os mais fortemente preferidos. As direções dos jatos encontram-se, em consequência disto, no contorno das aberturas do bocal.

A formulação farmacêutica líquida incide, tal como já foi citado, com uma pressão de entrada de até 60 MPa (600 bar), preferivelmente 20 a 30 MPa (200 a 300 bar), sobre o corpo do bocal e através das aberturas do bocal é pulverizada em um aerossol inalável. Os tamanhos de partículas pre-
5 feridos do aerossol encontram-se em até 20 micrômetros, preferivelmente até 10 micrômetros.

O dispositivo tensor de retenção contém uma mola, preferivelmente uma mola de pressão cilíndrica em forma de parafuso, como acumulador para a energia mecânica. A mola atua sobre o flange de saída como
10 peça elástica, cujo movimento é determinado pela posição do elemento de retenção. O trajeto do flange de saída é limitado de forma precisa por um encosto superior e um inferior. A mola é preferivelmente tensionada através de uma engrenagem de transmissão de força, por exemplo, uma engrenagem de impulso roscada, através de um binário externo, que é produzido ao
15 girar a parte superior da estrutura contra a estrutura da mola na parte inferior da estrutura. Neste caso, a parte superior da estrutura e o flange de saída contêm uma engrenagem de cunha de rosca simples ou múltipla.

O elemento de retenção com superfícies de retenção de engate é circular para dispor o flange de saída. Este consiste, por exemplo, em um
20 anel moldável radialmente elástico de material plástico ou de metal. O anel está disposto em um nível vertical ao eixo pulverizador. Depois de armar a mola, as superfícies de retenção do elemento de retenção deslocam-se para o trajeto do flange de saída e impedem a distensão da mola. O elemento de retenção é solto por meio de uma tecla. A tecla de liberação está ligada ou
25 acoplada com o elemento de retenção. Para liberar o dispositivo tensor de retenção, a tecla de liberação é deslocada paralelamente ao nível do anel e, na verdade, preferivelmente para dentro do pulverizador; nesse caso, o anel moldável é conformado no nível do anel. Detalhes construtivos do dispositivo tensor de retenção são descritos na WO 97/20590.

30 A parte inferior da estrutura é deslocada em direção axial através da estrutura da mola e cobre o punho, a tração do fuso e reservatório para o fluido.

Ao acionar o pulverizador, a parte superior da estrutura é girada contra a parte inferior da estrutura, sendo que a parte inferior da estrutura leva a estrutura da mola. Nesse caso, a mola é comprimida e armada e o dispositivo de retenção engata automaticamente. O ângulo de rotação é preferivelmente uma fração inteira de 360 graus, por exemplo, 180 graus. Simultaneamente com a armação da mola, a peça de saída na parte superior da estrutura é deslocada em torno de um trajeto predefinido, o êmbolo oco é puxado para trás dentro do cilindro no corpo da bomba, com o que uma quantidade parcial do fluido do reservatório é aspirado para o espaço de alta pressão na frente do bocal.

Eventualmente, vários reservatórios substituíveis contendo o fluido a ser pulverizado podem ser sucessivamente encaixados no pulverizador e utilizados. O reservatório contém a preparação de aerossol de acordo com a invenção.

O processo de pulverização é introduzido apertando levemente a tecla de liberação. Nesse caso, o dispositivo de retenção libera o trajeto para a peça de saída. A mola armada empurra o êmbolo para dentro do cilindro do corpo da bomba. O fluido sai do bocal do pulverizador em forma pulverizada.

Outros detalhes construtivos são publicados nos pedidos de PCT WO 97/12683 e WO 97/20590, aos quais se refere, com isso, em todo o teor.

As partes pré-fabricadas do pulverizador (nebulizador) são de um material correspondentemente adequado para a função. A estrutura do pulverizador e - desde que permita a função - também outras partes, são preferivelmente fabricadas de material plástico, por exemplo, no processo de moldagem por injeção. Para fins médicos, utilizam-se materiais fisiologicamente inócuos.

Nas figuras 6 a/b da WO 97/12687, descreve-se o nebulizador (Respimat®), com o qual as preparações de aerossol aquosas de acordo com a invenção, podem ser vantajosamente inaladas. A figura 6 a mostra um corte longitudinal através do pulverizador com a mola armada. A figura 6

b mostra um corte longitudinal através do pulverizados com mola desarmada.

A parte superior da estrutura (51) contém o corpo da bomba (52), em cuja extremidade está montado o punho (53) para o bocal pulverizador. No punho encontram-se o corpo do bocal (54) e um filtro (55). O êmbolo oco (57) fixado no flange de saída (56) do dispositivo tensor de retenção se projeta parcialmente até o interior do corpo da bomba. O êmbolo oco suporta o corpo da válvula (58) em sua extremidade. O êmbolo oco é vedado por meio da vedação (59). Dentro da parte superior da estrutura encontra-se o encosto (60), junto do qual está o flange de saída com a mola desarmada. No flange de saída encontra-se o encosto (61), junto do qual está o flange de saída com a mola armada. Depois de armar a mola, o elemento de retenção (62) desloca-se entre o encosto (61) e um suporte (63) na parte superior da estrutura. A tecla de liberação (64) está em contato com o elemento de retenção. A parte superior da estrutura termina no bocal (65) e está fechada com a capa protetora (66) encaixável.

A estrutura da mola (67) com mola de pressão (68) está apoiada de forma giratória na parte superior da estrutura por meio de cabeças de encaixe (69) e mancal articulado. A parte inferior da estrutura (70) é deslocada através da estrutura da mola. Dentro da estrutura da mola encontra-se o reservatório substituível (71) para o fluido (72) a ser pulverizado. O reservatório está fechado com um tampão (73), através do qual o êmbolo oco projeta-se até o interior do reservatório e com sua extremidade imerge no fluido (reserva de solução de substância ativa).

Na superfície lateral da estrutura da mola está instalado o fuso (74) para o totalizador mecânico. Na extremidade do fuso, que está voltado para a parte superior da estrutura, encontra-se o pinhão de acionamento (75). O cursor (76) está apoiado sobre o fuso.

O nebulizador descrito acima é adequado para nebulizar as preparações de aerossol de acordo com a invenção, para formar um aerossol adequado para a inalação.

Se a formulação, de acordo com a invenção, é nebulizada por

meio da técnica descrita acima (Respimat®), a massa aplicada com pelo menos 97 %, preferivelmente com pelo menos 98 %, de todos os acionamentos do inalador (curso ou cursos) deveria corresponder a uma quantidade definida com uma faixa de tolerância de, no máximo, 25 %, preferivelmente 20 % dessa quantidade. Preferivelmente, aplicam-se por curso entre 5 e 30 mg de formulação como massa definida, de modo particularmente preferido, entre 5 e 20 mg.

A formulação de acordo com a invenção, também pode ser nebulizada por meio de outros inaladores além dos descritos acima, por exemplo, inaladores Jet-Stream ou inaladores Liquid-Drop.

A presente invenção refere-se, além disso, a um kit de inalação consistindo em uma das preparações farmacêuticas de acordo com a invenção, descritas acima e um inalador adequado para a nebulização dessa formulação farmacêutica. A presente invenção refere-se preferivelmente, a um kit de inalação consistindo em uma das preparações farmacêuticas de acordo com a invenção, descritas acima e no inalador Respimat® descrito acima.

Caso a formulação deva ser aplicada por via nasal por meio do equipamento Respimat® descrito acima, então esse pulverizador pode ser provido de uma guarnição sobre o bocal, o qual é construído de forma semelhante a uma pirâmide cilíndrica, isto é, a uma pirâmide com corte transversal redondo ou oval ou um cilindro redondo ou oval que se adelgaça. Essa guarnição é, então, internamente oca e apresenta duas aberturas. Uma das aberturas pode ser apoiada sobre o bocal e a outra aberturas na extremidade pontiaguda pode ser introduzida em uma narina. Com isso, essa guarnição apresenta preferivelmente a forma de um bico de sprays nasais convencionais. A guarnição pode ser formada de maneira tal, que ela seja separável com o bocal ou ligada com este de forma não separável. Uma tal guarnição também pode substituir o bocal.

A solução de inalação está contida dentro de um recipiente adequado impermeável aos gases e líquidos, cujo volume de enchimento é ajustado às finalidades de uso previstas, que com baixa pressão subatmosférica fracassa plastica e irreversivelmente de maneira pré-determinada e é quase

esvaziável por inteiro.

Este objetivo é solucionado de acordo com a invenção, por um recipiente para um líquido medicinal, que é impermeável aos gases e líquidos e se caracteriza por

- 5 • uma bolsa de folha, que é fechada nas duas extremidades e que com uma pressão diferencial entre o espaço interno do recipiente e seu contorno abaixo de 300 hPa (300 mbar) é maleável através da pressão externa e fracassa,
- e por um flange indeformável, que está hermeticamente instala-
10 do na bolsa transparente e que é formado como elemento de união separável para encaixar o recipiente do tubo de descarga,
- e pelo menos uma costura de solda, com a qual a bolsa de folha está
- fechada em pelo menos uma extremidade e que passa essencialmente em direção transversal ao eixo da bolsa,
15
- e um ponto de vedação no flange indeformável
- e um ponto de escapamento para o líquido na região do flange indeformável.

Em uma outra forma de concretização, a bolsa de folha fracassável já com uma pressão diferencial abaixo de 150 hPa (150 mbar) ou preferivelmente abaixo de 80 hPa (80 mbar) pode ser conformado e fracassa.

A bolsa de folha pode ser fechada nas duas extremidades por uma costura de solda. Neste caso, o flange indeformável está hermeticamente soldado do lado da bolsa de folha, preferivelmente na proximidade de
25 uma extremidade da bolsa de folha. Contudo, a bolsa de folha também pode ser hermeticamente fechada em uma extremidade por uma costura de solda e na outra extremidade, pelo flange indeformável. Neste caso, uma das extremidades da bolsa de folha está soldada com o flange indeformável, preferivelmente em seu contorno. O flange indeformável pode ser diferentemente
30 conformado. Caso ele seja instalado na extremidade da bolsa de folha como seu fecho, ele pode ser conformado simetricamente por rotação e ser ajustado ao tamanho da extremidade da bolsa de folha. O flange indeformável

pode ser provido de um canal condutor, no qual é introduzido o tubo de descarga e no qual o tubo de descarga se encontra no recipiente encaixado. Pode ser conveniente, prover o canal condutor de um ajuste forçado, que circunda o tubo de descarga. O ajuste forçado pode ser um segmento do

5 canal condutor, que consiste em uma parede interna lisa com um diâmetro interno, que só desvia pouco do diâmetro externo do tubo de descarga. Em uma outra forma de concretização, várias protrusões podem estar presentes na parede interna de um segmento do canal condutor. As protrusões podem ser, por exemplo, três protrusões simetricamente dispostas e de conforma-

10 ção alongada que correm em direção axial. Além disso, podem ser previstas várias protrusões em uma distância axial uma da outra e que correm em direção azimutal, que formam, por exemplo, dois anéis ou consistem em vários segmentos cíclicos. Além disso, as protrusões podem correr em forma helicoidal; elas podem consistir em vários segmentos helicoidais distribuídas

15 na parede interna do canal condutor ou em um segmento helicoidal, cujo comprimento é maior do que o perímetro do canal condutor. Um tal ajuste forçado possibilita o encaixe do recipiente no tubo de descarga bem como um assento suficientemente sólido do flange indeformável no tubo de descarga. Além disso, o recipiente, após seu esvaziamento, pode ser removido

20 do tubo de descarga, sem danificar o tubo de descarga.

O flange indeformável consiste em borracha, metal ou material plástico, preferivelmente em um material plástico termoplástico. Pode ser conveniente, produzir o flange indeformável a partir do mesmo material plástico, do qual consiste a bolsa de folha ou o lado interno da bolsa de folha.

25 A costura de solda em uma ou nas duas extremidades da bolsa de folha pode ser formada em forma de U, V ou T; ela corre essencialmente em direção transversal ao eixo da bolsa, ela pode estender-se parcialmente na direção do eixo da bolsa, sendo que a retirada de líquido favorece a formação definida da bolsa de folha.

30 Dentro ou em uma das extremidades do canal condutor pode ser previsto um ponto de vedação. O ponto de vedação pode consistir em um anel, que se localiza em uma ranhura aplicada na parede interna do canal

condutor. O corte transversal do anel pode ser em forma de O ou essencialmente retangular. O anel está eventualmente provido de um lábio de vedação. O anel pode consistir em um elastômero, em um elastômero termoplástico ou borracha. O ponto de vedação fecha o espaço de enchimento do recipiente encaixado no tubo de descarga de forma impermeável aos gases e líquidos contra o ar ambiente. Este permite a remoção do recipiente esvaziado do tubo de descarga. O ponto de vedação é necessário, caso o efeito de vedação do ajuste forçado não seja suficiente.

A descarga é preferivelmente formada como ponto de inserção. No ponto de inserção pode ser prevista uma membrana perfurável, que é perfurada ao encaixar o recipiente sobre o tubo de descarga. A membrana está preferivelmente disposta na bolsa de folha entre o ponto de vedação e o espaço do líquido. A membrana perfurada pode ser disposta em uma das extremidades ou dentro do canal condutor. Preferivelmente, ela está diretamente disposta na extremidade do canal condutor ou próxima desta extremidade, que está voltada para o espaço do líquido. Ela pode ser uma parte do flange indeformável ou uma parte da bolsa de folha. Caso ela seja uma parte do flange indeformável, ela poderá ser simultaneamente produzida com o flange indeformável. Ela pode consistir no mesmo material plástico tal como o flange indeformável. A membrana perfurável atua como fecho original para o espaço de enchimento da bolsa de folha.

Em uma outra forma de concretização, o ponto de descarga pode ser selado com uma folha de selagem, que é removida antes de encaixar o recipiente no tubo de descarga, ou é perfurada ao encaixar o recipiente no tubo de descarga.

O flange indeformável pode ser de uma parte ou de diversas partes. O flange de diversas partes pode ser preferivelmente de duas partes. A parte externa do flange está hermeticamente ligada com a bolsa de folha. A parte externa contém uma abertura, que está hermeticamente fechada com a parte interna. As duas partes podem ser aparafusadas uma com a outra por meio de uma rosca ou ligadas uma com a outra por meio de uma união de engate ou por solda de ultrassom. O flange de uma parte é formado

de maneira análoga ao flange de duas partes, contudo, ele não contém quaisquer elementos de união.

O flange indeformável pode ser produzido simultaneamente com ajuste forçado, ranhura para o ponto de vedação e membrana perfurável.

5 A bolsa de folha pode consistir em um tubo flexível, que não apresenta nenhuma costura de solda que corre na direção axial da bolsa de folha. Além disso, esta pode ser produzida a partir de uma folha e ter uma ou duas costuras de solda que correm em direção longitudinal. Esta pode ser formada como bolsa plana ou como bolsa com dobras laterais. Uma bolsa
10 com uma costura de solda que corre em direção longitudinal é preferida.

As costuras da solda na bolsa de folha podem ter uma largura de 0,7 mm a 3 mm; sua largura é selecionada correspondentemente às exigências apresentadas à densidade e durabilidade da costura. Costuras longitudinais largas na bolsa de folha podem ser dobradas depois de soldadas,
15 para se ajustarem por fora quase à bolsa de folha e a bolsa de folha só é pouco mais larga do que sua largura na parte não soldada entre as costuras da solda.

A bolsa de folha pode consistir em uma folha de metal ou liga de metal - preferivelmente de alumínio, ouro ou cobre - ou em material plástico -
20 preferivelmente um termoplasto. Em uma outra forma de concretização, a bolsa de folha pode consistir em uma folha composta de material plástico e metal. A folha composta consiste preferivelmente em duas ou três folhas unidas umas às outras. Além disso, a bolsa de folha pode consistir em uma folha de material plástico, sobre a qual está aplicada uma camada de metal,
25 vidro ou cerâmica, por exemplo, através de metalização. As folhas de material plástico ou de metal têm uma espessura de alguns micrômetros. A espessura das camadas metalizadas de metal, vidro ou cerâmica está na faixa dos submicrômetros.

A folha composta de duas folhas pode consistir em um folha de
30 metal e em uma folha de material plástico, que estão unidas umas às outras. A folha de metal forma o lado interno ou o lado externo da folha composta. Em uma outra forma de concretização, a folha composta consiste em dois

materiais plásticos distintos.

A folha composta de três folhas consiste preferivelmente em duas folhas de material plástico, entre as quais há uma folha de metal. Todas as três folhas estão unidas umas às outras. No lugar da folha de metal pode
5 haver uma camada de vidro ou cerâmica, por exemplo, de óxido de silício (SiO_x), que é metalizada sobre uma folha de material plástico.

Em uma outra forma de concretização, a folha interna da folha composta consiste em um copolímero, por exemplo, um copolímero de polietileno de etileno-ácido acrílico. Para a folha externa de material plástico da
10 folha composta utiliza-se preferivelmente um material plástico, por exemplo, tereftalato de polietileno, cuja temperatura de fusão é mais elevada do que a temperatura de fusão do material plástico da folha interna. Por esse meio, a solda do tipo de costura do material plástico da folha interna é facilitada na produção da bolsa de folha. Na folha composta pode haver eventualmente
15 uma camada de promotor de adesão entre duas folhas.

A bolsa de folha pode consistir em uma folha de material plástico com uma espessura de 20 μm a 100 μm . Além disso, esta pode consistir em uma folha composta com uma folha interna de material plástico com uma espessura de 20 μm a 100 μm e em uma folha externa de metal com uma
20 espessura de 8 μm a 20 μm . Além disso, esta pode consistir em uma folha composta com uma folha interna de material plástico com uma espessura de 20 μm a 100 μm , uma folha central de metal com uma espessura de 8 μ a 20 μm e em uma folha externa de material plástico com uma espessura de 10 μm a 40 μm .

25 As costuras de solda na bolsa de folha bem como os pontos de solda entre a bolsa de folha e o flange indeformável são produzidos por processos conhecidos: tal como a solda térmica, solda por ultrassom ou solda de indução nas folhas compostas com camada metálica, em que os pontos de solda são preferivelmente comprimidos em estado aquecido. Tais processos são indicados, por exemplo, na EP - 0.111.131 e EP - 0.130.239.
30

Um flange indeformável de borracha ou de metal pode ser ligado à bolsa de folha através de cola ou eventualmente através de vulcanização.

O recipiente pode encontrar-se em uma manga indeformável de metal ou material plástico, sendo que uma de suas extremidades está ligada ao flange indeformável de maneira separável ou inseparável e a outra extremidade está eventualmente fechada com um fundo. A manga pode ser
5 essencialmente fechada em toda a volta. Contudo, ela contém pelo menos uma abertura ou no ponto de união com o flange há uma fenda. Além disso, a manga pode ser formada como cesta indeformável com muitas aberturas. O recipiente pode encontrar-se no lugar da manga em um arco indeformável em forma de U, sendo que a extremidade de cada braço do arco está fixada
10 ao flange indeformável e os braços são mais compridos do que a bolsa de folha. O recipiente que se encontra em uma manga está ligado à manga apenas no flange indeformável. A extremidade provida de uma costura de solda ou as duas extremidades da bolsa de folha fechadas com uma costura de solda não estão ligadas com a manga.

15 Na passagem de líquido do recipiente nos tubos de descarga, a bolsa de folha dobra de forma plana devido ao efeito da pressão externa. Através da abertura na manga ou através da fenda entre a manga e o flange indeformável entra ar no espaço entre a manga e a bolsa de folha e causa o equilíbrio de pressão. Com isso, não há a necessidade de uma válvula na
20 bolsa de folha e o líquido na bolsa de folha não entra em contato com o ar.

A bolsa de folha é impermeável à difusão para o líquido medicinal e seus componentes, bem como para gases. O material para a bolsa de folha e eventualmente a montagem da folha composta são correspondentemente selecionadas. Impermeável à difusão no sentido da presente inven-
25 ção, significa uma perda de líquido (medida com etanol à temperatura ambiente) do recipiente através da difusão de menos do que 0,6 mg por dia, preferivelmente menos do que 0,4 mg por dia, particularmente antes menos do que 0,2 mg por dia, especialmente menos do que 0,1 mg por dia.

A folha interna ou o lado interno da bolsa de folha está em con-
30 tato com o líquido enchido. Para essa folha é selecionado um material, que não é atacado pelo líquido e através do qual o líquido não é prejudicado. Essa folha é preferivelmente exposta como folha soldável.

Uma das folhas ou por exemplo, uma camada metalizada é o bloqueio de difusão, que impede a difusão do líquido ou de seus componentes, bem como a difusão de gases da ou das bolsas de folha. Pode ser conveniente, proteger o bloqueio de difusão contra dano mecânico e contra uma ruptura do bloqueio de difusão ao dobrar a folha por meio de outra folha de material plástico aplicada sobre o bloqueio de difusão, para que a difusão de líquido ou de gases seja permanentemente impedida.

Visto que a bolsa de folha é impermeável à difusão contra gases, a pressão subatmosférica originada pela remoção de líquido na bolsa de folha não pode ser equilibrada pelo gás difundido e a bolsa de folha fracassa de forma confiável também na remoção muito lenta de líquido do recipiente. O líquido também pode ser removido da bolsa de folha em muitas quantidades parciais, por exemplo, 200 dosagens, divididas por um período mais longo, por exemplo, três meses.

O recipiente encontrado em uma manga essencialmente fechada é inacessível por fora e não pode ser danificado no apoio e no encaixe em um tubo de descarga. A manga essencialmente fechada ou a manga provida como cesta com muitas aberturas e o arco indeformável facilitam o apoio do recipiente com a bolsa de folha de parede fina e seu manejo no encaixe no tubo de descarga e na retirada do recipiente vazio do tubo de descarga.

O tubo de descarga, por exemplo, é o êmbolo oco de um pulverizador para líquidos medicinais. Um tal pulverizador é descrito na DE - 195 36 902.5 e na WO - 97/12687 (especialmente nas figuras 6a e 6b que se encontram lá). O êmbolo oco desse pulverizador é formado como tubo de descarga para o líquido medicinal contido no recipiente de acordo com a invenção. O recipiente é encaixado no êmbolo oco preferivelmente instalado no eixo do pulverizador, sendo que a extremidade do êmbolo oco penetra no ponto de descarga e, com isso, imerge no líquido medicinal. O ponto de vedação no flange indeformável veda hermeticamente o espaço interno do recipiente contra a parede externa do êmbolo oco. O ajuste forçado pode fixar mecanicamente o recipiente no êmbolo oco.

Pode ser conveniente, ao invés ou adicionalmente ao ajuste forçado (aderência) entre o recipiente e o tubo de descarga, prever uma união positiva, separável, entre o flange indeformável do recipiente e o equipamento de descarga, por exemplo, um pulverizador. Uma tal união como união de engate encaixável pode consistir em vários ganchos de engate, que são instalados em uma peça de união no equipamento de descarga. Ao encaixar o recipiente no equipamento de descarga, os ganchos de engate engrenam em um entalhe no flange, por exemplo, em uma ranhura giratória ou atrás de um canto do flange indeformável. Os bicos do engate são conformados preferivelmente redondos ou chanfrados nas duas direções de movimento do recipiente, para poder remover um recipiente vazio com dispêndio de força moderadamente grande e poder encaixar um recipiente cheio no equipamento de descarga.

O recipiente de acordo com a invenção, é particularmente adequado como cartucho substituível para soluções farmacêuticas inaláveis em pulverizadores livres de gás propelente. O volume de enchimento do recipiente pode importar de 0,5 ml a 5 ml, preferivelmente de 1 ml a 4 ml e de modo particularmente preferido, de 1 ml a 3 ml ou de 2 ml a 4 ml. Essas soluções são retiradas em porções com uma dose de respectivamente 10 microlitros a 5 microlitros, preferivelmente de 15 µl a 20 µl.

O diâmetro da manga pode importar de 10 mm a 30 mm, preferivelmente de 12 mm a 17 mm. O comprimento do recipiente inclusive da parte sobressalente da manga do flange indeformável pode importar de 20 mm a 60 mm, preferivelmente de 30 mm a 50 mm.

Os exemplos de formulações mostrados a seguir servem para a mais ampla elucidação sem limitar o objeto da presente invenção às composições representadas exemplarmente.

Exemplos

Tal como foi citado, os compostos da fórmula 1 podem ser preparados de maneira em si conhecida. Compostos exemplarmente mencionados e preferidos no contexto da invenção, são listados a seguir. Dessa maneira, preferem-se formulações farmacêuticas, que contêm uma substân-

cia ativa **2** e compostos da fórmula geral **1**, que são selecionados do grupo consistindo em:

- 5 • **exemplo 1:** metanossulfonato de 6-hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(4-hidróxi-2,6-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **exemplo 2:** sal de adição de ácido de 8-{2-[2-(4-flúor-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **exemplo 3:** cloridrato de 6-hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(4-metóxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 10 • **exemplo 4:** cloridrato de 6-hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(éster etílico de ácido 4-fenóxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **exemplo 5:** cloridrato de 6-hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(ácido 4-fenóxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 15 • **exemplo 6:** cloridrato de 8-{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- **exemplo 7:** cloridrato de 6-hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(4-hidróxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **exemplo 8:** cloridrato de 6-hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 20 • **exemplo 9:** cloridrato de 8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **exemplo 10:** cloridrato de 8-{2-[2-(4-flúor-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 25 • **exemplo 11:** cloridrato de 8-{2-[2-(4-flúor-2-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **exemplo 12:** cloridrato de 8-{2-[2-(2,4-diflúor-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **exemplo 13:** cloridrato de 8-{2-[2-(3,5-diflúor-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 30 • **exemplo 14:** cloridrato de 8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

- **exemplo 15:** cloridrato de 8-{2-[2-(3,5-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **exemplo 16:** sal de adição de ácido do ácido 4-(4-{2-[2-hidróxi-2-(6-hidróxi-3-oxo-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenóxi)-butírico
- **exemplo 17:** trifluoracetato de 8-{2-[2-(3,4-difluór-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **exemplo 18:** trifluoracetato de 8-{2-[2-(2-cloro-4-flúor-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **exemplo 19:** sal de adição de ácido de 8-{2-[2-(4-cloro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **exemplo 20:** sal de adição de ácido de 8-{2-[2-(4-bromo-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **exemplo 21:** sal de adição de ácido de 8-{2-[2-(3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **exemplo 22:** sal de adição de ácido de 8-{2-[2-(4-flúor-3-metóxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **exemplo 23:** sal de adição de ácido de 8-{2-[2-(4-flúor-2,6-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **exemplo 24:** sal de adição de ácido de 8-{2-[2-(4-cloro-2-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **exemplo 25:** sal de adição de ácido de 8-{2-[2-(4-cloro-3-flúor-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **exemplo 26:** sal de adição de ácido de 8-{2-[2-(4-cloro-2-flúor-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **exemplo 27:** sal de adição de ácido de 8-{2-[2-(3-cloro-4-flúor-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-

ona

- **exemplo 28:** sal de adição de ácido de 8-{2-[2-(2,6-difluór-4-metóxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

5 • **exemplo 29:** sal de adição de ácido de 8-{2-[2-(2,5-difluór-4-metóxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

 • **exemplo 30:** sal de adição de ácido de 8-{2-[2-(4-fluór-3,5-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

10

- **exemplo 31:** sal de adição de ácido de 8-{2-[2-(3,5-dicloro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

 • **exemplo 32:** sal de adição de ácido de 8-{2-[2-(4-cloro-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

15

- **exemplo 33:** sal de adição de ácido de 8-{2-[2-(3,4,5-trifluor-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

20 • **exemplo 34:** sal de adição de ácido de 8-{2-[2-(3,4-dicloro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

eventualmente na forma de um sal de adição de ácido com um ácido HX, em que X⁻ pode ter um dos significados mencionados acima, bem como eventualmente na forma de seus tautômeros, enantiômeros, misturas dos enantiômeros, racematos, solvatos ou hidratos.

25

Na seguinte tabela, estão reunidos exemplos de formulações de acordo com a invenção. Nesse caso, as abreviações EDTA significa di-hidrato de medetato dissódico e BHT, butilhidroxitolueno.

30 As substâncias ativas **1** e **2** mencionadas são usadas, nesse caso, eventualmente na forma de sais e ou hidratos, mas referem-se à massa da base livre. O composto **1** nos exemplos mostrados abaixo é usado

como cloridrato, hidrotetrafluoracetato ou hidrometanossulfonato.

A) Na seguinte tabela, estão reunidos exemplos de formulações de acordo com a invenção, do enantiômero R do composto do exemplo 1 e da substância ativa **2**. 100 ml da preparação farmacêutica contêm:

exem- plo	1' (base) (mg)	2 (mg)	eta- nol/água (% v/v)	α- tocoferol (mg)	BHT (mg)	EDTA (mg)	valor de pH (HCl)
1	9	400	70	-	100	-	4,5
2	9	250	70	50	-	-	5,0
3	45	500	70	-	-	4	4,0
4	100	400	70	50	-	0,5	3,0
5	45	400	70	-	100	1	3,0
6	45	800	80	-	-	0,5	3,0
7	45	250	80	-	-	1	5,0
8	100	1200	80	-	100	-	4,0
9	45	1200	80	50	-	0,5	3,5
10	100	1000	90	50	-	-	3,0
11	100	2000	90	-	100	-	3,0
12	9	2500	90	-	-	0,5	4,0
13	45	2000	90	50	-	-	5,0
14	45	2000	90	-	100	-	4,5
15	45	2500	90	-	-	1	5,0
16	45	2000	90	50	-	0,5	4,0
17	45	2000	90	-	100	1	5,0
18	100	2000	95	50	100	-	4,0
19	45	4000	95	-	100	0,5	5,0
20	9	2500	95	50	-	-	4,5

5 B) Na seguinte tabela, estão reunidos exemplos de formulações de acordo com a invenção, do enantiômero R do composto do exemplo 3 e da substância ativa **2**. 100 ml da preparação farmacêutica contêm:

exem- plo	1' (base) (mg)	2 (mg)	eta- nol/água (% v/v)	α- tocofo- rol (mg)	BHT (mg)	EDTA (mg)	Valor de pH (HCl)
1	9	400	70	-	100	-	4,5
2	9	250	70	50	-	-	5,0
3	45	500	70	-	-	4	4,0
4	100	400	70	50	-	0,5	3,0
5	45	400	70	-	100	1	3,0
6	45	800	80	-	-	0,5	3,0
7	45	250	80	-	-	1	5,0
8	100	1200	80	-	100	-	4,0
9	45	1200	80	50	-	0,5	3,5
10	100	1000	90	50	-	-	3,0
11	100	2000	90	-	100	-	3,0
12	9	2500	90	-	-	0,5	4,0
13	45	2000	90	50	-	-	5,0
14	45	2000	90	-	100	-	4,5
15	45	2500	90	-	-	1	5,0
16	45	2000	90	50	-	0,5	4,0
17	45	2000	90	-	100	1	5,0
18	100	2000	95	50	100	-	4,0
19	45	4000	95	-	100	0,5	5,0
20	9	2500	95	50	-	-	4,5

C) Na seguinte tabela, estão reunidos exemplos de formulações de acordo com a invenção, do enantiômero R do composto do exemplo 7 e da substância ativa 2. 100 ml da preparação farmacêutica contêm:

exem- plo	1' (base) (mg)	2 (mg)	eta- nol/água (% v/v)	α- tocofo- rol (mg)	BHT (mg)	EDTA (mg)	Valor de pH (HCl)
1	9	400	70	-	100	-	4,5
2	9	250	70	50	-	-	5,0
3	45	500	70	-	-	4	4,0

exem- plo	1' (base) (mg)	2 (mg)	eta- nol/água (% v/v)	α- tocoferol (mg)	BHT (mg)	EDTA (mg)	Valor de pH (HCl)
4	100	400	70	50	-	0,5	3,0
5	45	400	70	-	100	1	3,0
6	45	800	80	-	-	0,5	3,0
7	45	250	80	-	-	1	5,0
8	100	1200	80	-	100	-	4,0
9	45	1200	80	50	-	0,5	3,5
10	100	1000	90	50	-	-	3,0
11	100	2000	90	-	100	-	3,0
12	9	2500	90	-	-	0,5	4,0
13	45	2000	90	50	-	-	5,0
14	45	2000	90	-	100	-	4,5
15	45	2500	90	-	-	1	5,0
16	45	2000	90	50	-	0,5	4,0
17	45	2000	90	-	100	1	5,0
18	100	2000	95	50	100	-	4,0
19	45	4000	95	-	100	0,5	5,0
20	9	2500	95	50	-	-	4,5

D) Na seguinte tabela, estão reunidos exemplos de formulações de acordo com a invenção, do enantiômero R do composto do exemplo 9 e da substância ativa **2**. 100 ml da preparação farmacêutica contém:

exem- plo	1' (base) (mg)	2 (mg)	eta- nol/água (% v/v)	α- tocoferol (mg)	BHT (mg)	EDTA (mg)	Valor de pH (HCl)
1	9	400	70	-	100	-	4,5
2	9	250	70	50	-	-	5,0
3	45	500	70	-	-	4	4,0
4	100	400	70	50	-	0,5	3,0
5	45	400	70	-	100	1	3,0
6	45	800	80	-	-	0,5	3,0

exem- plo	1' (base) (mg)	2 (mg)	eta- nol/água (% v/v)	α- tocofo- rol (mg)	BHT (mg)	EDTA (mg)	Valor de pH (HCl)
7	45	250	80	-	-	1	5,0
8	100	1200	80	-	100	-	4,0
9	45	1200	80	50	-	0,5	3,5
10	100	1000	90	50	-	-	3,0
11	100	2000	90	-	100	-	3,0
12	9	2500	90	-	-	0,5	4,0
13	45	2000	90	50	-	-	5,0
14	45	2000	90	-	100	-	4,5
15	45	2500	90	-	-	1	5,0
16	45	2000	90	50	-	0,5	4,0
17	45	2000	90	-	100	1	5,0
18	100	2000	95	50	100	-	4,0
19	45	4000	95	-	100	0,5	5,0
20	9	2500	95	50	-	-	4,5

E) Na seguinte tabela, estão reunidos exemplos de formulações de acordo com a invenção, do enantiômero R do composto do exemplo 14 e da substância ativa **2**. 100 ml da preparação farmacêutica contêm:

exem- plo	1' (base) (mg)	2 (mg)	eta- nol/água (% v/v)	α- tocofo- rol (mg)	BHT (mg)	EDTA (mg)	Valor de pH (HCl)
1	9	400	70	-	100	-	4,5
2	9	250	70	50	-	-	5,0
3	45	500	70	-	-	4	4,0
4	100	400	70	50	-	0,5	3,0
5	45	400	70	-	100	1	3,0
6	45	800	80	-	-	0,5	3,0
7	45	250	80	-	-	1	5,0
8	100	1200	80	-	100	-	4,0
9	45	1200	80	50	-	0,5	3,5

exem- plo	1' (base) (mg)	2 (mg)	eta- nol/água (% v/v)	α- tocoferol (mg)	BHT (mg)	EDTA (mg)	Valor de pH (HCl)
10	100	1000	90	50	-	-	3,0
11	100	2000	90	-	100	-	3,0
12	9	2500	90	-	-	0,5	4,0
13	45	2000	90	50	-	-	5,0
14	45	2000	90	-	100	-	4,5
15	45	2500	90	-	-	1	5,0
16	45	2000	90	50	-	0,5	4,0
17	45	2000	90	-	100	1	5,0
18	100	2000	95	50	100	-	4,0
19	45	4000	95	-	100	0,5	5,0
20	9	2500	95	50	-	-	4,5

F) Na seguinte tabela, estão reunidos exemplos de formulações de acordo com a invenção, do enantiômero R do composto do exemplo 17 e da substância ativa 2. 100 ml da preparação farmacêutica contém:

exem- plo	1' (base) (mg)	2 (mg)	eta- nol/água (% v/v)	α- tocoferol (mg)	BHT (mg)	EDTA (mg)	Valor de pH (HCl)
1	9	400	70	-	100	-	4,5
2	9	250	70	50	-	-	5,0
3	45	500	70	-	-	4	4,0
4	100	400	70	50	-	0,5	3,0
5	45	400	70	-	100	1	3,0
6	45	800	80	-	-	0,5	3,0
7	45	250	80	-	-	1	5,0
8	100	1200	80	-	100	-	4,0
9	45	1200	80	50	-	0,5	3,5
10	100	1000	90	50	-	-	3,0
11	100	2000	90	-	100	-	3,0
12	9	2500	90	-	-	0,5	4,0

exem- plo	1' (base) (mg)	2 (mg)	eta- nol/água (% v/v)	α- tocoferol (mg)	BHT (mg)	EDTA (mg)	Valor de pH (HCl)
13	45	2000	90	50	-	-	5,0
14	45	2000	90	-	100	-	4,5
15	45	2500	90	-	-	1	5,0
16	45	2000	90	50	-	0,5	4,0
17	45	2000	90	-	100	1	5,0
18	100	2000	95	50	100	-	4,0
19	45	4000	95	-	100	0,5	5,0
20	9	2500	95	50	-	-	4,5

G) Na seguinte tabela, estão reunidos exemplos de formulações de acordo com a invenção, do enantiômero R do composto do exemplo 1 e da substância ativa 2. 100 ml da preparação farmacêutica contêm:

exem- plo	1' (base) (mg)	2 (mg)	eta- nol/água (% v/v)	α- tocoferol (mg)	BHT (mg)	ED- TA (mg)	Valor de pH (H ₃ PO ₄ ou tampão)
1	9	400	70	-	100	-	4,5
2	9	250	70	50	-	-	5,0
3	45	500	70	-	-	4	4,0
4	100	400	70	50	-	0,5	5,5
5	45	400	70	-	100	1	5,0
6	9	600	70	-	50	2	6,0
7	45	800	80	-	-	1	4,5
8	45	250	80	-	-	2	5,0
9	100	1200	80	-	100	-	4,0
10	45	1200	80	50	-	1	4,5
11	9	1600	80	-	100	2	5,5
12	45	1600	80	50	-	3	6,0
13	100	1000	90	50	-	-	4,5
14	100	2000	90	-	100	-	5,0
15	9	2500	90	-	-	0,5	4,0

exem- plo	1' (base) (mg)	2 (mg)	eta- nol/água (% v/v)	α- tocofer- ol (mg)	BHT (mg)	ED- TA (mg)	Valor de pH (H ₃ PO ₄ ou tampão)
16	45	2000	90	50	-	-	5,0
17	45	2000	90	-	100	-	4,5
18	45	2500	90	-	-	1	5,0
19	45	2000	90	50	-	0,5	6,0
20	45	2000	90	-	100	1	5,0
21	100	3500	90	50	-	1	5,5
22	45	3500	90	-	50	0,5	5,5
23	100	2000	95	50	100	-	5,0
24	45	4000	95	-	100	0,5	5,5
25	9	2500	95	50	-	-	4,5

H) Na seguinte tabela, estão reunidos exemplos de formulações de acordo com a invenção, do enantiômero R do composto do exemplo 3 e da substância ativa 2. 100 ml da preparação farmacêutica contêm:

exem- plo	1' (base) (mg)	2 (mg)	eta- nol/água (% v/v)	α- tocofer- ol (mg)	BHT (mg)	EDTA (mg)	Valor de pH (H ₃ PO ₄ ou tampão)
1	9	400	70	-	100	-	4,5
2	9	250	70	50	-	-	5,0
3	45	500	70	-	-	4	4,0
4	100	400	70	50	-	0,5	5,5
5	45	400	70	-	100	1	5,0
6	9	600	70	-	50	2	6,0
7	45	800	80	-	-	1	4,5
8	45	250	80	-	-	2	5,0
9	100	1200	80	-	100	-	4,0
10	45	1200	80	50	-	1	4,5
11	9	1600	80	-	100	2	5,5
12	45	1600	80	50	-	3	6,0
13	100	1000	90	50	-	-	4,5

exem- plo	1' (base) (mg)	2 (mg)	eta- nol/água (% v/v)	α- tocofo- rol (mg)	BHT (mg)	EDTA (mg)	Valor de pH (H ₃ PO ₄ ou tampão)
14	100	2000	90	-	100	-	5,0
15	9	2500	90	-	-	0,5	4,0
16	45	2000	90	50	-	-	5,0
17	45	2000	90	-	100	-	4,5
18	45	2500	90	-	-	1	5,0
19	45	2000	90	50	-	0,5	6,0
20	45	2000	90	-	100	1	5,0
21	100	3500	90	50	-	1	5,5
22	45	3500	90	-	50	0,5	5,5
23	100	2000	95	50	100	-	5,0
24	45	4000	95	-	100	0,5	5,5
25	9	2500	95	50	-	-	4,5

I) Na seguinte tabela, estão reunidos exemplos de formulações de acordo com a invenção, do enantiômero R do composto do exemplo 7 e da substância ativa 2. 100 ml da preparação farmacêutica contêm:

exem- plo	1' (base) (mg)	2 (mg)	eta- nol/água (% v/v)	α- tocofo- rol (mg)	BHT (mg)	EDTA (mg)	Valor de pH (H ₃ PO ₄ ou tampão)
1	9	400	70	-	100	-	4,5
2	9	250	70	50	-	-	5,0
3	45	500	70	-	-	4	4,0
4	100	400	70	50	-	0,5	5,5
5	45	400	70	-	100	1	5,0
6	9	600	70	-	50	2	6,0
7	45	800	80	-	-	1	4,5
8	45	250	80	-	-	2	5,0
9	100	1200	80	-	100	-	4,0
10	45	1200	80	50	-	1	4,5
11	9	1600	80	-	100	2	5,5

exem- plo	1' (base) (mg)	2 (mg)	eta- nol/água (% v/v)	α- tocoferol (mg)	BHT (mg)	EDTA (mg)	Valor de pH (H ₃ PO ₄ ou tampão)
12	45	1600	80	50	-	3	6,0
13	100	1000	90	50	-	-	4,5
14	100	2000	90	-	100	-	5,0
15	9	2500	90	-	-	0,5	4,0
16	45	2000	90	50	-	-	5,0
17	45	2000	90	-	100	-	4,5
18	45	2500	90	-	-	1	5,0
19	45	2000	90	50	-	0,5	6,0
20	45	2000	90	-	100	1	5,0
21	100	3500	90	50	-	1	5,5
22	45	3500	90	-	50	0,5	5,5
23	100	2000	95	50	100	-	5,0
24	45	4000	95	-	100	0,5	5,5
25	9	2500	95	50	-	-	4,5

J) Na seguinte tabela, estão reunidos exemplos de formulações de acordo com a invenção, do enantiômero R do composto do exemplo 9 e da substância ativa 2. 100 ml da preparação farmacêutica contêm:

e- xempl o	1' (base) (mg)	2 (mg)	eta- nol/água (% v/v)	α- tocoferol (mg)	BHT (mg)	EDTA (mg)	Valor de pH (H ₃ PO ₄ ou tampão)
1	9	400	70	-	100	-	4,5
2	9	250	70	50	-	-	5,0
3	45	500	70	-	-	4	4,0
4	100	400	70	50	-	0,5	5,5
5	45	400	70	-	100	1	5,0
6	9	600	70	-	50	2	6,0
7	45	800	80	-	-	1	4,5
8	45	250	80	-	-	2	5,0
9	100	1200	80	-	100	-	4,0

e- xempl	1' (base) (mg)	2 (mg)	eta- nol/água (% v/v)	α- tocofo- rol (mg)	BHT (mg)	EDTA (mg)	Valor de pH (H ₃ PO ₄ ou tampão)
10	45	1200	80	50	-	1	4,5
11	9	1600	80	-	100	2	5,5
12	45	1600	80	50	-	3	6,0
13	100	1000	90	50	-	-	4,5
14	100	2000	90	-	100	-	5,0
15	9	2500	90	-	-	0,5	4,0
16	45	2000	90	50	-	-	5,0
17	45	2000	90	-	100	-	4,5
18	45	2500	90	-	-	1	5,0
19	45	2000	90	50	-	0,5	6,0
20	45	2000	90	-	100	1	5,0
21	100	3500	90	50	-	1	5,5
22	45	3500	90	-	50	0,5	5,5
23	100	2000	95	50	100	-	5,0
24	45	4000	95	-	100	0,5	5,5
25	9	2500	95	50	-	-	4,5

K) Na seguinte tabela, estão reunidos exemplos de formulações de acordo com a invenção, do enantiômero R do composto do exemplo 14 e da substância ativa 2. 100 ml da preparação farmacêutica contêm:

exem- plo	1' (base) (mg)	2 (mg)	eta- nol/água (% v/v)	α- tocofo- rol (mg)	BHT (mg)	ED- TA (mg)	Valor de pH (H ₃ PO ₄ ou tampão)
1	9	400	70	-	100	-	4,5
2	9	250	70	50	-	-	5,0
3	45	500	70	-	-	4	4,0
4	100	400	70	50	-	0,5	5,5
5	45	400	70	-	100	1	5,0
6	9	600	70	-	50	2	6,0
7	45	800	80	-	-	1	4,5

exem- plo	1' (base) (mg)	2 (mg)	eta- nol/água (% v/v)	α- tocofo- rol (mg)	BHT (mg)	ED- TA (mg)	Valor de pH (H ₃ PO ₄ ou tampão)
8	45	250	80	-	-	2	5,0
9	100	1200	80	-	100	-	4,0
10	45	1200	80	50	-	1	4,5
11	9	1600	80	-	100	2	5,5
12	45	1600	80	50	-	3	6,0
13	100	1000	90	50	-	-	4,5
14	100	2000	90	-	100	-	5,0
15	9	2500	90	-	-	0,5	4,0
16	45	2000	90	50	-	-	5,0
17	45	2000	90	-	100	-	4,5
18	45	2500	90	-	-	1	5,0
19	45	2000	90	50	-	0,5	6,0
20	45	2000	90	-	100	1	5,0
21	100	3500	90	50	-	1	5,5
22	45	3500	90	-	50	0,5	5,5
23	100	2000	95	50	100	-	5,0
24	45	4000	95	-	100	0,5	5,5
25	9	2500	95	50	-	-	4,5

L) Na seguinte tabela, estão reunidos exemplos de formulações de acordo com a invenção, do enantiômero R do composto do exemplo 17 e da substância ativa 2. 100 ml da preparação farmacêutica contêm:

exem- plo	1' (base) (mg)	2 (mg)	eta- nol/água (% v/v)	α- tocofo- rol (mg)	BHT (mg)	EDTA (mg)	Valor de pH (H ₃ PO ₄ ou tampão)
1	9	400	70	-	100	-	4,5
2	9	250	70	50	-	-	5,0
3	45	500	70	-	-	4	4,0
4	100	400	70	50	-	0,5	5,5
5	45	400	70	-	100	1	5,0

exem- plo	1' (base) (mg)	2 (mg)	eta- nol/água (% v/v)	α- tocofo- rol (mg)	BHT (mg)	EDTA (mg)	Valor de pH (H ₃ PO ₄ ou tampão)
6	9	600	70	-	50	2	6,0
7	45	800	80	-	-	1	4,5
8	45	250	80	-	-	2	5,0
9	100	1200	80	-	100	-	4,0
10	45	1200	80	50	-	1	4,5
11	9	1600	80	-	100	2	5,5
12	45	1600	80	50	-	3	6,0
13	100	1000	90	50	-	-	4,5
14	100	2000	90	-	100	-	5,0
15	9	2500	90	-	-	0,5	4,0
16	45	2000	90	50	-	-	5,0
17	45	2000	90	-	100	-	4,5
18	45	2500	90	-	-	1	5,0
19	45	2000	90	50	-	0,5	6,0
20	45	2000	90	-	100	1	5,0
21	100	3500	90	50	-	1	5,5
22	45	3500	90	-	50	0,5	5,5
23	100	2000	95	50	100	-	5,0
24	45	4000	95	-	100	0,5	5,5
25	9	2500	95	50	-	-	4,5

M) Na seguinte tabela, estão reunidos exemplos de formulações de acordo com a invenção, do enantiômero R do composto do exemplo 1 e da substância ativa 2. 100 ml da preparação farmacêutica contém:

exem- plo	1' (base) (mg)	2 (mg)	eta- nol/água (% v/v)	α- tocofo- rol (mg)	BHT (mg)	EDTA (mg)	Valor de pH (HCl ou tampão)
1	7	735	70	-	100	-	4,5
2	7	1471	70	50	-	-	5,0
3	30	368	70	-	-	4	4,0

exem- plo	1' (base) (mg)	2 (mg)	eta- nol/água (% v/v)	α- tocofo- rol (mg)	BHT (mg)	EDTA (mg)	Valor de pH (HCl ou tampão)
4	120	735	70	50	-	0,5	5,5
5	30	1471	70	-	100	1	5,0
6	15	735	70	-	50	2	5,5
7	30	1471	80	-	-	1	4,5
8	30	735	80	-	-	2	5,0
9	120	2942	80	-	100	-	4,0
10	15	2942	80	50	-	1	4,5
11	7	1471	80	-	100	2	5,5
12	30	2942	80	50	-	3	6,0
13	120	2942	90	50	-	-	4,5
14	120	1471	90	-	100	-	5,0
15	7	735	90	-	-	0,5	4,0
16	30	735	90	50	-	-	5,0
17	30	1471	90	-	100	-	4,5
18	30	2942	90	-	50	-	5,0
19	30	735	90	50	-	0,5	5,5
20	30	6000	90	-	100	0,5	5,0
21	60	2942	90	50	-	1	5,5
22	30	2942	90	-	50	0,5	4,5
23	120	2942	95	50	100	-	5,0
24	30	6000	95	-	100	0,5	5,5
25	7	1471	95	50	-	-	4,5

N) Na seguinte tabela, estão reunidos exemplos de formulações de acordo com a invenção, do enantiômero R do composto do exemplo 3 e da substância ativa 2. 100 ml da preparação farmacêutica contêm:

exem- plo	1' (base) (mg)	2 (mg)	eta- nol/água (% v/v)	α- tocofo- rol (mg)	BHT (mg)	EDTA (mg)	Valor de pH (HCl ou tampão)
1	7	735	70	-	100	-	4,5

exem- plo	1' (base) (mg)	2 (mg)	eta- nol/água (% v/v)	α- tocofo- rol (mg)	BHT (mg)	EDTA (mg)	Valor de pH (HCl ou tampão)
2	7	1471	70	50	-	-	5,0
3	30	368	70	-	-	4	4,0
4	120	735	70	50	-	0,5	5,5
5	30	1471	70	-	100	1	5,0
6	15	735	70	-	50	2	5,5
7	30	1471	80	-	-	1	4,5
8	30	735	80	-	-	2	5,0
9	120	2942	80	-	100	-	4,0
10	15	2942	80	50	-	1	4,5
11	7	1471	80	-	100	2	5,5
12	30	2942	80	50	-	3	6,0
13	120	2942	90	50	-	-	4,5
14	120	1471	90	-	100	-	5,0
15	7	735	90	-	-	0,5	4,0
16	30	735	90	50	-	-	5,0
17	30	1471	90	-	100	-	4,5
18	30	2942	90	-	50	-	5,0
19	30	735	90	50	-	0,5	5,5
20	30	6000	90	-	100	0,5	5,0
21	60	2942	90	50	-	1	5,5
22	30	2942	90	-	50	0,5	4,5
23	120	2942	95	50	100	-	5,0
24	30	6000	95	-	100	0,5	5,5
25	7	1471	95	50	-	-	4,5

O) Na seguinte tabela, estão reunidos exemplos de formulações de acordo com a invenção, do enantiômero R do composto do exemplo 7 e da substância ativa **2**. 100 ml da preparação farmacêutica contêm:

exem- plo	1' (base) (mg)	2 (mg)	eta- nol/água (% v/v)	α- tocofer- ol (mg)	BHT (mg)	ED- TA (mg)	Valor de pH (HCl ou tampão)
1	7	735	70	-	100	-	4,5
2	7	1471	70	50	-	-	5,0
3	30	368	70	-	-	4	4,0
4	120	735	70	50	-	0,5	5,5
5	30	1471	70	-	100	1	5,0
6	15	735	70	-	50	2	5,5
7	30	1471	80	-	-	1	4,5
8	30	735	80	-	-	2	5,0
9	120	2942	80	-	100	-	4,0
10	15	2942	80	50	-	1	4,5
11	7	1471	80	-	100	2	5,5
12	30	2942	80	50	-	3	6,0
13	120	2942	90	50	-	-	4,5
14	120	1471	90	-	100	-	5,0
15	7	735	90	-	-	0,5	4,0
16	30	735	90	50	-	-	5,0
17	30	1471	90	-	100	-	4,5
18	30	2942	90	-	50	-	5,0
19	30	735	90	50	-	0,5	5,5
20	30	6000	90	-	100	0,5	5,0
21	60	2942	90	50	-	1	5,5
22	30	2942	90	-	50	0,5	4,5
23	120	2942	95	50	100	-	5,0
24	30	6000	95	-	100	0,5	5,5
25	7	1471	95	50	-	-	4,5

P) Na seguinte tabela, estão reunidos exemplos de formulações de acordo com a invenção, do enantiômero R do composto do exemplo 9 e da substância ativa **2**. 100 ml da preparação farmacêutica contém:

exem- plo	1' (base) (mg)	2 (mg)	eta- nol/água (% v/v)	α- tocofo- rol (mg)	BHT (mg)	ED- TA (mg)	Valor de pH (HCl ou tampão
1	7	735	70	-	100	-	4,5
2	7	1471	70	50	-	-	5,0
3	30	368	70	-	-	4	4,0
4	120	735	70	50	-	0,5	5,5
5	30	1471	70	-	100	1	5,0
6	15	735	70	-	50	2	5,5
7	30	1471	80	-	-	1	4,5
8	30	735	80	-	-	2	5,0
9	120	2942	80	-	100	-	4,0
10	15	2942	80	50	-	1	4,5
11	7	1471	80	-	100	2	5,5
12	30	2942	80	50	-	3	6,0
13	120	2942	90	50	-	-	4,5
14	120	1471	90	-	100	-	5,0
15	7	735	90	-	-	0,5	4,0
16	30	735	90	50	-	-	5,0
17	30	1471	90	-	100	-	4,5
18	30	2942	90	-	50	-	5,0
19	30	735	90	50	-	0,5	5,5
20	30	6000	90	-	100	0,5	5,0
21	60	2942	90	50	-	1	5,5
22	30	2942	90	-	50	0,5	4,5
23	120	2942	95	50	100	-	5,0
24	30	6000	95	-	100	0,5	5,5
25	7	1471	95	50	-	-	4,5

Q) Na seguinte tabela, estão reunidos exemplos de formulações de acordo com a invenção, do enantiômero R do composto do exemplo 14 e da substância ativa **2**. 100 ml da preparação farmacêutica contêm:

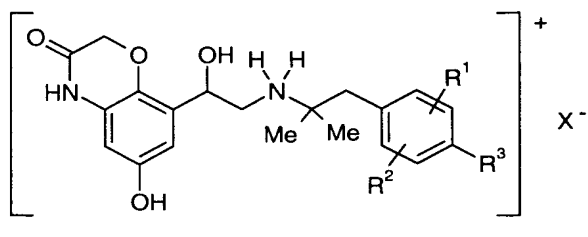
exem- plo	1' (base) (mg)	2 (mg)	eta- nol/água (% v/v)	α- tocofo- rol (mg)	BHT (mg)	EDTA (mg)	Valor de pH (HCl ou tampão)
1	7	735	70	-	100	-	4,5
2	7	1471	70	50	-	-	5,0
3	30	368	70	-	-	4	4,0
4	120	735	70	50	-	0,5	5,5
5	30	1471	70	-	100	1	5,0
6	15	735	70	-	50	2	5,5
7	30	1471	80	-	-	1	4,5
8	30	735	80	-	-	2	5,0
9	120	2942	80	-	100	-	4,0
10	15	2942	80	50	-	1	4,5
11	7	1471	80	-	100	2	5,5
12	30	2942	80	50	-	3	6,0
13	120	2942	90	50	-	-	4,5
14	120	1471	90	-	100	-	5,0
15	7	735	90	-	-	0,5	4,0
16	30	735	90	50	-	-	5,0
17	30	1471	90	-	100	-	4,5
18	30	2942	90	-	50	-	5,0
19	30	735	90	50	-	0,5	5,5
20	30	6000	90	-	100	0,5	5,0
21	60	2942	90	50	-	1	5,5
22	30	2942	90	-	50	0,5	4,5
23	120	2942	95	50	100	-	5,0
24	30	6000	95	-	100	0,5	5,5
25	7	1471	95	50	-	-	4,5

L) Na seguinte tabela, estão reunidos exemplos de formulações de acordo com a invenção, do enantiômero R do composto do exemplo 17 e da substância ativa **2**. 100 ml da preparação farmacêutica contêm:

exem- plo	1' (base) (mg)	2 (mg)	eta- nol/água (% v/v)	α- tocofer- ol (mg)	BHT (mg)	EDTA (mg)	Valor de pH (HCl ou tampão)
1	7	735	70	-	100	-	4,5
2	7	1471	70	50	-	-	5,0
3	30	368	70	-	-	4	4,0
4	120	735	70	50	-	0,5	5,5
5	30	1471	70	-	100	1	5,0
6	15	735	70	-	50	2	5,5
7	30	1471	80	-	-	1	4,5
8	30	735	80	-	-	2	5,0
9	120	2942	80	-	100	-	4,0
10	15	2942	80	50	-	1	4,5
11	7	1471	80	-	100	2	5,5
12	30	2942	80	50	-	3	6,0
13	120	2942	90	50	-	-	4,5
14	120	1471	90	-	100	-	5,0
15	7	735	90	-	-	0,5	4,0
16	30	735	90	50	-	-	5,0
17	30	1471	90	-	100	-	4,5
18	30	2942	90	-	50	-	5,0
19	30	735	90	50	-	0,5	5,5
20	30	6000	90	-	100	0,5	5,0
21	60	2942	90	50	-	1	5,5
22	30	2942	90	-	50	0,5	4,5
23	120	2942	95	50	100	-	5,0
24	30	6000	95	-	100	0,5	5,5
25	7	1471	95	50	-	-	4,5

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação farmacêutica, caracterizada pelo fato de que contém como substância ativa um ou mais compostos da fórmula geral **1**



na qual

5 R^1 representa hidrogênio, C_{1-4} -alquila, $O-C_{1-4}$ -alquila ou halogênio;

R^2 representa hidrogênio, C_{1-4} -alquila, $O-C_{1-4}$ -alquila ou halogênio;

10 R^3 representa hidrogênio, C_{1-4} -alquila, $O-C_{1-4}$ -alquila, halogênio, OH, $-O-C_{1-4}$ -alquilen-COOH ou $O-C_{1-4}$ -alquilen-COO- C_{1-4} -alquila,

X^- representa um ânion negativamente carregado uma ou mais vezes, preferivelmente um ânion negativamente carregado uma ou mais vezes selecionado do grupo consistindo em cloreto, brometo, iodeto, sulfato, fosfato, metanossulfonato, nitrato, maleato, acetato, benzoato, citrato, salicilato, trifluoracetato, fumarato, tartarato, oxalato, succinato, benzoato e p-toluenossulfonato,

eventualmente na forma de seus tautômeros, enantiômeros, misturas dos enantiômeros, racematos, solvatos ou hidratos; uma substância ativa **2** selecionada do grupo consistindo em budesonida, beclometasona, 20 fluticasona, ciclesonida ou um metabolito destes, eventualmente na forma de seus tautômeros, enantiômeros, misturas dos enantiômeros, racematos, solvatos ou hidratos; pelo menos um ácido farmacologicamente tolerável ou um sistema tampão farmacologicamente tolerável, eventualmente outros excipientes farmacologicamente toleráveis, também como solvente o etanol ou 25 uma mistura de água e etanol.

2. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de conter uma substância ativa **2** e um ou mais com-

postos da fórmula **1**, na qual

R^1 representa hidrogênio, metila, etila, flúor ou cloro;

R^2 representa hidrogênio, metila, etila, flúor ou cloro;

R^3 representa hidrogênio, metila, etila, propila, OH, metóxi, etóxi,
 5 flúor, cloro, bromo, $O-CH_2-COOH$, $O-CH_2-COO$ metila ou $O-CH_2-COO$ etila, $-O-CH_2-CH_2COOH$, $O-CH_2-CH_2COO$ metila ou $O-CH_2-CH_2COO$ etila, $-O-CH_2-CH_2-CH_2COOH$, $O-CH_2-CH_2-CH_2COO$ metila ou $-O-CH_2-CH_2-CH_2COO$ etila;

X^- representa um ânion negativamente carregado uma ou mais
 vezes, preferivelmente um ânion negativamente carregado uma ou mais ve-
 10 zes selecionado do grupo consistindo em cloreto, brometo, iodeto, sulfato,
 fosfato, metanossulfonato, nitrato, maleato, acetato, benzoato, citrato, salici-
 lato, trifluoracetato, fumarato, tartarato, oxalato, succinato, benzoato e p-
 toluenossulfonato,

eventualmente na forma de seus tautômeros, enantiômeros, mis-
 15 turas dos enantiômeros, racematos, solvatos ou hidratos.

3. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1,
 caracterizada pelo fato de conter uma substância ativa **2** e um ou mais com-
 postos da fórmula **1**, na qual

R^1 representa hidrogênio ou metila, preferivelmente hidrogênio;

20 R^2 representa hidrogênio ou metila, preferivelmente hidrogênio;

R^3 representa metila, OH, metóxi, flúor, cloro, bromo, $O-CH_2-$
 $COOH$ ou $-O-CH_2-COO$ etila;

um ânion negativamente carregado uma ou mais vezes selecio-
 nado do grupo consistindo em cloreto, brometo, sulfato, metanossulfonato,
 25 maleato, acetato, benzoato, citrato, salicilato, trifluoracetato, fumarato, tarta-
 rato e succinato;

eventualmente na forma de seus tautômeros, enantiômeros, mis-
 turas dos enantiômeros, racematos, solvatos ou hidratos.

4. Formulação farmacêutica de acordo com uma das reivindica-
 30 ções 1 a 3, caracterizada pelo fato de que a substância ativa **2** é selecionada
 do grupo consistindo em budesonida, ciclesonida ou um metabolito destes,
 eventualmente na forma de seus tautômeros, enantiômeros, misturas dos

enantiômeros, racematos, solvatos ou hidratos.

5. Formulação farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que o ácido farmacologicamente tolerável é selecionado dos ácidos inorgânicos ácido clorídrico, ácido fosfórico, ácido bromídrico, ácido nítrico e ácido sulfúrico ou dos ácidos orgânicos ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maléico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico, ácido propiônico, ácido sórbico, ácido benzóico, ácido metanossulfônico ou ácido benzenossulfônico.

6. Formulação farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que o sistema tampão farmacologicamente tolerável é selecionado do grupo consistindo em um tampão de citrato, tampão de acetato e tampão de fosfato.

7. Formulação farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada por pelo fato de que apresenta um pH de 2,0 a 6,5.

8. Formulação farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que o teor de **1'** e de **2** independentes um do outro, importa em cada caso em cerca de 0,1 a 6000 mg por 100 ml de solução.

9. Formulação farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de conter como outro excipiente farmacologicamente tolerável, um formador de complexo.

10. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que o teor de formadores de complexos importa em 0,1 a 50 mg por 100 ml de solução.

11. Formulação farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de conter como outro excipiente farmacologicamente tolerável um antioxidante.

12. Formulação farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 1 a 11, caracterizada pelo fato de conter como outro excipiente farmacologicamente tolerável um antioxidante selecionado do grupo consistindo em ácido ascórbico, propilgalato, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno,

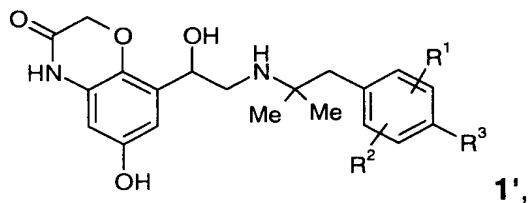
terc.-butilhidroxiquinona, tris(2,4-di-terc-butilfenil)fosfito e tetraquis[metileno(3,5-di-terc-butilhidroxihidrocinato)]metano, tocoferol, naringenina e resveratrol.

13. Formulação farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 1 a 12, caracterizada pelo fato de conter como solvente, uma mistura de água e etanol.

14. Formulação farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 1 a 13, caracterizada pelo fato de conter como cossolvente, álcool benzílico, γ -butirolactona ou éter dietilenoglicolmonoetílico.

15. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de conter como solvente, uma mistura de água e etanol, na qual a proporção volumétrica percentual de etanol se encontra na faixa entre 30 e 99 %.

16. Formulação farmacêutica caracterizada pelo fato de contêm como substância ativa uma base livre da fórmula 1'



na qual os radicais R¹, R² e R³ podem ter os significados mencionados nas reivindicações 1 a 3, eventualmente na forma de seus tautômeros, enantiômeros, misturas dos enantiômeros, racematos, solvatos ou hidratos; uma substância ativa 2 selecionada do grupo consistindo em budesonida, beclometasona, fluticasona, ciclesonida ou um metabolito destes, eventualmente na forma de seus tautômeros, enantiômeros, misturas dos enantiômeros, racematos, solvatos ou hidratos; pelo menos um ácido farmacologicamente tolerável, eventualmente outros excipientes farmacologicamente toleráveis, também como solventes etanol ou uma mistura de água e etanol.

17. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de que a substância ativa 2 é selecionada do grupo consistindo em budesonida, ciclesonida ou um metabolito destes eventualmente na forma de seus tautômeros, enantiômeros, misturas dos enantiôme-

ros, racematos, solvatos ou hidratos.

5 18. Uso de uma formulação farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 16 caracterizado pelo fato de que é para a produção de um fármaco para o tratamento de doenças das vias respiratórias.

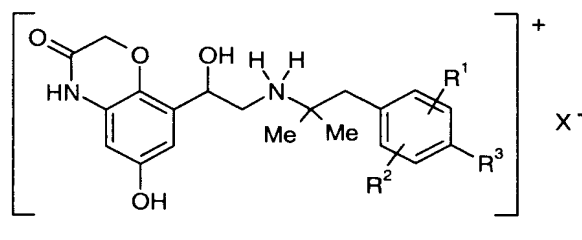
 19. Kit de inalação caracterizado pelo fato de que consiste em uma formulação farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 16 e um inalador adequado para a nebulização dessa formulação farmacêutica.

10 20. Kit de inalação como definido na reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que o inalador é o Respimat®.

RESUMO

Patente de Invenção: "FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, USO DA MESMA E KIT DE INSTALAÇÃO".

A presente invenção refere-se a uma formulação de aerossol
5 livre de gás propelente, que contém um ou mais compostos da fórmula geral (1),



na qual os radicais R^1 , R^2 , R^3 e X^- podem ter os significados mencionados nas reivindicações e no relatório descritivo e uma outra substância ativa **2**, para a inalação.