

(11) Número de Publicação: **PT 1670472 E**

(51) Classificação Internacional:  
**A61K 31/46** (2007.10) **A61P 43/00** (2007.10)

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

(22) Data de pedido: <b>2004.09.21</b>	(73) Titular(es): <b>BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH BINGER STRASSE 173 D-55216 INGELHEIM AM RHEIN</b> <b>DE</b>
(30) Prioridade(s): <b>2003.09.26 DE 10345065</b>	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2006.06.21</b>	
(45) Data e BPI da concessão: <b>2008.03.26 073/2008</b>	(72) Inventor(es): <b>GEORG BOECK</b> <b>DE</b> <b>FRIEDRICH SCHMIDT</b> <b>DE</b>
	(74) Mandatário: <b>PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA</b> <b>RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA</b> <b>PT</b>

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÃO DE AEROSSÓIS PARA A INALAÇÃO CONTENDO UM ANTICOLINÉRGICO**

(57) Resumo:

## RESUMO

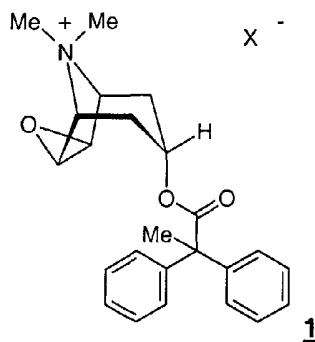
### **"FORMULAÇÃO DE AEROSSÓIS PARA A INALAÇÃO CONTENDO UM ANTICOLINÉRGICO"**

A presente invenção refere-se a preparações de medicamento para inalação contendo como substância activa única um composto da fórmula (I), em que  $X^-$  significa um anião, que de um modo preferido é seleccionado do grupo composto por cloreto, brometo, iodeto, sulfato, fosfato, metanossulfato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartarato, oxalato, succinato, benzoato e p-toluenossulfonato, como solvente etanol ou misturas de etanol e água, pelo menos um ácido farmacologicamente aceitável, bem como eventualmente substâncias auxiliares e/ou agentes formadores de complexos adicionais, farmacologicamente aceitáveis.

## DESCRIÇÃO

### "FORMULAÇÃO DE AEROSSÓIS PARA A INALAÇÃO CONTENDO UM ANTICOLINÉRGICO"

A presente invenção refere-se a preparações de medicamento para inalação contendo como substância activa única um composto da fórmula 1



em que

X<sup>-</sup> significa um anião que, de um modo preferido, é seleccionado do grupo composto por cloreto, brometo, iodeto, sulfato, fosfato, metanossulfato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartarato, oxalato, succinato, benzoato e p-toluenossulfonato,

como solvente etanol ou misturas de etanol e água, pelo menos, um ácido farmacologicamente aceitável, bem como eventualmente substâncias auxiliares e/ou agentes formadores de complexos adicionais, farmacologicamente aceitáveis.

Os compostos da fórmula 1 são conhecidos a partir do documento WO 02/32899. Eles possuem propriedades farmacológicas

valiosas e podem apresentar uma utilidade terapêutica como anticolinérgicos altamente eficazes no caso da terapia de doenças das vias respiratórias, em particular no caso da terapia de doenças inflamatórias e/ou obstrutivas das vias respiratórias, em particular no caso da terapia da asma ou de COPD (doença pulmonar obstrutiva crónica).

A presente invenção ocupa-se de formulações líquidas de substância activa destes compostos aplicáveis por via inalativa, em que as formulações líquidas de acordo com a invenção têm que satisfazer elevados padrões de qualidade. As formulações de acordo com a invenção podem neste caso ser inaladas por via peroral ou pernasal. Para obter uma distribuição óptima de substância activa das substâncias activas nos pulmões, propõe-se a aplicação de uma formulação líquida que prescinde de gases propulsores, por meio de inaladores adequados para o efeito. A aplicação inalativa de uma formulação deste tipo tanto pode realizar-se por via oral como também por via nasal. São adequados, de um modo particular, os inaladores que podem nebulizar uma pequena quantidade de uma formulação líquida na dosagem terapêutica necessária, no espaço de poucos segundos, num aerossol inalativo terapêutico adequado. No âmbito da presente invenção, são preferidos os nebulizadores em que possa ser já nebulizada uma quantidade menor do que 100 microlitros, de um modo preferido menor do que 50 microlitros, de um modo especialmente preferido menor do que 20 microlitros de solução de substância activa com, de um modo preferido, uma trajectória do êmbolo ou duas trajectórias do êmbolo, na forma de um aerossol, com um tamanho médio de partículas menor do que 20 micrómetros, de um modo preferido menor do que 10 micrómetros, de modo a que a porção inalável do aerossol já corresponda à quantidade terapêuticamente eficaz.

Um dispositivo deste tipo, para a administração isenta de gás propulsor de uma quantidade doseada de um medicamento líquido para a aplicação inalativa, é pormenorizadamente descrito, por exemplo, no pedido de patente internacional WO 91/14468 "Atomizing Device and Methods", como também no documento WO 97/12687, nas figuras 6a e 6b e na descrição correspondente. Num nebulizador deste tipo, uma solução de medicamento é transportada e pulverizada, por meio de pressão elevada de até 600 bar, num aerossol que circula até aos pulmões. Em inaladores deste tipo, as formulações em solução são armazenadas num reservatório. Neste caso é necessário que as formulações de substância activa utilizadas apresentem uma estabilidade ao armazenamento suficiente e, simultaneamente, sejam concebidas de modo a que, correspondentemente à finalidade medicinal, possam ser aplicadas directamente, tanto quanto possível sem manipulação adicional. Além disso, não devem apresentar quaisquer componentes que possam interagir com o inalador de modo a que o inalador ou a qualidade farmacêutica da solução, respectivamente do aerossol produzido, possa sofrer danos.

Para a nebulização da solução é utilizado um injector especial, como é descrito por exemplo no documento WO 94/07607 ou no documento WO 99/16530.

É objectivo da presente invenção disponibilizar uma formulação do composto da fórmula 1 que satisfaça os padrões elevados que são necessários para poder nebulizar de forma óptima uma solução por meio dos inaladores indicados no início. Neste caso, as formulações de substâncias activas de acordo com a invenção têm que apresentar também uma qualidade farmacêutica

suficiente, isto é, elas deverão ser farmacologicamente estáveis durante um tempo de armazenamento de alguns anos, de um modo preferido, de no mínimo um ano, de um modo mais fortemente preferido de dois anos.

Além disso, estas formulações de soluções isentas de gás propulsor têm que poder ser nebulizadas por meio de um inalador sob pressão, em que a massa transportada no aerossol gerado se encontra, de um modo reproduzível, dentro de uma gama definida.

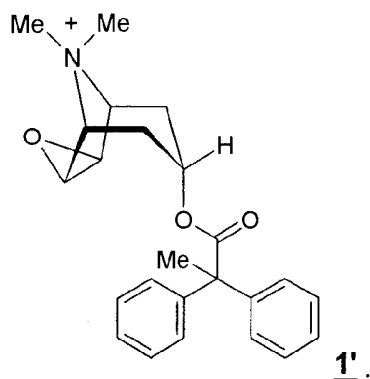
No âmbito da presente invenção encontram utilização, de um modo preferido, aqueles compostos da fórmula 1 em que o anião  $X^-$  é seleccionado a partir do grupo composto por cloreto, brometo, iodeto, sulfato, fosfato, metanossulfato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartarato, oxalato, succinato, benzoato e p-toluenossulfonato.

De um modo preferido encontram utilização os sais da fórmula 1, em que  $X^-$  significa um anião seleccionado a partir do grupo cloreto, brometo, 4-toluenossulfonato e metanossulfonato.

De acordo com a invenção, são preferidas de um modo particular no âmbito da presente invenção aquelas formulações que contêm o composto da fórmula 1 em que  $X^-$  representa brometo.

Referências ao composto da fórmula 1 incluem sempre, no âmbito da presente invenção, todas as modificações amorfas e cristalinas possíveis deste composto. Referências ao composto da fórmula 1 incluem além disso, no âmbito da presente invenção, todos os solvatos e hidratos possíveis que podem ser formados a partir deste composto.

Uma referência ao composto 1' que se efectue eventualmente no âmbito da presente invenção, deve considerar-se como referência ao catião farmacologicamente activo contido nos sais 1 da fórmula subsequente



Na formulação de acordo com a invenção, o composto 1 está presente dissolvido em etanol ou em misturas de etanol e água.

De acordo com a invenção, a formulação contém, de um modo preferido apenas um único sal da fórmula 1. No entanto, a formulação também pode conter uma mistura de diferentes sais da fórmula 1. Formulações que contenham outras substâncias activas que não aquelas da fórmula 1 não são objecto da invenção.

A concentração do composto da fórmula 1, relativamente à proporção em catião 1' farmacologicamente activo, encontra-se, na preparação de medicamento de acordo com a invenção, de acordo com a invenção em cerca de 4 até 2000 mg por 100 mL, de um modo preferido em cerca de 8 até 1600 mg por 100 mL. De um modo particularmente preferido, 100 mL das formulações de acordo com a invenção contém cerca de 80 até cerca de 1360 mg de 1'.

Caso se empregue como composto da fórmula 1 aquele composto de acordo com a invenção, particularmente preferido, em que X<sup>-</sup> representa brometo, de acordo com a invenção a proporção em 1 encontra-se em cerca de 5 até 2500 mg por 100 mL, de um modo preferido em cerca de 10 até 2000 mg por 100 mL de preparação de medicamento. De um modo particularmente preferido, 100 mL das formulações de acordo com a invenção contêm cerca de 100 até 1700 mg de 1.

As formulações de acordo com a invenção, contêm como solvente etanol puro ou misturas de etanol e água. Caso se utilizem misturas de etanol - água, então a proporção mássica percentual de etanol nestas misturas encontra-se, de um modo preferido, na gama entre 5 e 99% de etanol, de um modo particularmente preferido na gama de 10 até 96% de etanol. De um modo muito particularmente preferido, as formulações utilizadas como solvente contêm, no contexto da presente invenção, misturas etanol - água entre 50 e 92%, de um modo particularmente preferido entre 69 e 91% de etanol.

Eventualmente podem ser empregues, a par de etanol e água, co-solventes adicionais. De acordo com a invenção, não encontram no entanto utilização solventes adicionais.

As formulações de acordo com a invenção contêm ácidos inorgânicos e orgânicos farmacologicamente aceitáveis para o ajuste do valor de pH. O valor de pH das formulações de acordo com a invenção encontra-se, de acordo com a invenção, de um modo preferido numa gama de 2,5 e 6,5, de um modo preferido entre 3,0 e 5,0, de um modo particularmente preferido entre cerca de 3,5 e 4,5.



Os exemplos de ácidos inorgânicos preferidos são seleccionados do grupo composto por ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico.

Os exemplos de ácidos orgânicos particularmente adequados são seleccionados do grupo composto por ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico e ácido propiónico. Sais inorgânicos preferidos são ácido clorídrico e ácido sulfúrico, em que, de acordo com a invenção, cabe ao ácido clorídrico um significado especial. De entre os ácidos orgânicos, são preferidos o ácido ascórbico, ácido fumárico e ácido cítrico, em que o ácido cítrico é particularmente preferido de acordo com a invenção. Eventualmente também podem ser empregues misturas dos ácidos indicados, em particular nos casos de ácidos que, a par das suas propriedades acidificantes, também possuem outras propriedades, p. ex. como aromatizantes ou antioxidantes, como por exemplo o ácido cítrico ou o ácido ascórbico.

Eventualmente podem também ser empregues bases farmacologicamente aceitáveis para titulação exacta do valor de pH. Como bases adequam-se por exemplo hidróxidos alcalinos ou carbonatos alcalinos. O ião alcalino preferido é o sódio. No caso de se utilizarem bases deste tipo deve ter-se em atenção que também os sais daí resultantes que depois estão contidos na formulação de medicamento pronta, sejam farmacologicamente aceitáveis com o ácido indicado acima.

As formulações de acordo com a invenção podem conter agentes formadores de complexos como componentes adicionais. Por agentes formadores de complexos entendem-se, no âmbito da

presente invenção, moléculas que estão em condições de formar ligações de complexos. De um modo preferido, através destes compostos, devem ser complexados catiões, de um modo particularmente preferido catiões metálicos. As formulações de acordo com a invenção contêm como agente formador de complexos, de um modo preferido, ácido editínico (EDTA) ou um sal conhecido deste, p. ex., EDTA sódico, ou EDTA dissódico. De um modo preferido é empregue edetato de sódio, eventualmente na forma dos seus hidratos, de um modo particularmente preferido na forma do seu di-hidrato.

Caso se utilizem, no âmbito das formulações de acordo com a invenção, agentes formadores de complexos, então o seu teor encontra-se de um modo preferido numa gama de 1 até 100 mg por 100 mL, de um modo particularmente preferido numa gama de 5 até 50 mg por 100 mL da formulação de acordo com a invenção. De um modo preferido, as formulações de acordo com a invenção contêm um agente formador de complexos numa quantidade de cerca de 6 até 30 mg por 100 mL, de um modo particularmente preferido de cerca de 7 até 20 mg por 100 mL da formulação de acordo com a invenção.

Analogamente ao já exposto para o edetato de sódio, o mesmo é válido também para possíveis aditivos, comparáveis com EDTA ou os seus sais, que apresentem propriedades de formação de complexos e possam ser utilizados em substituição daquele, como por exemplo ácido nitrilotriacético e os seus sais.

À formulação de acordo com a invenção podem ser adicionadas substâncias auxiliares adicionais, farmacologicamente aceitáveis. Por substâncias auxiliares e aditivos entendem-se, neste contexto, qualquer substância farmacologicamente aceitável

e terapeuticamente conveniente que não seja uma substância activa mas que possa ser formulada com a substância activa no solvente farmacologicamente adequado para melhorar as propriedades qualitativas da formulação de substância activa. De um modo preferido, estas substâncias não ostentam qualquer actividade farmacológica ou, no contexto da terapia almejada, não ostentam qualquer actividade farmacológica apreciável ou, no mínimo, qualquer actividade farmacológica indesejável. Entre as substâncias auxiliares e aditivos contam-se, p. ex., estabilizadores, antioxidantes e/ou conservantes, que prolongam a duração de utilização da formulação de medicamento pronta, bem como aromatizantes, vitaminas e/ou outros aditivos conhecidos do estado da técnica. Entre os aditivos contam-se também sais farmacologicamente inofensivos, como por exemplo cloreto de sódio.

Entre as substâncias auxiliares preferidas contam-se antioxidantes, como por exemplo ácido ascórbico, desde que não tenha sido já utilizado para o ajuste do valor de pH, vitamina A, vitamina E, tocoferóis e vitaminas e provitaminas semelhantes que ocorrem no organismo humano.

Podem ser empregues conservantes para proteger a formulação da contaminação com germes patogénicos. Como conservantes adequam-se os conhecidos do estado da técnica, em particular cloreto de benzalcónio ou ácido benzóico ou benzoatos, como benzoato de sódio na concentração conhecida do estado da técnica. De um modo preferido é misturado cloreto de benzalcónio à formulação de acordo com a invenção. A quantidade do cloreto de benzalcónio perfaz neste caso entre 1 e 50 mg por 100 mL de formulação, de um modo preferido cerca de 7 até 15 mg por 100 mL, de um modo particularmente preferido cerca de 9 até

12 mg por 100 mL da formulação de acordo com a invenção. De acordo com a invenção, são no entanto particularmente preferidas formulações que não contenham quaisquer conservantes.

As formulações preferidas contêm, a par de etanol ou misturas de etanol - água como solvente e os compostos da fórmula 1, apenas ainda cloreto de benzalcónio, edetato de sódio e o ácido necessário para o ajuste do valor de pH.

As formulações de medicamento de acordo com a invenção, com compostos da fórmula 1, são utilizadas de um modo preferido num inalador do tipo descrito anteriormente para, a partir daí, se produzirem os aerossóis isentos de gás propulsor de acordo com a invenção. Neste ponto são por isso referidos expressamente, mais uma vez, os documentos de patente descritos no início, aos quais é por este meio feita referência quanto ao conteúdo integral.

Como descrito no início, no documento WO 97/12687 é revelada uma forma de realização mais desenvolvida do inalador preferido (ver em particular as figuras 6a e 6b e as respectivas partes descritivas). Este nebulizador (Respimat<sup>®</sup>) pode ser vantajosamente empregue para a produção dos aerossóis inaláveis de acordo com a invenção. Devido à sua forma semelhante a um cilindro e um tamanho manejável, este dispositivo pode ser transportado pelo doente a qualquer hora. O nebulizador pulveriza um volume definido da formulação de medicamento sob aplicação de pressões elevadas através de pequenos injectores, de forma a que se produzam aerossóis inaláveis.

No essencial, o pulverizador preferido é composto por uma parte superior de alojamento, um alojamento da bomba, um

injector, um dispositivo tensor, um alojamento da mola, uma mola e um recipiente de reserva, caracterizado por

- um alojamento da bomba, que está fixo na parte superior de alojamento, e que numa das suas extremidades sustenta um corpo injector com o injector ou dispositivo injector,
- um êmbolo oco com corpo de válvula,
- uma patilha de tomada de força, à qual está fixo o êmbolo oco, e que se encontra na parte superior de alojamento,
- um dispositivo tensor, que se encontra na parte superior de alojamento,
- um alojamento da mola com a mola que aí se encontra, que está alojado de forma giratória na parte superior de alojamento por meio de um suporte rotativo,
- uma parte inferior de alojamento, que está encaixada na direcção axial ao alojamento da mola.

O êmbolo oco com corpo de válvula corresponde a um dispositivo revelado no documento WO 97/12687. Ele sobressai parcialmente para o interior do cilindro do alojamento da bomba e está disposto axialmente no cilindro, com capacidade de deslocação. Faz-se referência, em particular, às figuras 1 - 4 - em particular à figura 3 - e às partes descritivas correspondentes do pedido de patente internacional mencionado acima. O êmbolo oco com corpo de válvula exerce sobre o seu lado de pressão elevada, no momento de desengate da mola, uma pressão de 5 até 60 MPa (cerca de 50 até 600 bar), de um modo preferido 10 até 60 MPa (cerca de 100 até 600 bar) sobre o fluido, a solução de substância activa medida. Neste caso, são preferidos volumes de 10 até 50 microlitros, de um modo particularmente preferido são volumes de 10 até 20 microlitros, de um modo muito

particularmente preferido é um volume de 10 até 15 microlitros por trajectória do êmbolo.

O corpo de válvula está colocado de um modo preferido na extremidade do êmbolo oco, que está virado para o corpo injector.

O injector no corpo injector está, de um modo preferido, microestruturado, isto é preparado por técnicas à escala micro. Corpos injectores microestruturados são revelados por exemplo no documento WO-99/16530; a esta publicação é por este meio feita referência quanto ao conteúdo, em particular à figura 1 aí revelada e à sua descrição.

O corpo injector é composto p. ex. por duas placas firmemente unidas uma à outra, de vidro e/ou silício, das quais pelo menos uma placa apresenta um ou vários canais microestruturados, que ligam o lado de entrada do injector com o lado de saída do injector. Sobre o lado de saída do injector está no mínimo uma abertura redonda ou não redonda de 2 até 10 micrómetros de profundidade e 5 até 15 micrómetros de largura, em que a profundidade perfaz, de um modo preferido, cerca de 4, 5 ou 6,5 micrómetros e o comprimento cerca de 7 até 9 micrómetros.

No caso de várias aberturas dos injectores, de um modo preferido são duas, as direcções dos jactos dos injectores no corpo injector podem decorrer paralelamente uma à outra, ou elas estão dispostas uma face à outra na direcção da abertura do injector. No caso de um corpo injector com no mínimo duas aberturas de injector sobre o lado da saída, as direcções dos jactos podem estar dispostas uma face à outra com um ângulo de

20 graus até 160 graus, é preferido um ângulo de 60 até 150 graus, de um modo particularmente preferido 80 até 100°.

As aberturas dos injectores estão dispostas de um modo preferido com uma distância de 10 até 200 micrómetros, de um modo mais fortemente preferido a uma distância de 10 até 100 micrómetros, de um modo particularmente preferido 30 até 70 micrómetros. O mais fortemente preferido são 50 micrómetros.

Em conformidade com isso, as direcções dos jactos encontram-se nas imediações das aberturas dos injectores.

A preparação de medicamento líquida incide, como já mencionado, com uma pressão de entrada de até 600 bar, de um modo preferido 200 até 300 bar, sobre o corpo injector e é pulverizada através das aberturas dos injectores a um aerossol inalável. Os tamanhos de partícula preferidos do aerossol encontram-se em até 20 micrómetros, de um modo preferido 3 até 10 micrómetros.

O dispositivo tensor contém uma mola, de um modo preferido uma mola de pressão cilíndrica helicoidal, como acumulador para a energia mecânica. A mola actua sobre a patilha de tomada de força como peça de salto, cujo movimento é determinado através da posição de um membro de bloqueio. O percurso da patilha de tomada de força é limitado de modo preciso através de um encosto superior e de um encosto inferior. De um modo preferido, a mola é distendida através de uma transmissão multiplicadora de força, p. ex. uma transmissão de impulsão helicoidal, através de um momento de rotação externo, que é produzido na rotação da parte superior de alojamento contra o alojamento da mola na parte inferior de alojamento. Neste caso, a parte superior de

alojamento e a patilha de tomada de força contêm uma transmissão de cunha de uma ou várias vias.

O membro de bloqueio com superfícies de bloqueio acopladas está disposto em forma de anel em torno da patilha de tomada de força. Ele consiste p. ex. num anel de plástico ou de metal em si deformável elasticamente, radialmente. O anel está disposto num plano perpendicular relativamente ao eixo do pulverizador. Após a tensão da mola, as superfícies de bloqueio do membro de bloqueio deslocam-se no sentido da patilha de tomada de força e impedem a distensão da mola. O membro de bloqueio é desengatado por meio de uma tecla. A tecla de desengate está ligada ou acoplada ao membro de bloqueio. Para o desengate do dispositivo tensor de bloqueio, a tecla de desengate desloca-se paralelamente ao plano do anel, e, com efeito, de um modo preferido para o interior do pulverizador; neste caso, o anel deformável é deformado no plano do anel. Os detalhes de construção do dispositivo tensor de bloqueio estão descritos no documento WO 97/20590.

A parte inferior de alojamento é deslocada na direcção axial sobre o alojamento da mola e cobre o suporte, o accionamento do veio e o recipiente de reserva.

Ao accionar o pulverizador, a parte superior de alojamento é rodada contra a parte inferior de alojamento, em que a parte inferior de alojamento leva consigo o alojamento da mola. Neste caso, a mola é comprimida e colocada sob tensão através da transmissão de impulsão helicoidal, e o dispositivo de bloqueio engata automaticamente. O ângulo de rotação é, de um modo preferido, uma fracção inteira de 360 graus, p. ex. 180 graus. Em simultâneo com a tensão da mola, a parte de tomada de força



na parte superior do alojamento é deslocada por um percurso predefinido, o êmbolo oco retrocede para dentro do cilindro no alojamento da bomba, pelo que uma quantidade parcial do fluído é aspirada a partir do recipiente de reserva para o espaço de alta pressão diante do injector.

No pulverizador podem eventualmente ser inseridos e utilizados, sucessivamente, vários dos recipientes de reserva substituíveis contendo o fluído a pulverizar. O recipiente de reserva contém a preparação de aerossóis de acordo com a invenção.

O processo de pulverização é iniciado através de apertado ligeiro da tecla de desengate. Neste caso, o dispositivo de bloqueio liberta o percurso para a parte de tomada de força. A mola sob tensão desloca o êmbolo para o interior do cilindro do alojamento da bomba. O fluído sai do injector do pulverizador na forma pulverizada.

Nos pedidos PCT WO 97/12683 e WO 97/20590 são revelados detalhes de construção adicionais, aos quais é por este meio feita referência quanto ao conteúdo.

Os elementos do pulverizador (nebulizador) são de um material adequado correspondente à função. O alojamento do pulverizador e - desde que a função o permita - também outras partes, são fabricadas de um modo preferido em plástico, p. ex. no processo de molde por injeção. Para fins medicinais, são utilizados materiais fisiologicamente inofensivos.

Nas figuras 6 a/b do documento WO 97/12687 está descrito o nebulizador (Respimat<sup>®</sup>), 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 no caso da mola sob tensão, a figura 6 b mostra um corte longitudinal através do pulverizador no caso da mola distendida.

A parte (51) superior de alojamento contém o alojamento (52) da bomba, em cuja extremidade está colocado o suporte (53) para o injector de pulverização. No suporte encontra-se o corpo (54) injector e um filtro (55). O êmbolo (57) oco fixo à patilha (56) de tomada de força do dispositivo tensor de bloqueio sobressai parcialmente para o interior do cilindro do alojamento da bomba. O êmbolo oco sustenta o corpo (58) de válvula na sua extremidade. O êmbolo oco é isolado por meio da junta (59). No interior da parte superior de alojamento encontra-se o encosto (60), ao qual encosta a patilha de bloqueio no caso da mola distendida. Na patilha de bloqueio encontra-se o encosto (61), ao qual encosta a patilha de bloqueio no caso de mola sob tensão. Após a tensão da mola, o membro (62) de bloqueio desloca-se entre o encosto (61) e um suporte (63) na parte superior de alojamento. A tecla (64) de desengate está em ligação com o membro de bloqueio. A parte superior do alojamento termina na embocadura (65) e está fechada com a capa (66) de protecção encaixável.

O alojamento (67) da mola com mola (68) de pressão está alojado de forma giratória na parte superior de alojamento, por meio das saliências (69) de engate e dos suportes rotativos. A parte (70) inferior de alojamento é deslocada por cima do alojamento da mola. No interior do alojamento da mola encontra-

se o recipiente (71) de reserva substituível para o fluído (72) a pulverizar. O recipiente de reserva está fechado com a rolha (73), através da qual o êmbolo oco sobressai para o interior do recipiente de reserva, e imerge no fluído (reserva em solução de substância activa) com a sua extremidade.

Na superfície lateral do alojamento da mola está colocado o veio (74) para o mecanismo de contagem. Na extremidade do veio, que está virado para a parte superior do alojamento, encontra-se a rodinha (75) dentada de accionamento. Sobre o veio assenta a guia (76).

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

Numa forma de realização adicional preferida encontra utilização o nebulizador anteriormente descrito para a aplicação da formulação de medicamento de acordo com a invenção, em que encontra utilização um recipiente de reserva substituível, que contém a formulação de medicamento de acordo com a invenção no interior de um recipiente estanque a gases e líquidos, como é descrito no documento WO 99/43571. Em seguida são descritos mais detalhadamente detalhes de construção deste recipiente, em que os sinais de referência indicados na descrição subsequente correspondem àqueles que são revelados no documento WO 99/43571.

De forma correspondente, é utilizado de um modo particularmente preferido, para a aplicação das formulações de acordo com a invenção, um recipiente estanque a gases e líquidos, como cartucho substituível para um líquido medicinal num pulverizador isento de gás propulsor, que, como revelado no

documento WO 99/43571, apresenta uma embocadura de alimentação na forma de um êmbolo oco, em que o recipiente compreende

- uma bolsa (11, 21, 31) de lâminas que está fechada em ambas as extremidades, em que no mínimo uma extremidade está fechada através de uma soldadura (13, 23, 32), que no essencial corre transversalmente relativamente ao eixo da bolsa e, no caso de uma pressão diferencial entre o espaço interior do recipiente e a sua imediação abaixo de 300 hPa (300 mbar), a bolsa de lâminas é deformável através da pressão externa,
- uma patilha (15, 25, 34) estável em termos de forma, que está hermeticamente colocada na bolsa de lâminas e que está concebida como elemento de ligação desengatável para o encaixe do recipiente sobre uma embocadura (67) de alimentação,
- um canal (42, 54) de condução na patilha,
- em que no canal de condução está concebido um local (56, 64, 74) de estanquicidade e/ou um dispositivo (55, 66, 77) de ajuste de pressão, que abarca a embocadura de alimentação
- e um local de alimentação para o líquido na área do canal de condução, no qual o êmbolo oco penetra em caso de utilização, de modo a que ele imerja no líquido medicinal.

Caso a formulação de acordo com a invenção seja nebulizada por meio da técnica (Respimat<sup>®</sup>) anteriormente descrita, a massa dispendida deverá corresponder a pelo menos 97%, de um modo preferido pelo menos 98% de todos os accionamentos do inalador (trajectória ou trajectórias do êmbolo) de uma quantidade

definida, com uma gama de tolerância de no máximo 25%, de um modo preferido 20% dessa quantidade. De um modo preferido são dispendidos entre 5 e 30 mg da formulação como massa definida, por trajectória do êmbolo, de um modo particularmente preferido entre 5 e 20 mg.

A formulação de acordo com a invenção pode também ser nebulizada por meio de outros inaladores além dos descritos anteriormente, por exemplo por inaladores *Jet-Stream* ou nebulizadores de ultrassons.

A presente invenção refere-se além disso a um kit de inalação composto por uma das preparações de medicamento de acordo com a invenção descritas anteriormente e um inalador adequado para a nebulização desta preparação de medicamento.

De um modo preferido, a presente invenção refere-se a um kit de inalação composto por uma das preparações de medicamento de acordo com a invenção descritas anteriormente e o inalador Respi<sup>®</sup>mat descrito anteriormente.

Os exemplos de formulação expostos a seguir servem para elucidar mais aprofundadamente a invenção, sem limitar o objecto da presente invenção às composições representadas a título de exemplo.

### **I. Exemplos de formulação**

100 mL de preparação de medicamento contém:

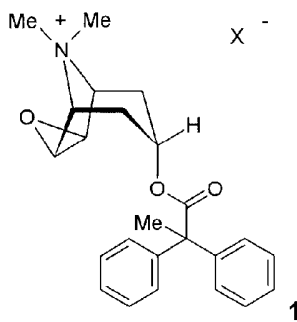
Exemplo	<u>1</u> (Brometo de <u>1'</u> ) (mg)	Cloreto de benzalcónio (mg)	Edetato dissódico di- hidratado (mg)	Ácido citríco (mg)	Mistura a 100 mL com etanol/água (% m/m)
1	2000	10	10	3	50/50
2	1000	5	-	3	70/30
3	1500	-	10	5	70/30
4	500	-	20	2	70/30
5	150	-	10	3	90/10
6	250	-	10	2	90/10
7	750	-	-	4	90/10
8	150	-	-	3	90/10
9	250	-	-	4	95/5
10	500	-	-	3	95/5
11	100	5	-	3	95/5

A preparação das formulações de acordo com a invenção realiza-se analogamente a processos conhecidos do estado da técnica, por exemplo por dissolução dos respectivos componentes da formulação no solvente etanol ou etanol/água.

Lisboa, 31 de Março de 2008

## REIVINDICAÇÕES

1. Preparação de medicamento para inalação contendo como substância activa única um composto da fórmula 1



em que

X<sup>-</sup> significa um anião, que de um modo preferido é seleccionado a partir do grupo composto por cloreto, brometo, iodeto, sulfato, fosfato, metanossulfato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartarato, oxalato, succinato, benzoato e p-toluenossulfonato,

como solvente etanol ou misturas de etanol e água, pelo menos um ácido farmacologicamente aceitável, bem como eventualmente substâncias auxiliares e/ou agentes formadores de complexos adicionais, farmacologicamente aceitáveis.

2. Preparações de medicamento de acordo com a reivindicação 1, contendo, pelo menos, um composto da fórmula 1, em que X<sup>-</sup> é seleccionado do grupo composto por cloreto, brometo, 4-toluenossulfonato e metanossulfonato.

3. Preparações de medicamento de acordo com a reivindicação 1 ou 2, que contêm misturas de etanol e água como solvente, em que a proporção mássica de etanol nestas misturas se encontra na gama de 5 até 99%.
4. Preparações de medicamento de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, em que o ácido farmacologicamente aceitável é seleccionado dos ácidos inorgânicos ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico, ou dos ácidos orgânicos ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico e ácido propiónico.
5. Preparações de medicamento de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, caracterizadas por um pH de 2,5 até 6,5.
6. Preparação de medicamento de acordo com uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada por o teor em 1' perfazer cerca de 4 até 2000 mg por 100 mL de solução.
7. Preparação de medicamento de acordo com uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada por conter um agente formador de complexos como componente adicional.
8. Preparação de medicamento de acordo com uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada por conter cloreto de benzalcónio como substância auxiliar.
9. Utilização de uma preparação de medicamento de acordo com uma das reivindicações 1 a 8 para a preparação de um



medicamento para o tratamento de doenças das vias respiratórias.

10. Kit de inalação composto por uma preparação de medicamento de acordo com uma das reivindicações 1 a 8 e um inalador adequado para a nebulização desta preparação de medicamento.

Lisboa, 31 de Março de 2008