



(11) **Número de Publicação:** PT 771189 E

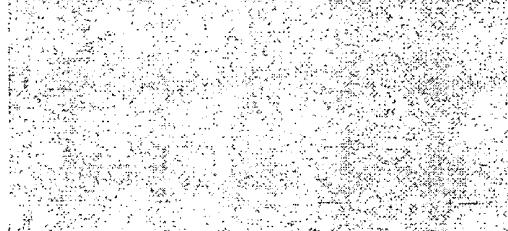
(51) **Classificação Internacional:** (Ed. 6)
A61K009/00 A A61K009/14 B

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

(22) Data de depósito: 1995.06.21	(73) Titular(es): SOFOTEC GMBH & CO. KG WEISSMULLERSTRASSE 45 60314 FRANKFURT, MAIN DE
(30) Prioridade: 1994.07.16 DE 4425255	
(43) Data de publicação do pedido: 1997.05.07	(72) Inventor(es): ANNE H. DE BOER WERNER SARLIKOTIS NL DE
(45) Data e BPI da concessão: 2001.08.16	(74) Mandatário(s): PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA RUA DO PATROCÍNIO, 94 1350 LISBOA PT

(54) **Epígrafe:** COMPOSIÇÃO PARA INALAÇÃO

(57) **Resumo:**



H L A

DESCRIÇÃO

"Composição para inalação"

A presente invenção diz respeito a uma preparação farmacêutica para aplicação por inalação em que a substância activa micronizada, ou a mistura de substâncias activas micronizadas, é colocada sobre um excipiente sem se utilizar um aglutinante.

As substâncias activas que são administradas por inalação têm que penetrar profundamente nos pulmões para apresentar um efeito tópico ou sistémico. Para se conseguir isso o diâmetro das partículas da substância activa não podem ultrapassar aproximadamente 5 a 10 μm . Além disso a substância activa, ou mistura de substâncias activas, é administrada ao paciente através de uma aparelhagem adequada, um inalador. Para isso a substância activa é primeiro ou previamente doseada, por exemplo em cápsulas ou em blister, ou armazenada em maiores quantidades no inalador para depois ser introduzida nos pulmões através do processo de inspiração do paciente, passando nesse processo por um dispositivo de dosagem e depois por um dispositivo de dispersão, por exemplo uma câmara de turbulência em que as partículas primárias são redispersas.

As substâncias activas utilizadas de elevada tenuidade possuem, devido ao respectivo tamanho de partícula, uma elevada área superficial específica resultando daí uma distribuição de forças com propriedades adesivas e coesivas pronunciadas, que, por sua vez, resulta em que a produção desses póis apresente dificuldades técnicas e processuais. Os passos técnicos processuais são a mistura das substâncias activas quando se

L

utilizam misturas de substâncias activas, o armazenamento e o transporte dos pós, o enchimento de cápsulas, blisters ou inaladores bem como a dosagem das quantidades terapêuticas. Os processos de aglomeração normalmente utilizados em farmácia, por exemplo a granulação, não podem ser utilizados uma vez que as partículas assim obtidas aderem tão fortemente entre si que deixam de existir, ou se torna impossível gerar, partículas de substância activa que penetrem nos pulmões. Além disso as substâncias adjuvantes correntemente utilizadas em farmácia não podem ser utilizadas para preparações farmacêuticas inalativas uma vez que a acção toxicológica dessas substâncias para aplicação pulmonar é, em grande medida, ainda desconhecida.

Para resolver os problemas indicados foi proposto, por exemplo na EP 0 398 631, submeter as partículas activas a um processo de moagem até atingirem um tamanho médio de partícula de 5 μm a 10 μm sendo depois ou misturadas com uma substância sólida de suporte normalmente utilizada em farmácia em que esta substância apresenta um diâmetro de partícula médio de 30 μm a 80 μm , aproximadamente, ou produzindo aglomerados redondos das partículas de substância activa (chamados pellets macios) em que estes se decompõem novamente nas respectivas partículas primárias durante a inalação. Um processo para a produção desses pellets macios também é descrito (GB 1,569,612 e GB 1,520,247). Nesse processo tem que se regular o teor de humidade da substância activa previamente à produção dos pellets macios. Os pellets macios podem, como é descrito por exemplo na DE 25 35 258 e GB 1,520,247, ser colocados em cápsulas. Ensaios in vitro mostraram que durante o processo de esvaziamento dessas cápsulas por um inalador pelo menos 50% da substância aí colocada era retirada.

F L A

Esses pellets macios, produzidos de acordo com os processos anteriormente referidos, apresentam no entanto uma taxa de dispersão (rácio entre as partículas de substância activa que penetra nos pulmões após o esvaziamento e a quantidade colocada inicialmente na cápsula) que ainda não é satisfatória.

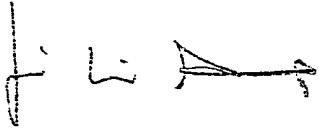
Para um caudal de 60 l/min verificaram-se num impinger de cascata (four-Stage-Liquid Impinger) para sistemas comercialmente disponíveis taxas de dispersão de 13.8-29.5% da dose nominal.

Num outro processo (DE 22 29 981) misturou-se a substância activa com um excipiente solúvel, aplicado normalmente em farmácia, em que esse excipiente possui um tamanho de partícula entre 80 μm e 150 μm . Esse processo apresenta a desvantagem dessa formulação possuir más propriedades de escoamento.

A DE 41 40 689 descreve um pó para inalação constituído por uma substância adjuvante fisiologicamente adequada com um tamanho de partícula médio de aproximadamente 20 μm e um segundo componente, uma substância adjuvante com partículas mais pequenas com tamanho de partícula de aproximadamente 10 μm .

Essa mistura é introduzida em cápsulas sendo inalada através de dispositivos que são descritos na DE 33 45 722. Também neste caso a má capacidade de escoamento constitui uma desvantagem.

A EP 258 356 descreve micropartículas para inalação constituídas por um conglomerado de substâncias adjuvantes, por exemplo lactose, xilitol e manitol com tamanhos entre 30 μm e 150 μm . Nesse processo o problema consiste num processo de produção relativamente complexo para se conseguir obter os



conglomerados de substâncias adjuvantes com um determinado tamanho de partícula.

A DE 28 51 489 A1 descreve uma formulação constituída por dipropionato de beclometasona cujas partículas em 90% de massa são inferiores a 10 μm e um excipiente em pó constituído por partículas cujas dimensões são em 90% de massa inferiores a 400 μm e pelo menos 50% de massa por partículas maiores a 30 μm . Essa formulação pode conter, para além da substância activa dipropionato de beclometasona, ainda um broncodilatador com o mesmo tamanho de partícula, de preferência, do dipropionato de beclometasona. Designam-se como broncodilatadores a orciprenalina, a terbutalina ou o salbutamol.

A transformação para um preparado farmacêutico é efectuada através de um simples processo de mistura.

A WO 91/11179 A1 descreve a utilização de excipientes como a lactose, polissacáridos e outros. Esses excipientes apresentam um tamanho de partícula de 5.0 - 1000 μm e uma rugosidade superficial menor a 1,75. Através de uma simples mistura do excipiente com a substância activa obtém-se o produto final em pó.

A WO 95/11666 A1 descreve um processo para a produção de excipientes no qual, através de um tratamento mecânico, se retiram da superfície das partículas fragmentos e, eventualmente se depositam novamente sobre a superfície. As partículas de excipiente assim tratadas podem ser carregadas com a substância activa em pó através da sua mistura e apresentam uma redispersão melhorada das partículas de substância activa aderentes à superfície.

L L A

O objectivo da presente invenção é o de desenvolver um pó para inalação que seja fácil de produzir, em que não se necessita controlar o teor de humidade das substâncias activas e/ou adjuvantes durante o processo de produção e que apresenta um elevado grau de redispersão. Além disso a formulação deve possuir propriedades de escoamento satisfatórias e ser de fácil decomposição no inalador para tamanhos de partículas que penetrem nos pulmões. Em condições idênticas deve ser possível redispersar pelo menos 40%.

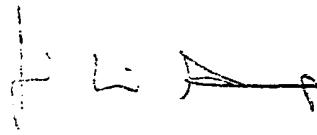
Esse objectivo é atingido como é descrito nas reivindicações.

Para a formulação de acordo com a presente invenção pode-se prescindir de um condicionamento, por exemplo processos de purificação adicionais, do excipiente utilizado.

As partículas do excipiente estão comercializadas ou podem ser obtidas por fraccionamento (peneiro) num determinado tamanho de partícula ou numa determinada fracção granulométrica.

A determinação do tamanho de partícula das partículas de excipiente foi efectuada através da medição de imagens obtidas por microscopia electrónica de varrimento e/ou por análise granulométrica. A determinação do tamanho de partícula das partículas de substância activa foi efectuada através da medição de imagens obtidas por microscopia electrónica de varrimento e/ou por espectrometria de difracção por raios laser.

Esta formulação em pó é de produção fácil e económica e possui, tanto em comparação com o pó não tratado da substância activa como em comparação com os pellets macios, um escoamento consideravelmente melhorado. Isso verifica-se pelos resultados



da Tabela 1. Uma menor altura da carga significa um melhor escoamento da formulação.

Quanto mais próximos forem os valores do volume aparente e do volume de compactação melhor será o escoamento. Mas também o esvaziamento e a subsequente redispersão é melhor em comparação com as formulações conhecidas até ao momento (misturas, pellets macios de acordo com a GB 1 569 612 ou GB 1 520 247 ou o pó da substância activa não tratado) isto é, a quantidade remanescente no inalador é menor e o teor em partículas que penetram nos pulmões é maior.

A formulação pode conter diferentes substâncias activas como, por exemplo, analgésicos, antialergicos, antibióticos, anticolinérgicos, anti-histamínicos, substâncias com acção anti-inflamatória, antipiréticos, corticóides, esteróides, antitússicos, broncodilatadores, diuréticos, enzimas, substâncias com acção cardio-vascular, hormonas, proteínas e péptidos. Exemplos para analgésicos são a codeína, a diamorfina, a dihidromorfina, a ergotamina, o fentanil e a morfina. Exemplos para antialérgicos são o ácido cromoglicínico e o nedocromil. Exemplos para antibióticos são as cefalosporinas, a fusafungina, a neomicina, as penicilinas, a pentamidina, a estreptomicina, as sulfonamidas e as tetraciclinas. Exemplos para anticolinérgicos são a atropina, o metonitrato de atropina, o brometo de ipratrópio, o brometo de oxitrópio e o cloreto de tróspio. Exemplos para anti-histamínicos são a azelastina, a flezastina e o metapirileno. Exemplos de substâncias com acção anti-inflamatória são a beclometasona, o budesonido, a dexametasona, a flunisolida, a fluticasona, o tipredano e o triacinalolono. Exemplos para antitússicos são a narcotina e a noscapina. Exemplos para broncodilatadores são o bambuterol, o bitolterol, o carbuterol, o clembuterol, a efedrina a epinefrina, o formoterol, o fenoterol, a hexoprenalina, o ibuterol, a isoprenalina, o

F L A

isoproterenol, o metaproterenol, a orciprenalina, a fenilefrina, a fenilpropanolamina, o pirbuterol, o procaterol, o reproterol, o rimiterol, o salbutamol. O salmeterol, o sulfonterol, a terbutalina e o tolbuterol. Exemplos para diuréticos são o amilorido e o furosemido. Um exemplo para enzimas é a tripsina. Exemplos para substâncias com acção cardiovascular são o diltiazem e a nitroglicerina. Exemplos para hormonas são a cortisona, a hidrocortisona e a prednisolona. Exemplos para proteínas e péptidos são as ciclosporinas, o cetrorelix, o glucagon e a insulina. Outras substâncias activas que podem ser utilizadas são o adrenocrómio, a colquicina, a heparina, a escopolamina. Os exemplos de substâncias activas referidas podem ser utilizados na sua forma de bases ou ácido ou na sua forma de sal fisiologicamente compatíveis. Como iões contrários podem-se utilizar metais alcalino-terrosos ou metais alcalinos fisiologicamente compatíveis ou aminas bem como, por exemplo, o acetato, o benzoato, o hidrogenocarbonato, o hidrogenotartarato, o brometo, o cloreto, o iodeto, o carbonato, o citrato, o fumarato, o malato, o gluconato, o lactato, o pamoato e o sulfato. Também se podem utilizar ésteres, por exemplo o acetato, o acetonido, o propionato, o dipropionato, o valerato.

A formulação de acordo com a presente invenção pode também ser constituída por uma mistura de várias substâncias activas finamente moídas, por exemplo de cromoglicato de sódio e hidrocloreto de reproterol. Como já foi descrito, 100% das partículas de substância activa deveriam possuir um tamanho inferior a 10 µm, de preferência situar-se entre 1 µm e 5 µm.

O rácio entre a substância activa e o excipiente depende das substâncias utilizadas. Através dos exemplos verificou-se que se obtêm bons resultados ao utilizar-se 5 a 80 porcento de

L. A.

massa da substância activa para 20 a 90 porcento de massa do excipiente, de preferência 30 a 70 porcento de massa da substância activa para 30 a 70 porcento de massa do excipiente.

Para além da substância activa e do excipiente as formulações podem ser constituídas ainda por outras substâncias como aromatizantes, por exemplo sacarina ou aroma de hortelã pimenta. Esses componentes podem perfazer, por exemplo, 10-20% de massa em relação à massa da substância activa ou mistura de substâncias activas.

A produção da formulação é efectuada por mistura dos componentes num misturador adequado, por exemplo um misturador de recipiente móvel, um misturador rotativo, um misturador de alta velocidade ou misturadores fluidificantes. Como misturador de recipiente móvel pode-se utilizar, por exemplo, o misturador Turbula, da W.A. Bachofen AG, Basel, CH; como misturador de alta velocidade o misturador Diosna, Dierks und Söhne, Osnabrück, RFA.

Durante esse processo introduzem-se os componentes no misturador e misturam-se durante o tempo necessário até que os cristais do excipiente estejam cobertos pela substância activa porfirizada, ou mistura de substâncias activas, reduzindo-se gradualmente a quantidade de material porfirizado e obtendo-se partículas redondas revestidas.

Podem-se ainda utilizar outros processos, por exemplo o processo de turbilhão de ar ou processos por vibração, para produzir as formulações de pó de acordo com a presente invenção. Nesses processos faz-se com que as partículas de excipiente contidas num recipiente tenham um movimento rotativo. As partículas da substância activa conseguem assim depositar-se sobre o excipiente obtendo-se a formulação de acordo com a presente invenção.

F L

De forma a demonstrar as vantagens da formulação de acordo com a presente invenção em comparação com a mistura das duas substâncias activas e dos pellets macios produzidos de acordo com a GB 1,569,612 e GB 1,520,247, produziram-se essas duas formulações e determinaram-se alguns parâmetros físicos.

A produção da mistura das duas substâncias activas foi efectuada através de um misturador de recipiente móvel (misturador Turbula; W.A. Bachofen AG Basel). Os pellets macios foram produzidos colocando as substâncias activas porfirizadas no tamis inferior de uma torre de tamises para a calibração de granulados (Retsch, RFA) tendo-se colocado o aparelho a vibrar até se produzirem aglomerados redondos de substância activa.

Nas tabelas seguintes estão representadas alguns resultados comparativos.

Ensaio 1

Mistura de substâncias activas: duas partes de massa de cromoglicato disódico e uma parte de massa de hidrocloreto de reproterol.

	Aglomerados nucleares	Mistura	Pellets macios
Volume aparente (ml/g)	2,2	7,2	3,8
Volume de compactação (20x) (ml/g)	2	5	3
razão de Hausner	1,10	1,44	1,27
Altura de carga (mm)	24	35	29
Redispersão (%) a um caudal de 60 l/min	50	40	35
Redispersão (%) a um caudal de 60 l/min	30	10	15

Lia

Os pellets macios foram obtidos de acordo com as patentes GB 1,569,612 e GB 1,520,247.

Ensaio 2

Mistura de substâncias activas: três partes de massa de cromoglicato disódico e duas partes de massa de hidrocloreto de reproterol.

	Aglomerados nucleares	Mistura	Pellets macios
Volume aparente (ml/g)	2	7,2	3,8
Volume de compactação (20x) (ml/g)	1,9	5	3
razão de Hausner	1,05	1,44	1,27
Altura de carga (mm)	23	35	29
Ângulo de escoamento (°)	48	59	54

O volume aparente e o volume de compactação foram determinados de acordo com métodos conhecidos.

Introduziram-se cuidadosamente 100 g da formulação numa proveta graduada. O volume determinado representa o volume aparente. A proveta graduada é colocada num compactador. Efectuam-se 20 compactações. O volume determinado representa o volume de compactação (ver também Voigt R., Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, Verlag Chemie, 5^a edição, página 148).

A razão de Hausner é o rácio entre volume aparente e volume de compactação.



A altura da carga foi determinada com a ajuda de uma proveta com um diâmetro de 42 mm tendo-se vertido lentamente o pó até se atingir um montículo de altura máxima que foi determinada. A redispersão foi determinada através de um inalador e um impinger de cascata tendo-se determinada a percentagem, em relação à massa inicial, de pó que se depositou da segunda à quarta cascata. Esse ensaio foi efectuado a dois caudais volumétricos distintos.

Exemplo 1

Colocaram-se 266,8 g de cromoglicato disódico micronizado e 133,2 g de hidrocloreto de reproterol micronizado num tamis com uma abertura de malha de 0,125 mm e efectuou-se a sua tamisaçao tendo-se de seguida colocado num misturador Diosna PWC Dierks und Söhne, Osnabrück RFA. Adicionaram-se 600,0 g de lactose comercial com uma distribuição granulométrica de 100% < 800 µm, 12% - 35% < 400 µm e 7% < 200 µm. De seguida misturouse durante 30 minutos. Os aglomerados nucleares assim produzidos possuem um bom escoamento e podem ser colocados num inalador. As propriedades desses aglomerados nucleares estão referidas no ensaio 1.

Exemplo 2

Efectuou-se a tamisaçao de 3000 g de cromoglicato disódico micronizado e 200,0 g de hidrocloreto de reproterol micronizado num tamis com uma abertura de malha de 0,125 mm efectuando-se de seguida a sua mistura num misturador de recipiente móvel (misturador Turbula; W.A. Bachofen AG Basel). Adicionaram-se 500,0 g de lactose comercial com uma distribuição granulométrica de 100% < 800 µm, 12% - 35% < 400 µm e 7% < 200 µm. De seguida misturouse durante 30 minutos. Os aglomerados

nucleares assim produzidos possuem uma boa capacidade de escoamento e podem ser colocados num inalador. As propriedades desses aglomerados nucleares estão referidas no ensaio 2.

Exemplo 3

Efectuou-se a tamisação de 30 g de budesonido micronizado num tamis com uma abertura de malha de 0,125 mm colocando-se de seguida num misturador de recipiente móvel (misturador Tubula; W.A. Bachofen AG Basel). Adicionaram-se 270 g de lactose comercial com uma distribuição granulométrica de 100% < 800 µm, 12% - 35% < 400 µm e 7% < 200 µm. De seguida misturou-se durante 45 minutos. Os aglomerados nucleares assim produzidos possuem uma boa capacidade de escoamento e podem ser colocados num inalador, num cartucho ou num blister.

Exemplo 4

Efectuou-se a tamisação de 100 g de salbutamol micronizado num tamis com uma abertura de malha de 0,125 mm colocando-se de seguida num misturador de recipiente móvel (misturador Tubula; W.A. Bachofen AG Basel). Adicionaram-se 300 g de lactose comercial com uma distribuição granulométrica de 100% < 800 µm, 12% - 35% < 400 µm e 7% < 200 µm. De seguida misturou-se durante 45 minutos. Os aglomerados nucleares assim produzidos possuem uma boa capacidade de escoamento e podem ser colocados num inalador, num cartucho ou num blister.

Exemplo 5

20 g de 17,21-dipropionato de beclometasona foram tamizados num tamis com uma abertura de malha de 0,125 mm colocando-se de seguida num misturador de recipiente móvel

(misturador Tubula; W.A. Bachofen AG Basel). Adicionaram-se 380 g de lactose comercial com uma distribuição granulométrica de 100% < 800 µm, 12% - 35% < 400 µm e 7% < 200 µm. De seguida misturou-se durante 45 minutos. Os aglomerados nucleares assim produzidos possuem uma boa capacidade de escoamento e podem ser colocados num inalador, num cartucho ou num blister.

Exemplo 6

20 g de brometo de ipratropio foram tamizados num tamis com uma abertura de malha de 0,125 mm colocando-se de seguida num misturador de recipiente móvel (misturador Tubula; W.A. Bachofen AG Basel). Adicionaram-se 380 g de lactose comercial com uma distribuição granulométrica de 100% < 800 µm, 12% - 35% < 400 µm e 7% < 200 µm. De seguida misturou-se durante 45 minutos. Os aglomerados nucleares assim produzidos possuem uma boa capacidade de escoamento e podem ser colocados num inalador, num cartucho ou num blister.

Lisboa, 15 de Novembro de 2001

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

H — A +

H U A

REIVINDICAÇÕES

1. Mistura, caracterizada por se misturar uma substância activa, ou uma mistura de substâncias activas, com um tamanho médio de partícula entre 0,01 μm e 10 μm , com lactose comercial como excipiente com um tamanho médio de partícula entre 600 μm e menor a 1000 μm .
2. Mistura de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por se utilizar uma substância activa, ou uma mistura de substâncias activas, com um tamanho médio de partícula entre 1 μm e 5 μm .
3. Processo para a produção da formulação de acordo com as reivindicações 1 e 2 para a produção de fármacos para a inalação.
4. Processo para a produção da formulação de acordo com as reivindicações 1 e 2 caracterizado por as partículas de excipiente estarem revestidas pelas partículas da substância activa.
5. Utilização da formulação para a produção de fármacos de acordo com uma das reivindicações 1 a 2, caracterizada por a composição destes ser de 5 a 80 porcento de massa da substância activa, ou mistura de substâncias activas, e 20 a 90 porcento de massa do excipiente, de preferência 30 a 70 porcento de massa da substância activa e 30 a 70 porcento de massa do excipiente.
6. Utilização da formulação para a produção de fármacos de acordo com uma das reivindicações 1 a 2, caracterizada por

se utilizar, para além da substância activa ou mistura de substâncias activas e do excipiente ou mistura de excipientes, ainda outras substâncias adjuvantes fisiologicamente aceitáveis.

7. Formulação farmacológica de acordo com umas das reivindicações 1 a 2, caracterizada por se utilizar como mistura de substâncias activas uma mistura constituída por reproterol e pelo sal disódico do ácido cromoglicínico.
8. Formulação farmacológica de acordo com umas das reivindicações 1 a 2, caracterizada por se utilizar como substância activa o budesonido.
9. Formulação farmacológica de acordo com umas das reivindicações 1 a 2, caracterizada por se utilizar como substância activa o salbutamol.
10. Formulação farmacológica de acordo com umas das reivindicações 1 a 2, caracterizada por se utilizar como substância activa o cetrorelix.
11. Formulação farmacológica de acordo com umas das reivindicações 1 a 2, caracterizada por se utilizar como substância activa a beclometasona.
12. Formulação farmacológica de acordo com umas das reivindicações 1 a 2, caracterizada por se utilizar como substância activa o brometo de ipratropio.

Lisboa, 15 de Novembro de 2001

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

