

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

(22) Data de pedido: 2007.06.28	(73) Titular(es): NOVARTIS AG	
(30) Prioridade(s): 2006.06.30 GB 0613161	LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL	CH
(43) Data de publicação do pedido: 2009.03.25	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: 2013.05.15 162/2013	STEPHAN ABEL	DE
	BARBARA HAEBERLIN	CH
	WOLFGANG WIRTH	CH
	FRANK STOWASSER	DE
	ANTON BAUMBERGER	CH
	(74) Mandatário:	
	LUÍS MANUEL DE ALMADA DA SILVA CARVALHO	
	RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES DE SAL DE GLICOPIRRÓNIO PARA INALAÇÃO**

(57) Resumo:

PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE FORMULAÇÕES DE PÓ SECO DE UM SAL DE GLICOPIRRÓNIO PARA INALAÇÃO QUE TÊM BOA ESTABILIDADE. O PROCESSO ENVOLVE (A) A MICRONIZAÇÃO DE UM SAL DE GLICOPIRRÓNIO CONJUNTAMENTE COM UM AGENTE ANTI-ADERENTE E (B) A MISTURA DE PARTÍCULAS DE VEÍCULO PARA FORMAR A FORMULAÇÃO DE PÓ SECO.

RESUMO

"COMPOSIÇÕES DE SAL DE GLICOPIRRÓNIO PARA INALAÇÃO"

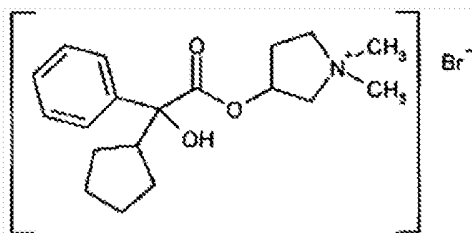
Processo para a preparação de formulações de pó seco de um sal de glicopirrónio para inalação que têm boa estabilidade. O processo envolve (a) a micronização de um sal de glicopirrónio conjuntamente com um agente anti-aderente e (b) a mistura de partículas de veículo para formar a formulação de pó seco.

DESCRIÇÃO

"COMPOSIÇÕES DE SAL DE GLICOPIRRÓNIO PARA INALAÇÃO"

Esta invenção refere-se a compostos orgânicos e à sua utilização como produtos farmacêuticos, ou mais especificamente a um processo para a preparação de pós secos de sais de glicopirrónio.

O brometo de glicopirrónio, i.e. brometo de 3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetil-pirrolidínio, mas também conhecido como glicopirrolato, é um agente antimuscarínico que é actualmente administrado por injeção para reduzir as secreções durante a anestesia e/ou tomado por via oral para o tratamento de úlceras gástricas. Tem a seguinte estrutura química:



e pode ser preparados utilizando o procedimento descrito na patente dos Estados Unidos US 2956062.

Schroeckenstein *et al.*, *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 82(1): 115-119 descrevem a utilização de glicopirrolato numa formulação em aerossol para o tratamento da asma em que uma única administração de uma dose calibrada conseguiu broncodilatação durante até 12 horas.

Sabe-se que os compostos de amónio quaternário com actividade antimuscarínica tendem a aglomerar-se durante a armazenagem. Por exemplo, Ticehurst *et al.*, *International Journal of Pharmaceutics* 193 (2000) páginas 247-259 observam isso em bromidrato de revatopate micronizado. Este problema afecta a estabilidade física e química do fármaco e o seu desempenho em formulações.

O pedido de patente internacional WO 2005/105043 descreve composições em pó seco que apresentam estabilidade melhorada com o tempo e métodos para a sua preparação.

O pedido de patente internacional WO 2001/76575 revela que o glicopirrolato pode ser formulado como um pó seco para administração pulmonar numa formulação de libertação controlada. No exemplo o glicopirrolato micronizado é misturado com estearato de magnésio numa proporção de 75:25 em massa e essa mistura é moída num moinho de bolas e seca para dar um pó seco.

O pedido de patente internacional WO 2005/25536 descreve um método para a produção de partículas de compostos activos para utilização numa composição farmacêutica para inalação pulmonar que envolve a moagem em moinho de jacto de partículas activas com certos materiais aditivos para aumentar a fracção de partículas finas e a dose de partículas finas.

Verificou-se agora, surpreendentemente, que é vantajoso micronizar um sal de glicopirrónio conjuntamente com um agente anti-aderente e depois misturar partículas de veículo uma vez que isto reduz a tendência do fármaco resultante para se aglomerar e melhora portanto a estabilidade do fármaco resultante.

Por conseguinte, em termos gerais, a presente invenção proporciona um processo para a preparação de uma formulação de pó seco de um sal de glicopirrónio para inalação que compreende os passos de (a) misturar um sal de glicopirrónio e um agente anti-aderente para formar uma mistura homogénea; (b) micronizar a mistura e (c) misturar partículas de veículo para formar uma formulação de pó seco, em que o processo melhora a estabilidade do sal de glicopirrónio.

O processamento do sal glicopirrónio desta forma reduz a tendência do fármaco resultante para se aglomerar, um comportamento vulgarmente conhecido de compostos de

amónio quaternário micronizados particularmente quando armazenados em condições de humidade ou de outra forma expostos a humidade.

Preferencialmente o sal de glicopirrónio é glicopirrolato.

Preferencialmente o agente anti-aderente é um ou mais estearatos de metais, um ou mais açúcares cristalinos ou uma sua mistura. Os estearatos de metais especialmente preferidos incluem o estearato de magnésio e o estearato de cálcio. Os açúcares cristalinos especialmente preferidos incluem lactose, mais especialmente mono-hidrato de lactose ou lactose anidra.

Quando o agente anti-aderente é um estearato de metal, o sal de glicopirrónio é convenientemente micronizado com de 1 a 20% em massa do agente anti-aderente, mais preferencialmente de 2 a 10% em massa do agente anti-aderente, mas ainda mais preferencialmente de 3 a 5% em massa do agente anti-aderente.

Quando o agente anti-aderente é um açúcar cristalino, o açúcar cristalino é adequadamente micronizado com o sal de glicopirrónio numa proporção de 0,5:1 a 10:1 em massa, mais preferencialmente de 1:1 a 5:01 em massa, mas ainda mais preferencialmente de 2:1 a 3:1 em massa. Preferencialmente as partículas do veículo são misturadas

com o sal de glicopirrónio micronizado e agente anti-aderente numa proporção de 2000:1 a 5:1 em massa, especialmente de 200:1 a 20:1 em massa. As partículas do veículo são preferencialmente açúcares cristalinos, por exemplo mono-hidrato de lactose ou lactose anidra.

O sal de glicopirrónio e o agente anti-aderente são opcionalmente micronizados conjuntamente com um, dois, três ou mais ingredientes activos adicionais. Alternativamente, o sal de glicopirrónio e o agente anti-aderente e um ou mais ingredientes activos adicionais são micronizados e o produto resultante é misturado com um ou mais ingredientes activos adicionais que já foram micronizados.

Em cada caso, o ou cada ingrediente activo adicional é adequadamente seleccionado do grupo que consiste em fármacos anti-inflamatórios, broncodilatadores, anti-histamínicos, descongestionantes e antitússicos.

Os termos utilizados na especificação têm os seguintes significados:

"Sal de glicopirrónio " tal como aqui utilizado pretende abranger qualquer forma de sal ou contra-íão de glicopirrónio, incluindo mas não limitado a brometo de glicopirrónio (glicopirrolatp), cloreto de glicopirrónio ou iodeto de glicopirrónio, bem como quaisquer e todos os

estereoisómeros isolados e misturas ou os seus estereoisómeros. Também estão abrangidos os derivados de sais de glicopirrónio. Os contra-íões adequados são os contra-íões farmacêuticamente aceitáveis incluindo, por exemplo, fluoreto, cloreto, brometo, iodeto, nitrato, sulfato, fosfato, formato, acetato, trifluoroacetato, propionato, butirato, lactato, citrato, tartarato, malato, maleato, succinato, benzoato, p-clorobenzoato, difenilacetato ou trifenilacetato, o-hidroxibenzoato, p-hidroxibenzoato, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, 3-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, metanossulfonato e benzenossulfonato.

"Agente anti-aderente" tal como aqui utilizado significa um material que reduz a coesão entre as partículas e impede que as partículas finas fiquem aderentes às superfícies internas de um dispositivo de inalação, ou uma mistura desses materiais. Os agentes anti-aderentes também incluem agentes anti-fricção ou deslizantes, que conferem à formulação em pó melhores propriedades de fluidez no inalador. Normalmente conduzem a melhor reprodutibilidade da dose e maiores fracções de partículas finas. Os agentes anti-aderentes típicos incluem aminoácidos como a leucina, fosfolípidos como a lecitina ou derivados de ácidos gordos como estearato de magnésio ou estearato de cálcio.

A "dose calibrada" ou "MD" de uma formulação de pó seco tal como aqui utilizado é a massa total de agente activo presente na forma doseada apresentada pelo dispositivo inalador em questão. Por exemplo, a MD pode ser a massa de sal de glicopirrónio presente numa cápsula para um determinado inalador de pó seco ou num blister de alumínio para utilização num dispositivo inalador de pó seco específico.

A "dose emitida" ou "ED" tal como aqui utilizada é a massa total do agente activo emitida a partir do dispositivo após accionamento. Não inclui o material deixado no interior ou sobre as superfícies do dispositivo. A ED é determinada recolhendo a massa total emitida a partir do dispositivo num aparelho frequentemente referido como um aparelho de amostragem de uniformidade da dose (DUSA) e recuperando esta por um ensaio químico a húmido quantitativo validado.

"Dose de partículas finas" ou "FPD" tal como aqui utilizada é a massa total de agente activo que é emitida a partir do dispositivo após accionamento que está presente num tamanho de partículas aerodinâmico inferior a um limite definido. Este limite é geralmente tomado como sendo 5 μm se não for expressamente indicado um limite alternativo, como 1 μm ou 3 μm , etc. A FPD é determinada utilizando um impactor ou impinger, como um impinger de etapa dupla (TSI), um impinger de líquido de etapas múltiplas (MSLI),

um Andersen Cascade Impactor (ACI) ou um Next Generation Impactor (NGI). Cada impactor ou impinger tem um ponto de corte de recolha de tamanhos de partícula aerodinâmicos pré-determinado para cada etapa. O valor da FPD é obtido por interpretação da recuperação do agente activo etapa por etapa quantificada por um ensaio químico a húmido quantitativo validado em que ou é utilizado um corte de etapa simples para determinar a FPD ou é utilizada uma interpolação matemática mais complexa da deposição etapa por etapa.

A "fracção de partículas finas" ou "FPF", tal como aqui utilizada, é normalmente definida como a FPD dividida pela ED e expressa como uma percentagem. Aqui, a FPF da ED é referida como FPF(ED) e calculada como $FPF(ED) = (FPD/ED) \times 100\%$. A "fracção de partículas finas" também pode ser definida como a FPD dividida pela MD e expressa como uma percentagem. Aqui, a FPF da MD é referida como FPF(MD) e calculada como $FPF(MD) = (FPD/MD) \times 100\%$.

Ao longo desta especificação e nas reivindicações anexas, salvo se o contexto exigir o contrário, a palavra "compreendem", ou variações como "compreende" ou "compreendendo", serão entendidas como implicando a inclusão de um número inteiro ou passo ou grupo de números inteiros ou passos indicados, mas não a exclusão de qualquer outro número inteiro ou passo ou grupo de números inteiros ou passos.

A presente invenção proporciona um processo para a preparação de formulações de pó seco de um sal de glicopirrónio.

As formulações de pó seco para inalação no tratamento das doenças respiratórias são geralmente formuladas por mistura de um ingrediente farmacêutico activo micronizado com partículas grossas de veículo para dar uma mistura ordenada. As partículas de veículo tornam o ingrediente farmacêutico activo micronizado menos coesivo e melhoram a sua fluidez. Isto torna o pó mais fácil de manipular durante o processo de fabrico. As partículas activas micronizadas tendem a aderir à superfície das partículas do veículo quando armazenadas num dispositivo inalador de pó seco, mas são dispersadas a partir das superfícies das partículas de veículo por inalação para o tracto respiratório para dar um aerossol fino. As partículas de veículo grandes são principalmente depositadas na cavidade orofaríngea.

Nos últimos anos, certos compostos químicos como o estearato de magnésio (que é por vezes referido como um "agente de controlo da força") foram incluídos em formulações de pó seco para inalação. Por exemplo, a patente dos Estados Unidos US 6645466 descreve a utilização de estearato de magnésio em formulações de pó seco para inalação para melhorar a resistência à humidade e a estabilidade na armazenagem. E a patente dos Estados Unidos

US 6528096 descreve a utilização de um lubrificante como o estearato de magnésio em formulações de pó seco para inalação para proporcionar misturas estáveis ordenadas sem segregação das partículas activas durante o manuseamento e antes da utilização. Essas formulações de pó seco para inalação são vulgarmente preparadas por mistura de partículas de veículo e estearato de magnésio para se obter uma mistura preliminar ou mistura de partículas de veículo revestidas com estearato de magnésio, e misturando depois as partículas activas para dar a formulação desejada.

Em contraste com isso, o que foi agora constatado, surpreendentemente, é que é vantajoso micronizar um sal de glicopirrónio conjuntamente com um agente anti-aderente, por exemplo estearato de magnésio ou mono-hidrato de lactose, e misturar depois as partículas de veículo. Isso reduz a tendência para aglomerar do sal de glicopirrónio micronizado resultante, que é um problema que é vulgarmente observado em derivados de amónio quaternário micronizados. O processo da invenção minimiza os problemas de dosagem e administração associados à aglomeração. Também aumenta a estabilidade do sal de glicopirrónio micronizado, que torna o manuseamento do fármaco muito mais fácil e aumenta significativamente a estabilidade durante a armazenagem em várias condições de armazenagem (e.g., 25°C/60% de humidade relativa (HR), 30°C/75% HR).

A presente invenção proporciona um processo para a preparação de formulações de pó seco de um sal de glicopirrónio para inalação que compreende os passos de (a) micronização de um sal de glicopirrónio conjuntamente com um agente anti-aderente e (b) a mistura de partículas de veículo para formar a formulação de pó seco .

No primeiro passo (a) o sal de glicopirrónio é misturado com um agente anti-aderente para dar uma mistura homogênea antes de serem co-micronizados.

No segundo passo (b) a mistura é micronizada i.e. o sal de glicopirrónio e o agente anti-aderente são "co-micronizados". Isto, em termos gerais, envolve pulverizar a mistura de sal de glicopirrónio e agente anti-aderente utilizando meios mecânicos de tal modo que pelo menos 90%, mas preferencialmente pelo menos 95% do material em partículas resultante tem um tamanho médio de partícula que é inferior a cerca de 7 micrometros de diâmetro.

O glicopirrolato está disponível comercialmente ou pode ser preparado utilizando o método descrito na patente dos Estados Unidos 2956062. Preferencialmente é cristalino e contém partes amorfas mínimas.

O glicopirrolato tem dois centros estereogénicos e por conseguinte existe em quatro formas isoméricas, nomeadamente brometo de (3R,2'R)-, (3S,2'R)-, (3R, -2'S)- e

(3S,2'S)-3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidínio, tal como descrito nas especificações das patentes dos Estados Unidos US 6307060 e US 6613795. Os conteúdos destas especificações de patentes são aqui dados como incorporados por citação. A presente invenção abrange a utilização de uma ou mais destas formas isoméricas, especialmente o isómero 3S,2'R, o isómero 3R,2'R ou o isómero 2S,3'R, incluindo assim enantiómeros individuais, misturas de diastereómeros ou racematos, especialmente brometo de (3S,2'R/3R,2'S)-3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidínio.

O agente anti-aderente diminui a coesão entre as partículas e estabiliza as superfícies activadas do glicopirrolato, impedindo assim as partículas finas de ficarem aglomeradas. Confere uma estabilização geral da distribuição de tamanhos das partículas dos materiais micronizados e melhora assim a estabilidade das misturas de pó seco finais com o agente transportador.

Além disso, aumenta significativamente a estabilidade do material micronizado no manuseamento e armazenagem.

Os agentes anti-aderentes adequados incluem derivados de ácidos gordos, incluindo estearatos de metais como estearato de cálcio e estearato de magnésio; açúcares cristalinos incluindo monossacáridos, dissacáridos,

polissacáridos e álcoois de açúcares como arabinose, glucose, frutose, ribose, manose, sacarose, trealose, lactose, maltose, amidos, dextrano, manitol ou sorbitol, especialmente lactose, mas particularmente mono-hidrato de lactose ou lactose anidra; aminoácidos como leucina, fosfolípidos como lecitina; estearil fumarato de sódio; estearil lacrilato de sódio; fosfatidicolinas, fosfatidilgliceróis e outros exemplos de tensoactivos pulmonares naturais e sintéticos; formulações lipossomais; ácido láurico e os seus sais, por exemplo, lauril sulfato de sódio, lauril sulfato de magnésio; triglicéridos como Dynsan 118 e Cutina HR; ésteres de açúcares em geral, ou uma mistura de quaisquer destes compostos. Preferencialmente o agente anti-aderente é estearato de magnésio, estearato de cálcio, mono-hidrato de lactose, lactose anidra ou uma sua mistura. O agente anti-aderente mais preferencialmente é estearato de magnésio.

O agente anti-aderente está preferencialmente na forma de partículas.

Quando necessário ou útil, o sal de glicopirrónio e/ou o agente anti-aderente são peneirados antes da co-micronização.

O sal de glicopirrónio é com vantagem misturado com de 1 a 20% em massa do agente anti-aderente, mais preferencialmente de 2 a 10% em massa do agente anti-

aderente, mas mais preferencialmente ainda de 3 a 5% em massa do agente anti-aderente.

A micronização reduz o tamanho das partículas do sal de glicopirrônio para um tamanho que é adequado para administração por inalação. O diâmetro aerodinâmico médio em massa (MMAD) destas partículas é preferencialmente inferior a 10 micrometros (μm). As partículas com diâmetros aerodinâmicos maiores do que cerca de 10 μm têm probabilidade de impactar nas paredes da garganta e geralmente não atingem o pulmão. As partículas com diâmetros aerodinâmicos na gama de cerca de 2 μm e cerca de 5 μm vão geralmente ser depositadas nos bronquíolos respiratórios, enquanto que as partículas mais pequenas com diâmetros aerodinâmicos na gama de cerca de 0,05 μm a cerca de 2 μm têm probabilidade de serem depositadas nos alvéolos e serem absorvidas pela corrente sanguínea.

A co-micronização de um sal de glicopirrônio com um agente anti-aderente, especialmente estearato de magnésio ou mono-hidrato de lactose, reduz significativamente a formação de agregados/aglomerados do fármaco micronizado. As partículas do agente anti-aderente formam uma camada sobre as partículas de sal de glicopirrônio que reforçam os efeitos desejados do agente anti-aderente, e.g. por redução da tendência das partículas para se aglomerarem, especialmente quando expostas a condições de humidade. O agente anti-aderente aumenta assim

a estabilidade física das partículas de sal de glicopirrónio micronizadas. Isto ultrapassa ou pelo menos melhora o problema da obtenção de uma fracção de partículas finas (FPF) apropriada e estável, que é normalmente observado quando se formula agentes antimuscarínicos. Superar este problema melhora a estabilidade durante o manuseamento do fármaco micronizado (e.g. durante a preparação da mistura de pó seco), melhora a estabilidade na armazenagem do fármaco micronizado, melhora os tempos de armazenagem (prazo de validade) do sal de glicopirrónio e melhora a eficácia de dosagem das formulações de pó seco administradas por inalação pulmonar por estabilização das propriedades físico-químicas (e.g. distribuição do tamanho das partículas do fármaco).

O equipamento de micronização é bem conhecido na arte e inclui uma variedade de máquinas de trituração e moagem, por exemplo moinhos do tipo compressivo, como moinhos de mecanofusão, moinhos de impacto, como moinhos de bolas, homogeneizadores e microfluidizadores, e moinhos de jacto. Numa forma de realização preferida, o sal de glicopirrónio cristalino é moído num moinho de jacto oposto a leito fluidizado Hosokawa Alpine® 100 AFG. Outro equipamento de moagem de jacto adequado inclui os moinhos de jacto Hosokawa Alpine® AFG140, AFG200, AFG280 e AFG400.

O equipamento de mistura adequado para qualquer mistura inicial do agente anti-aderente e do sal de

glicopirrônio inclui misturadores de baixo cisalhamento, como um misturador de pós Turbula® e misturadores de alto cisalhamento como um misturador de pós Mipro®.

No terceiro passo (c) do processo da presente invenção as partículas de veículo são misturadas com o sal de glicopirrônio e agente anti-aderente co-micronizados para formar a formulação de pó seco.

Preferencialmente as partículas de veículo são misturadas com o sal de glicopirrônio e agente anti-aderente micronizados numa proporção de 2000:1 a 5:1 em massa, especialmente de 200:1 a 20:1 em massa.

As partículas de veículo podem ser constituídas por qualquer material ou combinação de materiais farmacologicamente inertes que seja aceitável para inalação. São com vantagem constituídos por um ou mais açúcares cristalinos, incluindo monossacáridos, dissacáridos, polissacáridos e álcoois de açúcares como arabinose, glucose, frutose, ribose, manose, sacarose, trealose, lactose, maltose, amidos, dextrano, manitol ou sorbitol. Um veículo especialmente preferido é lactose, por exemplo mono-hidrato de lactose ou lactose anidra.

Preferencialmente substancialmente todas (em peso) as partículas do veículo têm um diâmetro de 20 a 1000 µm, mais preferencialmente 50 a 500 µm, mas especialmente

20 a 250 μm . O diâmetro de substancialmente todas (em peso) as partículas de veículo é, com vantagem, inferior a 355 μm . Isto proporciona boas características de fluxo e arrastamento e uma libertação melhorada das partículas activas nas vias aéreas para aumentar a deposição das partículas activas na parte inferior dos pulmões. Entender-se-á que, ao longo da especificação, o diâmetro das partículas referido é o diâmetro aerodinâmico das partículas.

Quando necessário ou útil, o pó seco obtido pelo passo (b) é submetido a uma redução de tamanho final de modo a que o pó seco cumpra as propriedades físicas desejadas.

Num aspecto alternativo da presente invenção, o sal de glicopirrónio e o agente anti-aderente são micronizados conjuntamente com pelo menos um (preferencialmente um, dois ou três) ingredientes activos adicionais para dar uma combinação de dose fixa. Esse ou cada ingrediente activo adicional é preferencialmente seleccionado do grupo que consiste em fármacos anti-inflamatórios, broncodilatadores, anti-histamínicos, descongestionantes e antitússicos que são apropriados para administração por inalação, por exemplo para o tratamento de uma doença respiratória. O ou cada ingrediente activo adicional é mais preferencialmente seleccionado do grupo que consiste em agonistas de adrenoceptores β_2 , agentes

antimuscarínicos, esteróides, inibidores de PDE4, agonistas A_{2a} e bloqueadores de cálcio.

Os agonistas de adrenoreceptores β_2 adequados incluem albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, indacaterol, procaterol e especialmente formoterol, carmoterol, TA-2005, GSK159797 e o seus sais farmacêuticamente aceitáveis, e também os compostos da EP 1440966, EP 1460064, EP 1477167, JP 05025045, US 2002/0055651, US 2004/0242622, US 2004/0229904, US 2005/0133417, US 2005/5159448, WO 93/18007, WO 99/64035, WO 00/75114, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/16601, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/087142, WO 04/089892, WO 04/108675, WO 04/108676, WO 05/033121, WO 05/040103, WO 05/044787, WO 05/058867, WO 05/065650, WO 05/066140, WO 05/07908, WO 05/74924, WO 05/77361, WO 05/90288, WO 05/92860, WO 05/92887, WO 05/90287, WO 05/95328, WO 05/102350, WO 06/56471, WO 06/74897 e WO 06/08173.

Os fármacos broncodilatadores adequados incluem agentes anticolinérgicos ou antimuscarínicos, em particular brometo de ipratrópio, brometo de oxitrópio, sais de

tiotropio, CHF 4226 (Chiesi) e SVT-40776, mas também os descritos na EP 424021, US 3714357, US 5171744, US 2005/171147, US 2005/182091, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/018422, WO 04/05285, WO 05/077361 e WO 06/48225.

Os fármacos anti-inflamatórios e broncodilatadores duplos adequados incluem agonistas de adrenoceptores β_2 /antagonistas muscarínicos duplos, como os descritos no US 2004/0167167, US 2004/0242622, US 2005/182092, US 2005/256114, US 2006/35933, WO 04/74246, WO 04/74812, WO 04/89892 e WO 06/23475.

Os esteróides adequados incluem glucocorticosteróides como budesonido, beclametasona, fluticasona, ciclesonido ou mometasona, ou os descritos no WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879 ou WO 02/00679, especialmente os dos Exemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 e 101, e agonistas de esteróides não esteroidais como os descritos no WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/082280, WO 03/082787, WO 03/104195 e WO 04/005229.

Os inibidores de PDE4 adequados incluem cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofylline (Almirall Prodesfarma),

PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo) e GRC 3886 (Oglemilast, Glenmark), mas também os descritos no WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/39544, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 04/000814, WO 04/000839 e WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607, WO 04/037805, WO 04/063197, WO 04/103998, WO 04/111044, WO 05/012252, WO 05/012253, WO 05/013995, WO 05/030212, WO 05/030725, WO 05/087744, WO 05/087745, WO 05/087749 e WO 05/090345.

Os agonistas A_{2a} adequados incluem os descritos na EP 409595A2, EP 1052264, EP 1241176, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, WO 03/086408, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 04/045618 e WO 04/046083.

Os bloqueadores dos canais de cálcio adequados incluem diltiazem, verapamil, amlodipina, felodipina,

isradipina, lacidipina, lercanidipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina e nisoldipina.

Numa forma de realização preferida, o ou cada ingrediente activo adicional é salmeterol, indacaterol ou mometasona.

As combinações triplas preferidas contêm brometo de glicopirrónio, mometasona e salmeterol; brometo de glicopirrónio, mometasona e indacaterol; brometo de glicopirrónio, ciclesonido e salmeterol; brometo de glicopirrónio, ciclesonido e indacaterol; brometo de glicopirrónio, salmeterol e éster (6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-9-cloro-6-fluoro-11-hidroxi-17-metoxycarbonil-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodeca-hidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-ílico do ácido 3-metil-tiofeno-2-carboxílico; ou brometo de glicopirrónio, indacaterol e éster (6S,9R,10S,13S,11S,16R,17R)-9-cloro-6-fluoro-11-hidroxi-17-metoxycarbonil-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodeca-hidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-ílico do ácido 3-metil-tiofeno-2-carboxílico.

O pó seco da presente invenção pode estar contido como doses unitárias em cápsulas, por exemplo, de gelatina ou hidroxipropilmetil celulose (HPMC), ou em blisters (e.g. de alumínio ou de plástico), para utilização num dispositivo de inalação de pó seco, que pode ser um

dispositivo de dose única ou doses múltiplas. Preferencialmente, o peso total de pó por cápsula ou de uma unidade pré-calibrada é de 2 mg a 50 mg. Alternativamente, o pó seco pode estar contido num reservatório num dispositivo de inalação de pó seco de doses múltiplas (MDDPI) adaptado para administrar, por exemplo, 3-25 mg de pó seco por actuação. Um dispositivo adequado para a administração de pó seco em forma encapsulada está descrito na US 3991761 (incluindo o dispositivo Aerolizer™) ou WO 05/113042, enquanto dispositivos MDDPI adequados incluem os descritos no WO 97/20589 (incluindo o dispositivo CERTIHALER™), WO 97/30743 (incluindo o dispositivo TWISTHALER™) e WO 05/37353 (incluindo o dispositivo GYROHALER™).

A invenção é ilustrada pelos Exemplos seguintes.

EXEMPLOS

Exemplo 1

Mistura-se 37 g de estearato de magnésio com 1 kg de brometo de glicopirrónio cristalino num misturador Turbula® durante 5 horas. A mistura resultante é micronizada utilizando um moinho a jacto de leite fluido oposto Alpine Hosokawa® 100 AFG com os seguintes parâmetros: velocidade do classificador, 13000 rpm; pressão

do gás de moagem, 3,5 bar. O moinho está equipado com 3 bicos de 1,9 mm de diâmetro.

A mistura resultante tem um tamanho médio de partícula de cerca de 3 micrometros ($x_{90} = 7$ micrometros, $x_{50} = 3$ micrometros, $x_{10} = 1$ micrometro). O estearato de magnésio está bem distribuído sobre a superfície do fármaco.

As partículas de veículo lactose (99,7% p/p da composição final) são misturadas intimamente para se obter um pó seco inalável.

Exemplo 2

Fármaco 1: mistura-se 50 g de estearato de magnésio com 1 kg de brometo de glicopirrônio cristalino num misturador Turbula® durante 5 horas. A mistura resultante é micronizada utilizando um moinho de jacto com leite fluido oposto Alpine Hosokawa® 100 AFG (equipado com 3 bicos de 1,9 mm de diâmetro) com os seguintes parâmetros: velocidade do classificador, 13000 rpm; pressão do gás de moagem, 3,5 bar, para se obter partículas que têm um tamanho médio de partícula inferior a 5 micrometros.

Fármaco 2: 1 kg de brometo de glicopirrônio cristalino é micronizado utilizando um moinho de jacto com leite fluido oposto Alpine Hosokawa® 100 AFG (equipado com

3 bicos de 1,9 mm de diâmetro) com os seguintes parâmetros: velocidade do classificador, 13000 rpm; pressão do gás de moagem, 3,5 bar, para dar partículas que têm um tamanho médio de partícula inferior a 5 micrometros.

Estes fármacos são utilizados para preparar as seguintes formulações:

Formulação 1: partículas de veículo de lactose (99% p/p da composição final) são misturados com o fármaco 2 para dar um pó seco inalável.

Formulação 2: Partículas de veículo de lactose (98,8% p/p da composição final) e estearato de magnésio (0,15%) são misturados com o fármaco 2 para dar um pó seco inalável.

Formulação 3: Partículas de veículo de lactose (98,8% p/p da composição final) e estearato de magnésio (0,15%) são misturados com o fármaco 1 para dar um pó seco inalável.

Os pós resultantes são cheios em aliquotas de 25 mg em cápsulas de tamanho 3 de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC). As cápsulas resultantes são testadas quanto à distribuição de tamanho aerodinâmico das partículas (fracção de partícula fina) ou imediatamente após o fabrico

ou após a armazenagem em condições diferentes, como indicado na Tabela 3 adiante.

A fracção de partículas finas (FPF) e a dose emitida (ED) do pó em cada cápsula é medida utilizando o impactor em cascata classificador de partículas Next Generation Impactor (NGI) a um caudal de 85 L/min. A fracção de partículas finas em relação à dose emitida FPF(ED) das várias amostras está apresentada na Tabela 1 adiante. A alteração relativa da FPF(ED) em comparação com a inicial também está apresentada nessa Tabela.

TABELA 1

Amostra	Formulação	Ponto de tempo do ensaio e condições do fármaco	FPF(ED) [%]	Aletração em relação ao inicial [%]
1	Formulação 1	Teste inicial (fármaco 2)	51,5	--
		6 semanas 30°C/65% HR	46,3	-10,1
		6 semanas 40°C/75% HR	32,2	-37,5
2	Formulação 2	Teste inicial (fármaco 2)	50,5	--
		6 semanas 30°C/65% HR	43,7	-13,5
		6 semanas 40°C/75% HR	38,4	-24,0
3	Formulação 3	Teste inicial (fármaco 1)	60,5	--
		6 semanas 30°C/65% HR	57,4	-5,0
		6 semanas 40°C/75% HR	46,5	-23,1

Estes dados mostram que a co-micronização de brometo de glicopirrónio com um agente anti-aderente melhora a estabilidade do fármaco resultante, como mostrado

por um decréscimo menos acentuado da FPF durante o período de armazenagem. A co-micronização com o agente anti-aderente estabiliza a FPF durante a armazenagem em comparação com misturas sem agente anti-aderente e misturas que têm o estearato de magnésio adicionado durante a mistura.

Lisboa, 12 de Agosto de 2013

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de uma formulação de pó seco de um sal de glicopirrónio para inalação que compreende os passos de (a) misturar um sal de glicopirrónio e um agente anti-aderente para obter uma mistura homogénea; (b) micronizar a mistura; e (c) misturar partículas de veículo para formar uma formulação de pó seco, em que o processo aumenta a estabilidade do sal de glicopirrónio.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1 em que o agente anti-aderente é um estearato de um metal, um açúcar cristalino ou uma sua mistura.

3. Processo de acordo com a reivindicação 2 em que o agente anti-aderente é um estearato de um metal.

4. Processo de acordo com a reivindicação 3 em que o estearato de metal é estearato de magnésio ou estearato de cálcio.

5. Processo de acordo com a reivindicação 3 em que o sal de glicopirrónio é micronizado com de 1 a 20% em massa do estearato de metal.

6. Processo de acordo com a reivindicação 5 em que o sal de glicopirrónio é micronizado com de 2 a 10% em massa do estearato de metal.

7. Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores em que as partículas de veículo são misturadas com a mistura micronizada de sal de glicopirrónio e um agente anti-aderente numa proporção de 2000:1 a 5:1 em massa.

8. Processo de acordo com a reivindicação 7 em que as partículas de veículo são misturadas com a mistura micronizada de sal de glicopirrónio e um agente anti-aderente numa proporção de 200:1 a 20:1 em massa.

9. Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores em que as partículas de veículo são açúcares cristalinos.

10. Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores em que o sal de glicopirrónio é brometo de glicopirrónio, cloreto de glicopirrónio ou iodeto de glicopirrónio.

11. Processo de acordo com a reivindicação 10 em que o sal de glicopirrónio é brometo de glicopirrónio.

12. Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores em que a mistura de sal glicopirrónio e do agente anti-aderente é micronizada conjuntamente com um, dois, três ou mais ingredientes activos adicionais.

13. Processo de acordo com a reivindicação 12 em que o ou cada ingrediente activo adicional é seleccionado do grupo que consiste em fármacos anti-inflamatórios, broncodilatadores, anti-histamínicos, descongestionantes e antitússicos.

14. Processo de acordo com a reivindicação 13 em que o ou cada ingrediente activo adicional é seleccionado do grupo que consiste em agonistas de adrenocetores beta-2, agentes antimuscarínicos, esteróides, inibidores de PDE4 e bloqueadores dos canais de cálcio.

15. Processo de acordo com a reivindicação 14 em que o ou cada ingrediente activo adicional é seleccionado do grupo que consiste em salmeterol, indacaterol e mometasona.

Lisboa, 12 de Agosto de 2013

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na descrição

- US 2956062 A
- WO 200176575 A
- US 6645466 B
- US 6307060 B
- EP 1440966 A
- EP 1477167 A
- US 20020055651 A
- US 20040229904 A
- US 20055159448 A
- WO 9964035 A
- WO 0142193 A
- WO 0266422 A
- WO 0276933 A
- WO 0342160 A
- WO 0372539 A
- WO 0399764 A
- WO 0416601 A
- WO 0432921 A
- WO 0437768 A
- WO 0437807 A
- WO 0439766 A
- WO 0446083 A
- WO 04087142
- WO 04108675 A
- WO 05033121 A
- WO 05044787 A
- WO 05065650 A
- WO 0507908 A
- WO 0577361 A
- WO 0592860 A
- WO 0590287 A
- WO 05102350 A
- WO 0674897 A
- EP 424021 A
- US 5171744 A
- WO 2005105043 A
- WO 200525536 A
- US 6528096 B
- US 6613795 B
- EP 1460064 A
- JP 05025045 B
- US 20040242622 A
- US 20050133417 A
- WO 9318007 A
- WO 0075114 A
- WO 0183462 A
- WO 0270490 A
- WO 0324439 A
- WO 0342164 A
- WO 0391204 A
- WO 0416578 A
- WO 0422547 A
- WO 0433412 A
- WO 0437773 A
- WO 0439762 A
- WO 0445618 A
- WO 0480964 A
- WO 04089892 A]
- WO 04108676 A
- WO 05040103 A
- WO 05058867 A
- WO 05066140 A
- WO 0574924 A
- WO 0590288 A
- WO 0592887 A
- WO 0595328 A
- WO 0656471 A
- WO 0608173 A
- US 3714357 A
- US 2005171147 A

- US 2005182091 A
- WO 0200652 A
- WO 0253564 A
- WO 0333495 A
- WO 0387094 A
- WO 0405285 A
- WO 0648225 A
- US 2005182092 A
- US 200635933 B
- WO 0474812 A
- WO 0623475 A
- WO 0212266 A
- WO 0200679 A
- WO 0210143 A
- WO 03082787 A
- WO 04005229 A
- WO 9319749 A
- WO 9319751 A
- WO 9916766 A
- WO 0339544 A
- WO 03104205 A
- WO 04000839 A
- WO 04018450 A
- WO 04018457 A
- WO 04018431 A
- WO 04019944 A
- WO 04045607 A
- WO 04063197 A
- WO 04111044 A
- WO 05012253 A
- WO 05030212 A
- WO 05087744 A
- WO 05087749 A
- EP 409595 A2
- EP 1241176 A
- WO 9602543 A
- WO 9828319 A
- WO 9924450 A
- WO 9938877 A
- WO 9967263 A
- WO 9967265 A
- WO 0023457 A
- WO 0078774 A
- WO 0127130 A
- WO 0160835 A
- WO 0200676 A
- WO 0296462 A
- WO 04039762 A
- WO 0104118 A
- WO 0251841 A
- WO 0300840 A
- WO 0353966 A
- WO 04018422
- WO 05077361 A
- US 20040167167 A
- US 2005256114 A
- WO 0474246 A
- WO 0489892 A
- WO 0288167 A
- WO 02100879
- WO 0000531 A
- WO 03082280 A
- WO 03104195
- WO 9219594 A
- WO 9319750 A
- WO 9818796 A
- WO 0113953 A
- WO 03104204 A
- WO 04000814 A
- WO 04005258 A
- WO 04018451 A
- WO 04018465 A
- WO 04018449 A
- WO 04019945 A
- WO 04037805 A
- WO 04103998 A
- WO 05012252 A
- WO 05013995 A
- WO 05030725 A
- WO 05087745 A
- WO 05090345 A
- EP 1052264 A
- WO 9417090 A
- WO 9602553 A
- WO 9924449 A
- WO 9924451 A
- WO 9941267 A
- WO 9967264 A
- WO 9967266 A
- WO 0077018 A
- WO 0123399 A
- WO 0127131 A
- WO 0194368 A
- WO 0222630 A
- WO 03086408 A
- WO 04039766 A

- WO 04045618 A
- US 3991761 A
- WO 9720589 A
- WO 0537353 A
- WO 04046083 A
- WO 05113042 A
- WO 9730743 A

Literatura que não é de patentes citada na descrição

- **SCHROECKENSTEIN et al.** *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1998, vol. 82 (1), 115-119
- **TICEHURST et al.** *International Journal of Pharmaceutics*, 2000, vol. 193, 247-259