



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

(21) **PI0707641-0 A2**

(22) Data de Depósito: 08/02/2007
(43) Data da Publicação: 10/05/2011
(RPI 2105)



* B R P I 0 7 0 7 6 4 1 A 2 *

(51) Int.Cl.:
A61K 9/12
A61K 9/72
A61K 31/535
A61K 31/496
A61K 31/4709

(54) Título: **ANTIBIÓTICOS NEBULIZADOS PARA TERAPIA DE INALAÇÃO**

(30) Prioridade Unionista: 10/02/2006 EP 06 002734.9

(73) Titular(es): PARI Pharma GmbH

(72) Inventor(es): Aslihan Akkar, Manfred Keller

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007001080 de 08/02/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007090646 de 16/08/2007

(57) Resumo: ANTIBIÓTICOS NEBULIZADOS PARA TERAPIA DE INALAÇÃO. A presente invenção refere-se a aerossóis farmacêuticos que são úteis para a prevenção ou tratamento de doenças infecciosas das vias aéreas, tal como os pulmões, os brônquios, ou as cavidades sinusais. Os aerossóis compreendem um agente ativo selecionado do grupo de antibióticos de quinolona. A invenção também refere-se a composições líquidas e sólidas adequadas para serem convertidas nos aerossóis, e kits compreendendo tais composições.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**ANTIBIÓTI-
COS NEBULIZADOS PARA TERAPIA DE INALAÇÃO**".

Descrição

Campo da invenção

5 A presente invenção refere-se a aerossóis farmacêuticos que são úteis para a prevenção ou tratamento de doenças infecciosas das vias aéreas, tais como os pulmões, os brônquios, ou as cavidades dos seios nasais. A invenção também refere-se a composições farmacêuticas sólidas ou líquidas e kits para preparo de tais aerossóis.

10 Antecedentes da Invenção

A liberação de compostos terapêuticos aos brônquios e pulmões tem sido usada primariamente para o tratamento local de doenças e condições do sistema respiratório, tais como asma e bronquite. Mais recentemente, a administração pulmonar de fármacos sistêmicos, tais como insulina, foi
15 proposta e ativamente seguida em programas de desenvolvimento de produto, utilizando a grande área de superfície dos pulmões para absorção.

Em geral, substâncias de fármaco podem ser liberadas ao sistema respiratório como pós secos aerossolizados ou líquidos, os líquidos representando ou soluções ou dispersões, tais como suspensões de fármaco. Vários dispositivos foram desenvolvidos para converter uma composição
20 líquida ou sólida em um aerossol e para permitir inalação. Um dos mais importantes requisitos para qualquer tal dispositivo é que ele seja capaz de obter um tamanho de partículas do aerossol que permitirá deposição no sítio-alvo, isto é o sítio projetado de ação ou de absorção. Dependendo de se
25 o fármaco deve ser liberado aos brônquios ou aos pulmões profundos, o tamanho de gota ou partícula ideal para formulações típicas pode variar de cerca de 10 microns até abaixo de um micron; partículas maiores podem ser úteis se sua densidade for muito baixa.

Inaladores de dose com medidor liberam uma dose medida do
30 fármaco na forma de uma suspensão de partículas líquidas ou sólidas pequenas, que é aplicado do inalador por um propelente sob pressão. Tais inaladores são colocados na boca e ativados para liberar fármaco quando o

indivíduo toma um fôlego. Isto requer uma certa quantidade de coordenação e pode por esse motivo ser inadequado para crianças.

5 Espaçadores, ou dispositivos de espaçamento, que estão disponíveis para uso com alguns inaladores de aerossol, estendem o espaço entre o inalador e a boca. Isto reduz a velocidade na qual o aerossol percorre para a parte de trás da boca, permitindo mais tempo para o propelente evaporar e por esse motivo reduzindo o impacto do propelente na parte de trás da boca – o que pode causar irritação - e permitindo uma proporção elevada das partículas do fármaco a ser inalado. Há também menos necessidade de
10 coordenar respiração com ativação do inalador. Inaladores ativados por respiração liberam o fármaco, na forma de um aerossol ou um pó seco, apenas quando o usuário coloca sua boca sobre a saída e respira. Isto previne a necessidade de coordenar respiração com o ato de empurrar o aplicador. A dose de fármaco ainda será medida ou dosada, e não é dependente do tamanho do fôlego tomado.
15

 Inaladores de pó seco, por outro lado, são carregados com porções da substância de fármaco em forma de uma formulação de pó. As doses unitárias podem ser acomodadas em pequenas cápsulas. Como o inalador é ativado por tomar um fôlego, uma cápsula é perfurada e um tipo de
20 mecanismo de ventilador dispersa o pó de modo que ele possa ser inalado, como por exemplo nos dispositivos comercialmente disponíveis conhecidos como "Spinhaler" e "Rotahaler". Outro dispositivo conhecido como "Turbohalers" é ajustado com cartuchos que contêm doses medidas da formulação de pó.

25 Soluções e suspensões com base aquosa são geralmente inaladas com nebulizadores. Vários tipos de nebulizadores estão comercialmente disponíveis ou atualmente sendo desenvolvidos. Um tipo tradicional é o nebulizador a jato, que está ainda sendo usado extensivamente. Mais recentemente, nebulizadores de tipo ultra-sônico e membrana de vibração foram desenvolvidos.
30

 Embora terapias de inalação tradicionais fossem primariamente direcionadas à prevenção e tratamento de doenças e condições alérgicas e

inflamatórias do sistema respiratório incluindo asma e bronquite obstrutiva, novos métodos terapêuticos foram desenvolvidos mais recentemente. Por exemplo, o tratamento local de infecções pulmonares com antibióticos foi sugerido e, com tobramicina sendo o primeiro antibiótico aprovado para este uso, bem sucedidamente introduzido à terapia de certos tipos severos ou ainda ameaçadores da vida de infecção. Tobramicina, que é fornecida como Tobi™, é uma solução estéril, clara, ligeiramente amarela, não pirogênica, aquosa com o pH e salinidade ajustados especificamente para administração por um nebulizador reutilizável impulsionado por ar comprimido. Ela é aprovada para o tratamento de pacientes de fibrose cística infectados com *Pseudomonas aeruginosa*.

Outras terapias de antibiótico pulmonares foram propostas na literatura científica e de patente. Por exemplo, WO 02/03998 descreve formulações inaláveis de antibióticos de macrolídeo, tais como eritromicilamina, para liberação por aerossolização. As formulações de eritromicilamina concentradas contêm uma quantidade de eritromicilamina eficaz para tratar infecções causadas por bactérias susceptíveis. Dispositivos de dose unitários possuindo um recipiente compreendendo uma formulação do antibiótico de macrolídeo em um veículo fisiologicamente aceitável são também descritos. O documento além disso descreve métodos para tratamento de infecções pulmonares por tais formulações liberadas como um aerossol possuindo diâmetro aerodinâmico de média de massa predominantemente entre 1 e 5 micrometros.

Em WO 00/35461, um método para o tratamento de bronquite crônica severa (bronquiectasia) usando uma formulação de antibiótico de aminoglicosídeo concentrada é descrito. O método inclui liberação do antibiótico ao espaço endobrônquico dos pulmões incluindo alvéolos em um aerossol ou pó seco possuindo um diâmetro médio de massa predominantemente entre 1 e 5 microns. O método compreende a administração do antibiótico em uma concentração um a dez mil vezes mais alta do que a concentração inibidora mínima do organismo-alvo. De preferência, o método compreende a administração endobrônquica de tobramicina aerossolizada

para tratar infecções pseudomonais em pacientes de bronquite crônica severa.

Uma ampla variedade de bactérias gram-negativas causam infecções pulmonares severas, e muitas destas bactérias são ou tornam-se resistentes a antibióticos comumente usados ou de especialidade incluindo tobramicina, e requerem tratamento com novos tipos de antibióticos. As infecções pulmonares causadas por bactérias gram-negativas são particularmente perigosas a pacientes que possuem respostas imunoprotetoras diminuídas, tais como fibrose cística (CF) e pacientes de HIV, pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), bronquiectasia ou aquelas em ventilação mecânica. Desta forma, infecções respiratórias bacterianas causadas por bactérias resistentes subsistem a um problema principal a, particularmente em CF, COPD e pacientes de HIV. Por exemplo, infecção pulmonar crônica com *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística é uma causa principal de sua alta mortalidade.

A fim de voltar-se para a necessidade contínua para uma terapia eficaz para tratamento de infecções bacterianas pulmonares agudas e crônicas causadas por bactérias gram-negativas e particularmente aquelas causadas, por exemplo, por *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Alcaligenes xylosoxidans*, e *Pseudomonas aeruginosa* resistente a multifármaco, WO 02/051356 propõe a terapia local do sistema respiratório por liberação de uma formulação concentrada do antibiótico monobactam aztreonam como um aerossol inalável, ou como uma formulação de pó seco. De acordo com o documento, cerca de 1 a 250 mg de aztreonam podem ser dissolvidos em 1 a 5 ml de solução salina ou outra solução aquosa. A formulação é liberada ao espaço endobrônquico do pulmão como um aerossol possuindo partículas de diâmetro médio de média de massa predominantemente entre 1 e 5 micrometros, usando um nebulizador capaz de atomização da solução de aztreonam em gotas ou partículas dos tamanhos requeridos. Alternativamente, para a liberação de um pó inalável seco, aztreonam é moído ou secado por *spray* a tamanhos de partícula de 1 a 5 micrometros.

US 2004/0009126 descreve um sistema de inalação para prevenção e tratamento de infecção intracelular no pulmão. O sistema representa uma formulação farmacêutica compreendendo partículas coloidais tais como lipossomas e complexos de lipídio carregados com um agente antiinfeccioso em combinação com um inalador. O agente antiinfeccioso é opcionalmente um antibiótico das classes de penicilinas, tetraciclinas, quinolonas, cefalosporinas, monobactams, aminoglicosídeos, macrolídeos etc. O dispositivo de inalação pode ser um inalador de pó seco, um inalador de dose com medidor ou um nebulizador.

10 Embora o documento sugira compostos ativos potencialmente úteis para combate de infecções dos pulmões, ele requer que uma formulação seja usada a qual compreende a substância de fármaco em forma de partículas coloidais, em particular lipossomas ou complexos de lipídio. Dependendo do composto ativo específico que é selecionado, uma ou mais
15 desvantagens podem estar associadas com seus ensinos.

Em um primeiro aspecto, um composto ativo solúvel em água pode ser difícil de associar-se eficientemente com um sistema de veículo de fármaco coloidal com base em lipídio. Em segundo lugar, composições farmacêuticas para uso de inalação devem ser estéreis por razões de segurança, enquanto que as formulações sugeridas compreendendo sistemas de
20 veículo de fármaco coloidal com base em lipídio são difíceis de manufaturar em forma estéril. Em terceiro lugar, uma faixa de tamanho das partículas de veículo de até 2 microns é sugerida, o que representa uma considerável dificuldade com respeito à conversão da formulação em um aerossol possuindo
25 uma distribuição de tamanho de partícula em uma faixa que é adequada para liberação do aerossol aos pulmões. Em quarto lugar, sistemas de veículo de fármaco coloidal com base em lipídio geralmente requerem uma grande carga de excipiente relativa ao conteúdo de ingrediente ativo; e se a dose do ingrediente ativo é relativamente alta como no caso de muitos compostos antiinfecciosos (por exemplo em comparação a corticosteróides ou
30 betamiméticos para inalação), o conteúdo resultante de excipientes - em particular de lipídios anfífilicos - em qualquer formulação líquida com base

aquosa resultaria em viscosidade que é alta demais para permitir aerossolização eficiente. Por outro lado, se tal formulação é diluída para diminuir a viscosidade e permitir mais aerossolização eficiente, o volume do líquido aumentará, o que potencialmente estenderá o tempo de inalação requerido além da aceitabilidade.

5 Desta forma, há uma necessidade para composições farmacêuticas adicionais, aerossóis e kits terapêuticos os quais são adequados para a prevenção, controle ou tratamento de infecções e por meio das vias aéreas e que superam uma ou mais das desvantagens de terapias atualmente
10 conhecidas. É por esse motivo um objetivo da presente invenção fornecer tais composições, aerossóis e kits. Objetivos adicionais se tornarão claros com base na seguinte descrição e nas reivindicações de patente.

Sumário Da Invenção

 A invenção fornece um aerossol farmacêutico para administração nasal, sinusal ou pulmonar compreendendo uma fase líquida dispersa
15 e uma fase de gás contínua. A fase líquida dispersa essencialmente consiste em gotas aquosas compreendendo um composto ativo selecionado do grupo de antibióticos de quinolona. As gotas da fase dispersa possuem um diâmetro de média de massa de cerca de 1,5 a cerca de 6 μm , com a distribuição de tamanho de gota exibindo um desvio padrão geométrico de cerca
20 de 1,2 a cerca de 3,0.

 Em outro aspecto, a invenção fornece composições farmacêuticas líquidas e sólidas das quais tal aerossol pode ser preparado. A composição líquida compreende uma dose eficaz do composto ativo em um volume de não mais do que cerca de 10 ml e mais preferivelmente menos do
25 que 5 ml. Em analogia, a composição sólida é dissolúvel ou dispersível em um solvente líquido aquoso possuindo um volume de não mais do que cerca de 10 ml e mais preferivelmente menos do que 5 ml.

 Além disso, a invenção fornece um *kit* compreendendo um nebulizador e uma composição líquida, em que o nebulizador é adaptado para
30 aerossolizar a composição líquida em um aerossol tal como descrito acima.

 A invenção também descreve um método de preparo e liberação

de um aerossol a uma pessoa em necessidade de tratamento ou profilaxia com antibiótico para administração nasal, sinusal ou pulmonar. O método compreende a etapa de fornecimento de uma composição farmacêutica líquida compreendendo uma dose eficaz de um composto ativo selecionado do grupo de antibióticos de quinolona em um volume de não mais do que 5 ml e mais preferivelmente menos do que 5 ml, e a etapa de fornecimento de um nebulizador capaz de aerossolização da referida composição farmacêutica líquida em uma taxa de produção total de pelo menos 0,1 ml/min, o nebulizador também sendo adaptado para emitir um aerossol compreendendo um fase dispersa possuindo um diâmetro de média de massa de cerca de 1,5 a cerca de 6 μm e um desvio padrão geométrico de cerca de 1,2 a cerca de 3,0. Em uma etapa subsequente, o nebulizador é operado para aerossolizar a composição líquida, desta forma fornecendo um aerossol farmacêutico que pode ser inalado por uma paciente em necessidade de terapia de antibiótico.

Em algumas das modalidades preferidas, o composto ativo é selecionado do grupo consistindo em levofloxacino, moxifloxacino, e gatifloxacino, incluindo os sais, solvatos, isômeros, conjugados, pró-fármacos e derivados farmacêuticamente aceitáveis destes compostos.

20 Descrição Detalhada da Invenção

De acordo com um primeiro aspecto, a invenção fornece um aerossol farmacêutico para administração nasal, sinusal ou pulmonar compreendendo uma fase líquida dispersa e uma fase de gás contínua, em que a fase líquida dispersa essencialmente consiste em gotas aquosas compreendendo um composto ativo selecionado do grupo de antibióticos de quinolona. A fase dispersa é também caracterizada por um diâmetro de média de massa de cerca de 1,5 a cerca de 6 μm e um desvio padrão geométrico da distribuição de tamanho de gota na faixa de cerca de 1,2 a cerca de 3,0.

Tal como usado aqui, um aerossol é uma dispersão de uma fase sólida ou líquida em uma fase de gás. A fase dispersa, também chamada a fase descontínua, é compreendida de múltiplas partículas sólidas ou líquidas. Em geral, o tamanho de partícula da fase dispersa é tipicamente (con-

sideravelmente) menor do que cerca de 100 μm . Ambos os tipos físicos básicos de aerossóis, isto é dispersões sólidas e líquidas em uma fase de gás, podem ser usados como farmacêuticos de aerossóis. Exemplos de aerossóis representando partículas sólidas em uma fase de gás são aqueles emitidos por inaladores de pó seco (DPI's). Em contraste, nebulizadores e inaladores de dose com medidor pressurizados liberam aerossóis cuja fase dispersa é líquida.

De acordo com a presente invenção, o aerossol compreende uma fase líquida dispersa e uma fase de gás contínua. Tais aerossóis são algumas vezes referidos como "aerossóis líquidos" ou, provavelmente mais apropriadamente, líquidos aerossolizados. Deve ser notado que o requisito de uma fase líquida dispersa não exclui a presença de uma fase sólida. Em particular, a fase líquida dispersa pode representar em si uma dispersão, tal como uma suspensão de partículas sólidas em um líquido.

A fase de gás contínua pode ser selecionada de qualquer gás ou mistura de gases que é farmacologicamente aceitável. Por exemplo, a fase de gás pode simplesmente ser ar ou ar comprimido, que é mais comum em terapia de inalação usando nebulizadores como geradores de aerossol. Alternativamente, outros gases e misturas de gás, tais como ar enriquecido com oxigênio, ou misturas de nitrogênio e oxigênio podem ser usados. Mais preferido é o uso de ar como fase de gás contínua.

Um composto ativo é um composto natural, derivado de biotecnologia ou sintético ou mistura de compostos úteis para o diagnóstico, prevenção, controle, ou tratamento de uma doença, condição, ou sintoma de um animal, em particular um ser humano. Outros termos que podem ser usados como sinônimos de composto ativo incluem, por exemplo, ingrediente ativo, ingrediente farmacêutico ativo, composto terapêutico, substância de fármaco, fármaco, e similares.

De acordo com a invenção, o composto ativo é um composto antibiótico selecionado do grupo de antibióticos de quilona. Antibióticos de quinolona, também referidos como fluoroquinolonas ou antibióticos de fluoroquinolona, representam uma classe de antibióticos de espectro amplo que

são quimicamente mais ou menos relacionados a ácido nalidíxico. Quinolonas agem por inibição do DNA girase bacteriano ou da enzima IV topoisomerase, ou ambos. Por conseguinte, eles inibem replicação de DNA e agem bacteriocidicamente.

5 O aerossol pode compreender qualquer antibiótico de quinolona, seja uma assim chamada quinolona de primeira geração, tal como ácido nalidíxico, cinoxacino, flumequina, ácido oxolínico, ácido piromídico, ou ácido pipedêmico; ou uma quinolona de segunda geração, tal como ciprofloxacino, enoxacino, fleroxacino, levofloxacino, lomefloxacino, nadifloxacino, nor-
10 floxacino, ofloxacino, pefloxacino, danafloxacino, difloxacino, enrofloxacino, marbifloxacino, sarafloxacino, altrofloxacino, ou rufloxacino; ou uma quinolona de terceira geração, tais como balofloxacino, gatifloxacino, grepafloxacino, pazufloxacino, sparfloxacino, temafloxacino, ou tosufloxacino; ou uma
15 quinolona de quarta geração ou experimental, tal como clinafloxacino, gemifloxicina, moxifloxacino, sitafloxacino, trovafloxacino, ecinofoxacino, garenoxacino, ou prulifloxacino.

Deve ser notado que, na presente descrição, os nomes destes compostos tal como dados acima devem ser entendidos a fim de incluir os respectivos sais, solvatos, isômeros estruturais, estereoisômeros, conjuga-
20 dos, pró-fármacos e derivados. Por exemplo, o termo pazufloxacino deve ser interpretado como incluindo mesilato de pazufloxacino.

Sais, derivados, solvatos, e isômeros são todas as categorias de formas nas quais um princípio ativo pode ser usado como um ingrediente ativo em uma composição farmacêutica. Sais são compostos neutros com-
25 postos de íons, isto é cátions e ânions. Se o princípio ativo puder agir como um ácido, sais potencialmente úteis podem ser formados com cátions inorgânicos tais como sódio, potássio, cálcio, magnésio, e amônio, ou com cátions orgânicos tais como aqueles derivados de arginina, glicina, etilenodiamina, e lisina. Se o princípio ativo puder agir como uma base, sais potencialmente úteis podem ser formados com ânions inorgânicos tais como cloreto,
30 to, fosfato (mono- ou dibásico), sulfato, brometo, iodeto, nitrato, acetato, trifluoroacetato, propionato, butirato, maleato, fumarato, metanossulfonato,

etanossulfonato, 2-hidroxietil-sulfonato, n-propilsulfonato isopropilsulfonato, lactato, malato ou citrato.

Derivados são amplamente definidos como compostos que são quimicamente e funcionalmente similares a um composto parente. Por exemplo, pró-fármacos podem ser entendidos como derivados de compostos ativos ou princípios ativos os quais são convertidos nas respectivas espécies farmacologicamente ativas *in vivo*, tal como ser hidrólise ou oxidação química ou enzimática. Outros exemplos de derivados são conjugados, análogos, e mímicos.

Solvatos são compostos formados por solvatação, isto é pela combinação de compostos ativos com moléculas de um solvente. Um exemplo de um solvente típico é água, e hidratos são exemplos bem-conhecidos de solvatos farmacologicamente aceitáveis. Tal como usado aqui, hidratos incluem hemiidratos, monoidratos, diidratos, e quaisquer outros estequiométricos.

Isômeros são moléculas com a mesma fórmula química e frequentemente com os mesmos tipos de ligações entre átomos, mas nos quais os átomos são dispostos diferentemente. Muitos isômeros compartilham propriedades similares mas não sempre idênticas. Tal como usado aqui, isômeros incluem isômeros e estereoisômeros estruturais. Em isômeros estruturais, os átomos ou grupos funcionais são ligados juntos de modos diferentes, enquanto que em estereoisômeros a estrutura de ligação é a mesma, mas o posicionamento geométrico de átomos e grupos funcionais em espaços diferentes. Estereoisômeros incluem isômeros ópticos (por exemplo enantiômeros) onde diferentes isômeros são imagens de espelho um do outro, e diastereômeros e outros isômeros geométricos onde grupos funcionais no terminal de uma cadeia podem ser enroscados de modos diferentes.

Em uma das modalidades preferidas, o composto ativo é selecionado de levofloxacino, gatifloxacino e moxifloxacino, novamente incluindo os sais, solvatos, isômeros, conjugados, pró-fármacos e derivados farmacologicamente aceitáveis destes compostos.

O aerossol da invenção é para a liberação pulmonar, nasal ou sinusal. O nariz é, anatomicamente, uma protuberância em vertebrados que aloja as narinas, ou pré-narizes, que recebem e expõem ar para respiração. Em seres humanos, como em mais outros mamíferos, ele também aloja os pêlos de nariz, que capturam contaminantes particulados originados do ar e os previnem de alcançar os pulmões. Dentro e atrás do nariz estão a mucosa olfatória e os seios paranasais. Atrás da cavidade nasal, o ar depois passa através da faringe, compartilhada com o sistema digestivo, e em seguida no resto do sistema respiratório.

Os seios paranasais consistem em quatro pares de cavidades cheias de ar ou espaços dentro dos ossos do crânio e face. Eles são divididos em subgrupos que são nomeados de acordo com os ossos em que eles encontram-se: (1) os seios maxilares, também chamados o antro, que são localizados sob os olhos, no osso da mandíbula superior; (2) os seios frontais, que se encontram acima dos olhos, no osso da parte anterior da cabeça; (3) os seios etimóides, posicionados entre o nariz e os olhos, detrás no crânio; e (4) os seios esfenóides, que estão mais ou menos no centro da base do crânio. Embora a função primária dos seios não esteja totalmente clara, parece que ela diminui o peso relativo da frente do crânio, aquece e umedece o ar inalado antes que ele alcance os pulmões, aumenta a ressonância da voz, e talvez fornece um tampão contra pancada à face.

A cavidade nasal e o seios paranasais são revestidos com mucosa. Mucosas, ou membranas de mucosa, são revestimentos epiteliais cobertos de muco. As mucosas da cavidade nasal e os seios paranasais são freqüentemente afetados por infecções bacterianas com tanto bactérias gram-positivas quanto gram-negativas, e o aerossol da invenção fornece mecanismos melhorados para liberar agentes ativos terapeuticamente úteis a estas membranas.

Em outra modalidade preferida, o aerossol é para liberação pulmonar, que é de preferência obtido por meio de inalação oral do aerossol. Tal como usado aqui, liberação pulmonar quer dizer liberação de aerossol a qualquer parte ou aspecto dos pulmões, incluindo os assim chamados pul-

mões deep, os pulmões periféricos, os alvéolos, os brônquios e os bronquíolos.

Condições das regiões-alvo nasais, sinunasais ou pulmonares nas quais a prevenção, controle, ou tratamento de um ser humano usando o aerossol da invenção é potencialmente útil incluem, por exemplo:

- 5 - Sinusite ou rinosinusite aguda ou crônica, com ou sem exacerbações agudas, opcionalmente devido a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ou *Moraxella catarrhalis*;
- 10 - Exacerbações bacterianas agudas em bronquite crônica ou em doença pulmonar obstrutiva crônica, opcionalmente devido a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* ou *Moraxella catarrhalis*;
- 15 - Pneuonia nosocomial, opcionalmente devido a *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ou *Streptococcus pneumoniae*; e
- 20 - Pneuonia adquirida em comunidade, opcionalmente devido a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, ou *Mycoplasma pneumoniae*.

Em particular em pacientes imunocomprometidos, tais como pessoas sofrendo de infecção de HIV, pacientes sensíveis, pessoas recebendo fármacos imunossupressores, ou pacientes de fibrose cística, o aerossol da invenção pode ser útil não apenas para o tratamento ou controle de uma infecção bacteriana existente, mas para a prevenção ou profilaxia de tal infecção.

O aerossol é também caracterizado pelo fato de que sua fase líquida dispersa exibe um diâmetro de média de massa na faixa de cerca de 1,5 a cerca de 6 μm , com um desvio padrão geométrico do tamanho de gota na faixa de cerca de 1,2 a cerca de 3,0. O diâmetro de média de massa (MMD), tal como usado aqui, é o diâmetro de média de massa da fase líquida dispersa tal como medido por difração a laser. Vários aparelhos analíti-

cos apropriados para determinar o diâmetro de média de massa são conhecidos e comercialmente disponíveis, tais como o Malvern MasterSizer X ou Malvern SprayTec. A distribuição geométrica incluindo o desvio padrão geométrico (GSD) das partículas ou gotas líquidas aerossolizadas pode ser determinadas simultaneamente com o diâmetro de média de massa. O desvio padrão geométrico descreve como extensão é um grupo de números cuja média preferida é a média geométrica.

Em uma das modalidades preferidas, o aerossol é para liberação pulmonar, e exibe um MMD na faixa de cerca de 2,0 a cerca de 4,5 μm e um GSD na faixa de cerca de 1,2 a cerca de 1,8. Mais preferivelmente, o aerossol da invenção, se adaptado para liberação pulmonar, possui um MMD na faixa de cerca de 2,5 a cerca de 4,0 e um GSD na faixa de cerca de 1,4 a cerca de 1,6. Foi constatado que cada um destes grupos de combinações é particularmente útil para obter uma concentração de fármaco local alta nos pulmões, incluindo os brônquios e bronquíolos, relativa à quantidade de fármaco que é aerossolizada.

Em outra modalidade preferida, o aerossol é para liberação sinusal. De acordo com esta modalidade, o MMD é de preferência na faixa de cerca de 2,5 a 4,5 μm , em outras de cerca de 3 a cerca de 4 μm , ou de cerca de 2,8 a cerca de 3,5 μm , respectivamente. Para esta modalidade, é também preferida que o GSD seja na faixa de cerca de 2,3 a cerca de 3,0 ou, mais preferivelmente, pelo menos cerca de 2,4, ou pelo menos cerca de 2,5, respectivamente. Adicionalmente, se o aerossol é para liberação sinusal ou sinusal, é preferido que ele pulse (ou vibre) com uma frequência selecionada. Tal como usado aqui, a pulsação de um aerossol é entendida como uma mudança periódica de pressão. De preferência, a pulsação é regular, isto é o intervalo de tempo entre picos de pressão é aproximadamente constante. A amplitude de pulsação de pressão pode também ser relativamente constante, pelo menos com referência à geração e emissão do aerossol pulsante do gerador de aerossol. De preferência, a pressão de aerossol pulsa com uma frequência na faixa de cerca de 10 Hz a cerca de 90 Hz. De acordo com algumas das modalidades atualmente preferidas, a pressão

pode também pulsar em uma frequência na faixa de cerca de 10 a cerca de 60 Hz, ou de 10 a cerca de 55 Hz, ou de cerca de 30 a cerca de 60 Hz. Em uma modalidade adicional, o aerossol vibra em uma frequência de cerca de 30 a cerca de 55 Hz, tal como de cerca de 40 a cerca de 50 Hz, por exemplo

5 cerca de 44 Hz.

Foi constatado que um aerossol de vibração entra nos seios paranasais depois de inalação nasal a um nível muito maior do que um aerossol convencional possuindo uma pressão substancialmente constante, com a condição de que os tamanhos de partículas apropriados são selecionados

10 tal como delineado acima. Tamanhos de partícula maiores levarão à pequena deposição sinusal, mas a uma grande deposição na mucosa nasal, enquanto que muitos tamanhos de partícula pequenos permitem as gotas de aerossol entrar nos seios seguindo o gradiente de pressão de um pulso de pressão, mas também sua saída dos seios sem que eles tenham sido depo-

15 sitados aqui.

Em outra modalidade preferida, o aerossol é emitido de um gerador de aerossol em uma taxa de pelo menos cerca de 0,1 ml/min. Em outra modalidade, a taxa de produção (total), que descreve a taxa na qual o aerossol é emitido do gerador de aerossol, é pelo menos cerca de 0,150

20 ml/min, ou pelo menos cerca de 150 mg/min para aqueles aerossóis líquidos cuja densidade é, para propósitos práticos, perto de 1, isto é dentro da faixa de cerca de 0,95 a cerca de 1,05. Em modalidades adicionais, a taxa de produção é de cerca de 200 a cerca de 800 mg/min, ou de cerca de 250 a cerca de 750 mg/min, respectivamente.

25 Geradores de aerossol apropriados, em particular nebulizadores, que são adequados para geração do aerossol descrito aqui em uma taxa de 0,1 ml/min ou mais serão discutidos em detalhe adicional a seguir.

O aerossol pode opcionalmente compreender pelo menos um composto ativo adicional que pode, por exemplo, ser selecionado de antibió-

30 ticos de não quinolona, inibidores de bomba de efluxo, compostos agindo contra biofilmes bacterianos, antifúngicos, antivirais, imunomoduladores, tensoativo de pulmão, beta agonistas, anticolinérgicos, mucolíticos, hepari-

nóides, fármacos antiinflamatórios e antialérgicos.

Em outro aspecto, a presente invenção é direcionada a uma composição farmacêutica líquida para preparo de um aerossol tal como descrito acima. A composição líquida compreende uma dose unitária do composto ativo em um volume de não mais do que cerca de 10 ml.

Tal como definido aqui, uma composição farmacêutica líquida é um material líquido que compreende pelo menos um composto ativo e pelo menos um excipiente inerte farmacologicamente substancialmente farmacêuticamente aceitável. Deve ser notado que o termo "composição líquida" não necessariamente quer dizer que nenhum material sólido está presente. Por exemplo, uma suspensão líquida representando uma dispersão de partículas sólidas em uma fase líquida contínua é também coberta pela expressão.

De preferência, a composição líquida da qual o aerossol é preparado é uma composição aquosa, que quer dizer que água representa o constituinte líquido predominante da composição. Solventes e co-solventes, diferente de água, devem ser evitados se possível. Em outra modalidade, a composição compreende pelo menos 80 % em peso de água. Em ainda outra modalidade, pelo menos cerca de 90 % em peso dos constituintes líquidos da composição é água.

Se a incorporação de um solvente não pode ser evitada, o excipiente deve ser selecionado cuidadosamente e em consideração de sua aceitabilidade fisiológica. Por exemplo, se a composição é projetada para o tratamento de uma doença ameaçadora da vida, o uso de alguma quantidade limitada de etanol, glicerol, propileno glicol ou polietileno glicol como um solvente não aquoso pode ser aceitável. De acordo com as modalidades atualmente mais preferidas, no entanto, a composição é substancialmente livre destes solventes, e em particular de glicerol, propileno glicol ou polietileno glicol.

Tal como mencionado, o volume da composição líquida que compreende uma dose eficaz, ou uma dose unitária, do ingrediente ativo é não mais do que cerca de 10 ml. Mais preferivelmente, o volume é cerca de

5 m ou menos. Isto é para assegurar conveniência e submissão de paciente: Volumes de mais do que 5 ml são associados com tempos de inalação relativamente longos que não são bem aceitos com muitos pacientes, talvez com a exceção de pacientes sofrendo de condições agudas particularmente severas. De acordo com uma modalidade adicional, o volume da composição líquida compreendendo uma dose eficaz do composto ativo é cerca de 4 ml ou menos, e em ainda uma modalidade adicional ele é cerca de 2,5 ml ou menos. Além disso o tempo de tratamento de inalação necessitou depositar uma dose eficaz terapêutica ou às cavidades sinusoidais ou no pulmão é menos do que 15 min e mais preferivelmente menos do que 10 min e idealmente menos do que 5 minutos.

A viscosidade dinâmica da composição líquida possui uma influência na distribuição de tamanho de partícula do aerossol formado por nebulização e na eficiência de nebulização. Deve de preferência ser ajustado a uma faixa de cerca de 0,8 a cerca de 3 mPas. De acordo com outra modalidade, a viscosidade dinâmica é na faixa de cerca de 1,0 a cerca de 2,5 mPas.

Para obter um aerossol o qual é altamente adequado para os usos preferidos descritos aqui, a tensão de superfície da composição líquida da invenção deve de preferência ser ajustada à faixa de cerca de 25 a 80 mN/m, e de preferência à faixa de cerca de 30 a 75 mN/m. Neste contexto, deve ser levado em consideração que, na parte mais baixa desta faixa, uma dispersabilidade particularmente boa da preparação nas membranas de mucosa pode ser esperada, mas que a qualidade do aerossol e a eficiência da nebulização podem ser adversamente afetadas.

Por outro lado, se a incorporação de um tensoativo parece necessária, por exemplo para estabilização ou solubilização de um agente ativo pobremente solúvel, pode dificilmente ser evitado que a tensão de superfície seja reduzida razoavelmente acentuadamente abaixo desta de água ou solução de tampão fisiológico. Desta forma, um compromisso pode ter de ser constatado em cada caso dependendo do composto ativo e da aplicação pretendida.

A fim de ser bem-tolerado, um aerossol deve, até onde possível, possuir uma tonicidade ou osmolaridade fisiológica. Desta forma, pode ser desejável incorporar um excipiente osmoticamente ativo para controlar a osmolaridade do aerossol. O conteúdo deste excipiente (ou excipientes, se
5 uma combinação de substâncias é usada) deve ser selecionado para produzir uma osmolaridade do aerossol que não desvie muito demasiado daqueles fluidos fisiológicos, isto é, de cerca de 290 mOsmol/kg. No entanto, em casos individuais, um compromisso deve ser de novo constatado entre as necessidades físico-químicas ou farmacêuticas de um lado e os requisitos
10 fisiológicos por outro lado. Além disso, acredita-se que liberação sinusal de aerossol não é como liberação problemática em termos de osmolaridade como, por exemplo, de pulmão deep de aerossóis. Em geral, uma osmolaridade na faixa de até 800 mOsmol/kg pode ser aceitável, em particular, uma osmolaridade na faixa de cerca de 200 até cerca de 600 mOsmol/kg é preferida. Em modalidades adicionais, a osmolaridade é ainda mais perto ao valor fisiológico, isto é de cerca de 220 a cerca de 400 mOsmol/kg.
15

Para obter uma eficácia particularmente alta contra bactérias nas regiões-alvo, pode ser útil realçar a retenção local da composição depois de deposição do aerossol. Por exemplo, um tempo de residência prolongado da composição depositada nos pulmões pode levar a uma exposição
20 contínua elevada dos patógenos ao agente antibiótico. Ao mesmo tempo, ele pode reduzir a frequência requerida de administração e desta forma realçar conveniência e submissão de paciente.

Várias estratégias de formulação podem ser seguidas para obter uma retenção prolongada. Primeiramente, é possível incorporar um composto ativo altamente solúvel em água em uma forma sólida menos solúvel, tal como na forma de um sal pobremente solúvel. Isto requerirá que o composto esteja presente no aerossol em forma não dissolvida, tal como em forma de uma micro- ou nanossuspensão. Em deposição das gotas de aerossol, a
25 fase líquida da composição combina com fluido fisiológico, por exemplo muco, e permite a substância de fármaco dissolver-se.
30

Em uma das modalidades preferidas, o composto ativo é formu-

lado com um excipiente polimérico para efetuar liberação lenta e retenção local prolongada. Polímeros potencialmente adequados incluem, em particular, polímeros solúveis em água ou dispersíveis em água farmacologicamente aceitáveis, tais como metilcelulose, hidroximetilcelulose, 5 hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxibutilcelulose, hidroxietil metilcelulose, hidroxipropil metilcelulose, carboximetilcelulose, carboximetil etilcelulose, alginato, carragenina, galactomanana, tragacanto, ágar, acácia, goma guar, goma xantana, pectina, amilopectina de carboximetila, quitosana, dextrano, poliácido, polimetacrilato, copolímero de metacrilato, álcool de 10 polivinila, polivinilpirrolidona, copolímero de acetato de vinila de polivinilpirrolidona, e misturas de quaisquer destes.

Um dos excipientes poliméricos atualmente preferidos é quitosana. Quitosana é um polissacarídeo linear composto de D-glucosamina β -(1-4)-ligada aleatoriamente distribuída e N-acetil-D-glucosamina. Quitosana é 15 produzida por desacetilação de quitina, que é o elemento estrutural no esqueleto de crustáceos e outros animais. O grau de desacetilação em quitosanas úteis de acordo com a invenção é na faixa 60 a 100 %, e mais preferivelmente pelo menos cerca de 75 %. O grupo de amino em quitosana possui um valor de pKa de cerca de 6,5, de modo que quitosana é geralmente 20 positivamente carregada e solúvel em meios aquosos neutros ou ácidos. Quitosana possui também propriedades bioadesivas quando ela interage com superfícies negativamente carregadas tais como membranas da mucosa, que podem também contribuir para sua utilidade na composição da invenção.

25 Se quitosana é selecionada como um excipiente na composição líquida, seu conteúdo deve de preferência ser baixo o bastante para não exceder uma viscosidade dinâmica de cerca de 3 mPas a fim de permitir aerossolização eficiente. Como o efeito do excipiente na viscosidade dependerá do grau específico da quitosana em termos de peso molecular e 30 grau de desacetilação, mas também no pH da composição e em outros excipientes que podem estar presentes. Para mais graus de quitosana, é preferido que o conteúdo na composição não seja mais do que cerca de 0,5 %

em peso. Em outra modalidade, o conteúdo de quitosana é na faixa de cerca de 0,01 a cerca de 0,25 % em peso. Em ainda outra modalidade, ela é na faixa de cerca de 0,025 a cerca de 0,1 % em peso.

Um polímero solúvel em água adicional que está entre os excipientes preferidos na composição é selecionado do grupo de éteres de celulose solúveis em água, tais como metilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxibutilcelulose, hidroxietil metilcelulose, hidroxipropil metilcelulose, carboximetilcelulose, e carboximetil etilcelulose. Particularmente preferida é hidroxipropil metilcelulose. O éter de celulose pode ser o excipiente polimérico apenas na composição, ou ele pode ser incorporado em combinação com outro polímero tal como quitosana.

Se um éter de celulose tal como hidroxipropil metilcelulose é selecionado como um dos excipientes, a mesma orientação aplica-se como foi dado para seleção do conteúdo de quitosana: Cuidado deve ser tomado de que a viscosidade dinâmica resultante de preferência não exceda um valor de aproximadamente 3 mPas, quando aerossolização foi mais difícil de outra forma. Novamente, o grau exato do polímero e a presença de outros excipientes deve ser levado em conta quando calculando o conteúdo de polímero. Como uma regra geral para mais graus de hidroxipropil metilcelulose, é preferido que o conteúdo na composição líquida seja não mais do que cerca de 1 % em peso. Em outra modalidade, o conteúdo é selecionado na faixa de cerca de 0,05 a cerca de 0,5 % em peso.

Foi constatado que o(s) excipiente(s) polimérico(s) tal como descrito acima possuem um efeito na liberação do composto ativo da formulação, ou no tempo de residência local da composição depois de deposição no tecido-alvo, ou ambos. Deste modo, eles também afetam a biodisponibilidade local do composto ativo e a exposição dos microorganismos.

Potencialmente, outros excipientes do que polímeros podem também possuir tais efeitos benéficos. Por exemplo, agentes de complexação podem de um modo similar prolongar a liberação do composto ativo como excipientes poliméricos. O mesmo é verdade para certos compostos anfífilos, em particular lipídios anfífilos que podem formar vários tipos de

estruturas coloidais que interagem com o ingrediente ativo e melhoram seu tempo de residência na região-alvo.

Exemplos de agentes de complexação potencialmente adequados incluem ciclodextrinas. Ciclodextrinas (CDs) são compostos de oligosacarídeos cíclicos de unidades de α -D-glicopiranosose (α -1,4)-ligada. Eles compreendem uma cavidade central relativamente hidrofóbica e uma região externa hidrofílica. Por causa das unidades monoméricas não pode girar livremente nas α -1,4-ligações, a forma das moléculas é mais cônica do que cilíndrica, com os grupos hidroxila primários localizados na menor parte e os grupos hidroxila secundários na maior parte do cone.

As ciclodextrinas mais comuns são α -, β -, e γ -ciclodextrinas com 6, 7, e 8 unidades de glicopiranosose, respectivamente. Os diâmetros das cavidades são aproximadamente 4,7 a 5,3 Å para α -ciclodextrinas, 6,0 a 6,5 para β -ciclodextrinas, e 7,5 a 8,3 para γ -ciclodextrinas. As ciclodextrinas não derivadas exibem solubilidades aquosas de cerca de 145 mg/ml (α -ciclodextrina), 18,5 mg/ml (β -ciclodextrina), e 232 mg/ml (γ -ciclodextrina) em 25 °C.

Ciclodextrinas são conhecidos por sua capacidade de formação de complexos de inclusão com moléculas menores. Se as moléculas hospedeiras próprias são pobremente solúveis em água, elas pode tornar-se solubilizadas na forma de tais complexos de inclusão de ciclodextrina. Diversos agentes farmacêuticos foram bem sucedidamente formulados em produtos de fármaco comercializados que incorporam ciclodextrinas como agentes de realce de solubilidade.

Exemplos de ciclodextrinas potencialmente úteis incluem as ciclodextrinas não derivadas, mas também derivados cujos grupos de hidroxila são alquilados ou hidroxialquilados, esterificados, ou eterificados, tais como 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina, 2-hidroxiopropil- γ -ciclodextrina, sulfobutil- β -ciclodextrina, sulfobutil- γ -ciclodextrina, maltosil- β -ciclodextrina, e metil- β -ciclodextrina. Particularmente preferidas no presente são 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina, e sulfobutil- β -ciclodextrina, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, e γ -ciclodextrina.

Outros agentes de complexação potencialmente adequados incluem sais de metal di- ou multivalente, em particular sais de cálcio, magnésio, e alumínio, e agentes de quelação tais como ácido etilenodiaminatetraacético incluindo seus sais e derivados. Além disso, sais de metal di- ou multivalente podem também funcionar como estabilizantes de complexos formados por compostos ativos e polímeros, tais como quitosana.

Exemplos de excipientes anfifílicos potencialmente adequados incluem, em particular, fosfolipídios. Os fosfolipídios podem ser definidos como lipídios anfifílicos os quais contêm fósforo. Também conhecidos como fosfatídeos, eles desempenham um importante papel na natureza, em particular, como constituintes de formação de dupla camada de membranas biológicas. Fosfolipídios os quais são quimicamente derivados de ácido fosfatídico são encontrados amplamente e são também comumente usados para propósitos farmacêuticos. Este ácido é um glicerol-3 -fosfato geralmente (duplamente) acilado no qual os resíduos de ácido graxo podem ser de comprimento diferente. Os derivados de ácido fosfatídico incluem, por exemplo, as fosfocolinas ou fosfatidilcolinas, nas quais o grupo fosfato é adicionalmente esterificado com colina, além disso fosfatidil etanolaminas, fosfatidil inositóis etc. Lecitinas são misturas naturais de vários fosfolipídios que geralmente possuem uma alta proporção de fosfatidil colinas. Dependendo da fonte de uma lecitina particular e seu método de extração e/ou enriquecimento, estas misturas podem também compreender quantidades significativas de esteróis, ácidos graxos, triglicerídeos e outras substâncias.

Fosfolipídios adequados são também aqueles que são adequados para administração por inalação em conta de suas propriedades fisiológicas. Estes compreendem, em particular, misturas de fosfolipídeo que são extraídas na forma de lecitina de fontes naturais tais como feijões de soja ou gema de ovo de galinhas, de preferência em forma hidrogenada e/ou isenta de lisolecitinas, assim como fosfolipídios purificados, enriquecidos ou parcialmente sinteticamente preparados, de preferência com ésteres de ácido graxo saturados. Particularmente preferidos são fosfolipídios zwitteriônicos de cadeia média a longa purificados, enriquecidos ou parcialmente sinteti-

camente preparados que são principalmente livres de insaturação nas cadeias de acila e livres de lisolecitinas e peróxidos. Das misturas de fosfolípídeo, lecitina é particularmente preferida. Exemplos para compostos enriquecidos ou puros são fosfatidil colina de dimiristoíla (DMPC), fosfatidil colina de diestearoíla (DSPC) e fosfatidil colina de dipalmitoíla (DPPC).

Opcionalmente, a composição líquida pode também compreender excipientes farmacologicamente aceitáveis, tais como agentes osmóticos, em particular sais inorgânicos; excipientes para ajuste ou tamponamento do pH, tais como sais orgânicos ou inorgânicos, ácidos, e bases; agentes de volume e auxiliares de liofilização, tais como sacarose, lactose, manitol, sorbitol, xilitol, e outros álcoois de açúcar; estabilizantes e antioxidantes, tais como vitamina E ou derivados de vitamina E, Licopeno e seus derivados, ácido ascórbico, sulfitos, sulfitos de hidrogênio, ésteres de ácido gálico, hidroxianisol de butila, e hidroxitolueno de butila; tensoativos iônicos e não-iônicos, incluindo fosfolípidios, tais como aqueles tensoativos descritos acima; além disso agentes de mascaramento de sabor, desintegrantes, agentes de coloração, adoçantes, e flavorizantes.

Em uma das modalidades preferidas, um ou mais agentes osmóticos tais como cloreto de sódio são incorporados na composição para ajustar a osmolaridade a um valor na faixa preferida tal como delineado aqui acima.

Em outra modalidade, a composição compreende pelo menos um excipiente para ajustar o pH. A fim de fornecer um aerossol bem-tolerado, a preparação de acordo com a invenção deve ser ajustada a um valor de pH euhídrico. O termo "euhídrico" já implica que nesse sentido pode estar uma diferença entre requisitos farmacêuticos e fisiológicos de modo que um compromisso deve ser encontrado o que, por exemplo, garante que a preparação seja, de um ponto de vista econômico, apenas suficientemente estável durante armazenagem mas, por outro lado, largamente bem-tolerado. De preferência, o valor de pH encontra-se na região ligeiramente acídica a neutra, isto é, entre valores de pH de cerca de 4 a 8. Deve ser notado que desvios com relação a um ambiente fracamente acídico podem ser

tolerados melhor do que mudanças do valor de pH na região alcalina. Um valor de pH na faixa de cerca de 4,5 a cerca de 7,5 é particularmente preferido.

Para ajuste e, opcionalmente, tamponamento de valor de pH, ácidos, bases, sais, e combinações destes fisiologicamente aceitáveis podem ser usados. Excipientes adequados para redução do valor de pH ou como componentes acídicos de um sistema de tampão são ácidos minerais fortes, em particular, ácido sulfúrico e ácido clorídrico. Além do mais, ácidos inorgânicos e orgânicos de intensidade média assim como sais acídicos podem ser usados, por exemplo, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido fumárico, metionina, fosfatos de hidrogênio acídicos com sódio ou potássio, ácido láctico, ácido glucurônico etc. No entanto, ácido sulfúrico e ácido clorídrico são mais preferidos. Adequadas para aumento do valor de pH ou como componente básico para sistema de tampão são, em particular, bases minerais tais como hidróxido de sódio ou outros hidróxidos alcalinos e alcalino-terrosos e óxidos tais como, em particular, hidróxido de magnésio e hidróxido de cálcio, hidróxido de amônio e sais de amônio básicos tais como acetato de amônio, assim como amino ácidos básicos tais como lisina, carbonatos tais como carbonato de sódio ou magnésio, carbonato de hidrogênio de sódio, citratos tais como citrato de sódio etc.

Em uma das modalidades, a composição da invenção contém um sistema tampão consistindo em dois componentes, e um dos sistemas tampão particularmente preferido contém ácido cítrico e citrato de sódio. No entanto, outros sistemas de tamponamento podem também ser adequados.

Não primariamente por razões fisiológicas, mas por farmacêuticas a estabilização química da composição por aditivos adicionais pode ser indicada. Isto depende principalmente do tipo do agente ativo contido aqui. As reações de degradação mais comuns de agentes ativos quimicamente definidos em preparações aquosas compreendem, em particular, reações de hidrólise, que podem ser limitadas, primariamente, por ajuste de pH ideal, assim como reações de oxidação. Exemplos para agentes ativos os quais podem ser submetidos a ataque oxidativo são aqueles agentes que possu-

em grupos olefínicos, aldeído, éter de hidroxila primária ou secundária, tioéter, endiol, ceto ou amino. Por esse motivo, no caso de tais agentes ativos sensíveis à oxidação, a adição de um antioxidante, opcionalmente em combinação com um sinergista, pode ser aconselhável ou necessária.

5 Antioxidantes são substâncias naturais ou sintéticas que previnem ou interrompem a oxidação dos agentes ativos. Estes são primariamente adjuvantes que são oxidáveis a si mesmos ou agem como agentes de redução, tais como, por exemplo, acetato de tocoferol, licopeno, glutathione reduzida, catalase, dismutase de peróxido. Substâncias sinérgicas são, por
10 exemplo, aquelas que não agem diretamente como reagente em processos de oxidação, mas que contrapõe-se em oxidação por um mecanismo indireto tal como a complexação de íons de metal que agem cataliticamente na oxidação, que é o caso, por exemplo, para derivados de EDTA (EDTA: ácido etilenodiamina tetraacético). Antioxidantes adequados adicionais são ácido
15 ascórbico, ascorbato de sódio e outros sais e ésteres de ácido ascórbico (por exemplo, palmitato de ascorbilo), ácido fumárico e seus sais, ácido málico e seus sais, butil hidróxi anisol, galato de propila, assim como sulfitos tais como metabissulfeto de sódio. Com exceção de EDTA e seus sais, ácido cítrico e citratos, ácido málico e seus sais e maltol (3-hidróxi-2-metil-4H-
20 piran-4-ona) podem também agir como agentes de quelação.

Em uma das modalidades, a composição contém pelo menos um antioxidante. Em uma modalidade adicional, ela contém tanto um antioxidante quanto um agente de quelação. A combinação de um derivado de vitamina E, em particular, acetato de vitamina E, com um derivado de EDTA,
25 em particular, sal de dissódio de EDTA, é particularmente preferida. No caso de certos agentes ativos, esta combinação provou ser particularmente vantajosa para obter estabilidade química alta da composição.

Em outra modalidade, a composição compreende um excipiente que afeta o sabor. Um sabor distintamente ruim é extremamente desagradável e irritante em inalação e ele pode resultar em não-complacência, e
30 desta forma, falha de terapia. O sabor ruim é percebido pelo paciente pela parte do aerossol que precipita na região oral e faríngea durante inalação.

Ainda que ele possa ser obtido por otimização do tamanho de partícula do aerossol que baixa uma fração dos precipitados de preparação nesse sentido (esta fração é também perdida para terapia, a não ser que a mucosa faríngea ou nasal oral seja o tecido a ser tratado) é atualmente dificilmente possível reduzir esta fração a um tal nível que o sabor ruim de um agente ativo já não seria percebido. Por esse motivo, a melhora do sabor da composição ou o mascaramento do sabor ruim de um composto ativo selecionado é recomendável.

Para melhorar o sabor, um ou mais excipientes potencialmente úteis do grupo de açúcares, álcoois de açúcar, sais, flavorizantes, agentes de complexação (por exemplo ciclodextrinas), polímeros, adoçantes (por exemplo sacarina sódica, aspartato, arginina etc.) e tensoativos podem ser incorporados.

Tal como mencionado acima, o composto ativo é, em uma modalidade particularmente preferida, selecionado do grupo de levofloxacino, gatifloxacino, e moxifloxacino, incluindo os sais, solvatos, isômeros, conjugados, pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis e derivados destes dois compostos.

O conteúdo de ingrediente ativo deve ser selecionado para assegurar que a concentração inibidora mínima (MIC) no sítio-alvo seja excedida. Mais preferivelmente, ele é selecionado para exceder a MIC por um fator de pelo menos 2, ou de pelo menos 3, respectivamente. Certamente, nem sempre é a MIC exata para um patógeno particular conhecido, e ela pode ser útil para fornecer a composição possuindo uma concentração de composto ativo que é eficaz contra um grande número de cepas bacterianas.

Em uma das modalidades preferidas, a composição compreende de cerca de 10 a cerca de 500 mg de levofloxacino ou a quantidade equivalente de um sal ou solvato ou derivado destes, por dose unitária, que é a porção da composição projetada para uma administração única. Mais preferivelmente, a dose de levofloxacino é na faixa de cerca de 25 a cerca de 250 mg, tal como de cerca de 50 a cerca de 200 mg. A seleção da dose

exata a ser incorporada deve também levar a eficiência de aerossolização do gerador de aerossol em conta, como será discutido mais em detalhe abaixo.

5 Em outra modalidade, a composição líquida da invenção exibe uma concentração de levofloxacino na faixa de cerca de 10 a cerca de 200 mg/ml. Mais preferivelmente, a concentração é de cerca de 20 a cerca de 150 mg/ml, ou de cerca de 25 a cerca de 100 mg/ml, respectivamente. Foi constatado que tal concentração é muito compatível com os tipos preferidos de geradores de aerossol, permite aerossolização altamente eficiente, e é
10 ainda muito tolerável.

Se gatifloxacino ou moxifloxacino, ou um sal, isômero, solvato, ou derivado destes, é selecionado como ingrediente ativo, as mesmas dosagens e concentrações são consideradas adequadas como no caso de levofloxacino.

15 Opcionalmente, a composição compreende um composto ativo adicional, tal como outro antibiótico com um espectro antibacteriano complementar ou um sinergista, tal como um efluxo de bomba ou formação de biofilme de inibidor ou um bioadesivo ou composto que facilita o influxo do antibiótico pela membrana celular de bactérias nas bactérias.

20 Em outra modalidade, o aerossol da invenção compreende um ingrediente ativo selecionado dos antibióticos quimicamente menos estáveis de quinolona. Neste caso, uma formulação líquida para aerossolização pode não possuir uma vida de prateleira suficientemente longa para servir como uma formulação de comércio adequada, e ela pode ser vantajosa para fornecer uma composição sólida em lugar. Tipicamente, uma composição sólida
25 de um composto ativo quimicamente instável possui o potencial para uma vida de prateleira mais longa.

A composição sólida seca de preferência compreende o composto ativo e pelo menos um excipiente. Em geral, os mesmos excipientes
30 podem ser selecionados tal como descrito acima. Dependendo do método de manufatura da composição sólida, um ou mais excipientes adicionais podem ser úteis. Por exemplo, se a composição é preparada através de se-

cagem por congelamento (liofilização), que é um dos métodos particularmente preferidos de preparo de tal composição sólida de acordo com a invenção, ela pode ser útil para incorporar pelo menos um agente de volume e/ou auxiliar de liofilização, tal como um açúcar ou um álcool de açúcar, em particular sacarose, frutose, glicose, manitol, sorbitol, trealose, isomalte, ou xilitol.

A composição sólida é também caracterizada pelo fato de que a porção da qual compreende uma quantidade eficaz do composto ativo, ou uma dose unitária, é dissolúvel ou dispersível em um solvente aquoso possuindo um volume de não mais do que cerca de 10 ml. Em outra modalidade, ele é dissolúvel ou dispersível em um volume líquido aquoso de não mais do que cerca de 5 ml, ou não mais do que cerca de 4 ou ainda 2 ml, respectivamente. Além disso nebulização ou inalação leva menos do que 15 min e mais preferivelmente menos do que 5 minutos.

Tal como definido aqui, dissolúvel quer dizer que a composição sólida e o solvente líquido aquoso podem ser combinados para formar uma solução ou solução coloidal, enquanto que o termo "dispersível" deve ser interpretado para também incluir a formação de dispersões líquidas, em emulsões e microssuspensões particulares.

Aquoso quer dizer que o principal constituinte líquido do solvente é água. Solventes e co-solventes, diferente de água, devem ser evitados se possível. Em outra modalidade, o solvente líquido aquoso compreende pelo menos 80 % em peso de água. Em ainda outra modalidade, pelo menos cerca de 90 % em peso dos constituintes líquidos do solvente é água.

Se a incorporação de um solvente não pode ser evitada, o excipiente deve ser selecionado cuidadosamente e em consideração de sua aceitabilidade fisiológica. Por exemplo, se o aerossol é projetado para o tratamento de uma doença ameaçadora da vida, o uso de alguma quantidade limitada de etanol, glicerol, propileno glicol ou polietileno glicol como um solvente não-aquoso pode ser aceitável. De acordo com as modalidades atualmente mais preferidas, no entanto, o solvente aquoso para dissolver ou dispersar a composição sólida é substancialmente livre destes solventes, e

em particular de glicerol, propileno glicol ou polietileno glicol.

A composição sólida para reconstituição pode ser parte de um *kit* farmacêutico. Tal *kit* de preferência compreende a composição sólida em forma estéril. Tal como usado aqui, o termo "esterilidade" deve ser definido de acordo com o significado farmacêutico usual. Entende-se como a ausência de germes que são capazes de reprodução. Esterilidade é determinada com testes adequados que são definidos nas farmacopéias relevantes. De acordo com padrões científicos atuais, um nível de garantia de esterilidade de 10^{-6} é geralmente referido como aceitável para preparações estéreis, isto é, uma unidade em um milhão poderia ser contaminada.

Na prática, no entanto, taxas de contaminação podem ser elevadas. Por exemplo, é geralmente assumido que a taxa de contaminação para preparações assepticamente manufaturadas poderia chegar a cerca de 10^{-3} . Uma vez que, por um lado, o nível de testes de esterilidade para controle de qualidade de lotes de acordo com as farmacopéias é limitado e, por outro lado, contaminações possam ser causadas como artefatos embora executando o teste em si, é difícil demandar esterilidade em um sentido absoluto ou testar um produto particular para ele. Por esse motivo, a esterilidade da composição deve ser entendida aqui de modo que a composição alcance os requisitos com respeito à esterilidade da farmacopéia relevante. O mesmo aplica-se às formulações líquidas que são prontas para o uso.

Tal como mencionado acima, a composição sólida pode ser preparada por fornecimento de uma composição líquida que é similar à composição líquida a ser aerossolizada, e subseqüentemente secagem dela, tal como por liofilização. Similar quer dizer que a composição líquida da qual a composição sólida é preparada por secagem pode não compreender todos os ingredientes sólidos da composição líquida pronta para o uso, por exemplo no caso que o veículo líquido para reconstituição é projetado compreender um ou mais dos excipientes. Também, não é necessário que as concentrações dos ingredientes sejam idênticas para estas duas composições líquidas. Alternativamente, a composição sólida para reconstituição pode ser preparada por fornecimento do ingrediente ativo e, opcionalmente,

pelo menos um excipiente, em forma de pó e subseqüentemente mistura destas para formar uma de mistura de pó.

Em outro aspecto, a presente invenção é direcionada a um *kit* farmacêutico para a preparação e liberação de um aerossol para administração nasal, sinusal ou pulmonar, compreendendo uma fase líquida dispersa e uma fase de gás contínua, em que a fase líquida dispersa essencialmente consiste em gotas aquosas compreendendo um composto ativo selecionado do grupo de antibióticos de quinolona, possui um diâmetro de média de massa de cerca de 1,5 a cerca de 6 μm , e distribuição de tamanho de gota exibindo um desvio padrão geométrico de cerca de 1,2 a cerca de 3,0. O kit é também caracterizado pelo fato de que ele compreende um gerador de aerossol selecionado do grupo de nebulizadores e uma composição líquida aquosa, a referida composição compreendendo uma dose eficaz do composto ativo dentro de um volume de não mais do que cerca de 10 ml.

Nebulizadores são dispositivos capazes de aerossolização de líquidos. De preferência, o nebulizador do *kit* desta modalidade da invenção é selecionado de nebulizadores de jato, ultra-sônicos ou piezelétricos, de colisão de jato, eletroidrodinâmicos, força capilar, membrana perfurada ou nebulizadores de membrana de vibração perfurada. (M.Knoch and M. Keller: The customised electronic nebuliser: a new category of liquid aerosol drug delivery systems. Expert Opin. Drug Deliv. 2005, 2 (2), 377-390). Particularmente preferidos são nebulizadores piezelétricos, eletroidrodinâmicos e/ou de tipo de membrana perfurada, por exemplo, Mystic™, eFlow™, AeroNeb™, AeroNeb Pro™, Aero Dose™. Estes tipos de nebulizadores são particularmente úteis se o aerossol deve ser liberado aos brônquios e/ou pulmões.

Se o aerossol deve ser liberado às cavidades ou regiões nasais ou sinusais, é preferido que o nebulizador seja selecionado do grupo de nebulizadores de jato capazes de emissão de um aerossol pulsante (ou vibrante). Tais nebulizadores de jato modificados com os quais os seios podem ser alcançados muito melhor do que previamente recentemente tornaram-se disponíveis. Estes nebulizadores possuem uma peça de nariz para

direcionamento do fluxo de aerossol no nariz. Se apenas uma narina é usada para inalação do aerossol, a outra narina deve estar fechada por um restritor adequado. Além disso, estes nebulizadores são caracterizados pelo fato de que eles liberam um aerossol com pressão pulsante. As ondas de pressão pulsantes obtêm uma ventilação mais intensiva dos seios de modo que um aerossol concomitantemente inalado pode espalhar-se melhor nessas cavidades. Exemplos para tais dispositivos de nebulização são descritos em DE 102 39 321 B3.

De preferência, o nebulizador deve ser selecionado ou adaptado para ser capaz de aerossolização de uma dose unitária, isto é um volume da composição líquida compreendendo a quantidade eficaz de composto ativo que é projetado para ser administrado durante uma única administração, em uma taxa de pelo menos cerca de 0,1 ml/min ou, assumindo que a densidade relativa da composição normalmente será em torno de 1, em uma taxa de pelo menos cerca de 100 mg/min. Mais preferivelmente, o nebulizador é capaz de uma taxa de produção de pelo menos cerca de 0,15 ml/min ou 150 mg/min, respectivamente. Em modalidades adicionais, as taxas de produção do nebulizador são pelo menos cerca de 0,2, 0,3, 0,4, ou 0,5 ml/min, respectivamente.

Além disso, a taxa de produção do nebulizador deve ser selecionada para obter um tempo de nebulização curto da composição líquida. Obviamente, o tempo de nebulização dependerá do volume da composição que deve ser aerossolizado e da taxa de produção. De preferência, o nebulizador deve ser selecionado ou adaptado para ser capaz de aerossolização de um volume da composição líquida compreendendo uma dose eficaz do composto ativo dentro de não mais do que cerca de 20 minutos. Mais preferivelmente, o tempo de nebulização para uma dose unitária é não mais do que cerca de 10 minutos. Em modalidade adicional, o nebulizador é selecionado ou adaptado para permitir um tempo de nebulização por unidade de dose de não mais do que cerca de 8 minutos, ou não mais do que cerca de 5 minutos. Atualmente mais preferido é um tempo de nebulização na faixa de cerca de 1 a cerca de 8 minutos.

O nebulizador deve também de preferência ser selecionado para ser capaz de emissão de um aerossol em que uma fração substancial da fase dispersa possui um tamanho de gota de não mais do que 5 μm . Esta fração é freqüentemente referida como a fração respirável, como estas gotas - em contraste com gotas maiores - possuem uma chance alta de serem depositadas nos pulmões, ao invés de na traquéia e na faringe. Em uma das modalidades, o nebulizador é selecionado para emitir um aerossol possuindo uma fração respirável de pelo menos cerca de 50 % em peso do aerossol. Mais preferivelmente, a fração respirável é pelo menos cerca de 70 % em peso. Particularmente preferidos são nebulizadores que são adaptados para gerar um aerossol da composição líquida descrita acima que possui uma fração respirável de cerca de 80 % em peso ou mais, ou ainda cerca de 90 % em peso ou mais, respectivamente.

De acordo com uma preferência adicional, o nebulizador é adaptado para liberar a fração principal da dose carregada de composição líquida como aerossol, tal como pelo menos cerca de 50 % em peso da dose carregada. Mais preferivelmente, pelo menos 60 % em peso da dose carregada no nebulizador são atualmente emitidas do dispositivo, que é melhor obtido por uso de um nebulizador eletrônico opcionalmente customizado de modo com base no projeto de membrana perfurada vibrante. De acordo com outra modalidade, pelo menos cerca de 70 % em peso da dose carregada são aerossolizadas, ou ainda pelo menos cerca de 75 % em peso ou 95 % em peso, respectivamente.

Também fornecido pela presente invenção é um método de preparo e liberação de um aerossol que compreende as etapas de fornecimento de uma composição farmacêutica líquida compreendendo uma dose eficaz de um composto ativo selecionado do grupo de antibióticos de quinolona em um volume de não mais do que cerca de 10 ml e mais preferivelmente menos do que 5 ml; fornecimento de um nebulizador capaz de aerossolização da referida composição farmacêutica líquida em uma taxa total de produção de pelo menos 0,1 ml/min, o nebulizador também sendo adaptado para emitir um aerossol compreendendo uma fase dispersa possuindo um

diâmetro de média de massa de cerca de 1,5 a cerca de 6 µm e um desvio padrão geométrico de cerca de 1,2 a cerca de 3; e operação do nebulizador para aerossolizar a composição líquida. De preferência, a nebulização da composição é administrada dentro de um período de não mais do que cerca de 15 minutos e mais preferivelmente menos do que 5 minutos.

A composição da invenção, seja líquida ou inicialmente sólida, ou o *kit* que compreende a composição, é útil para a profilaxia, controle ou tratamento de:

- 10 - Sinusite ou rinosinusite aguda ou crônica, com ou sem exacerbações agudas, opcionalmente devido a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ou *Moraxella catarrhalis*;
- 15 - Exacerbações bacterianas agudas em bronquite crônica ou em doença pulmonar obstrutiva crônica, opcionalmente devido a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* ou *Moraxella catarrhalis*;
- Nosocomial pneumonia, opcionalmente devido a *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ou *Streptococcus pneumoniae*; e
- 20 - Pneumonia adquirida em comunidade (CAP), pneumonia adquirida em hospital (HAP) ou pneumonia associada a ventilador (VAP) opcionalmente devido a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, ou *Mycoplasma pneumoniae*.

25 Em particular em pacientes imunocomprometidos, tais como pessoas sofrendo de infecção de HIV, pacientes sensíveis, pessoas recebendo fármacos imunossupressores, ou pacientes de fibrose cística, a composição ou *kit* da invenção pode ser útil não apenas para o tratamento ou controle de uma infecção bacteriana existente, mas para a prevenção ou
30 profilaxia de tal infecção.

De preferência, a composição é administrada usando um regime de administração repetida durante um curso de pelo menos cerca de uma

semana. Opcionalmente, a duração do regime é cerca de 10 dias ou cerca de 2 semanas. Em modalidades adicionais, a duração é de cerca de 3 semanas a cerca de 3 meses. Além disso, o regime de preferência compreende inalação uma vez ou duas vezes diárias; mais preferida é administração
5 uma vez diária durante o curso da terapia.

Os seguintes exemplos servem para ilustrar a invenção; no entanto, estes não devem ser entendidos como restringindo o escopo da invenção.

Exemplos

10 Exemplo 1:

Hemihidrato de levofloxacino (2,5 g), quitosana (0,06 g), hidroxipropil metilcelulose (0,20 g), hexahidrato de sulfato de magnésio (0,13 g), e cloreto de sódio (0,71 g) foram dissolvidos em água para injeção a um peso total de 100,0 g. A solução era estéril filtrada, usando um filtro de 0,22 μm e
15 1,5 ml cada foram carregados sob condições assépticas em um capuz de fluxo de ar laminar em frascos de selamento de carga de sopro de estéreis pré-formados de 2 ml, que foram selados com calor mais tarde.

A composição líquida tinha uma viscosidade dinâmica de 2,1 mPas. A tensão de superfície era 47,8 mN/m. O pH em 22 °C era 6,73, e a
20 osmolaridade era 332 m θ smol/kg.

Exemplo 2:

Hemihidrato de levofloxacino (3,5 g), 2-HP- β -ciclodextrina (5 g), hexahidrato de sulfato de magnésio (0,15 g), e cloreto de sódio (0,25 g) foram dissolvidos em água para injeção a um peso total de 100 g. A solução
25 resultante era estéril filtrada, usando um filtro de 0,22 μm e 10 ml foram carregados sob condições assépticas em 15 ml frascos de vidro de 15 ml. A solução tinha uma osmolaridade de 292 m θ smol/kg.

Exemplo 3:

Hemihidrato de levofloxacino (4 g), Tobramicina (6 g), 2-HP- β -ciclodextrina (10 g), hexahidrato de sulfato de magnésio (0,15 g), e cloreto
30 de sódio (0,25 g) foram dissolvidos em água para injeção a um peso total de 100 g. 1 ml cada foi carregado sob condições assépticas em um capuz de

fluxo de ar laminar em frascos de selamento de carga de sopro pré-formados de 2 ml, que foram selados com calor mais tarde.

Exemplo 4:

Hemihidrato de levofloxacino (5 g), Heparina sódica (1 g), Gama-ciclodextrina (15,0 g), hexahidrato de sulfato de magnésio (0,15 g), lecitina (0,25 g) e cloreto de sódio (0,25 g) foram dissolvidos em água para injeção a um peso total de 100,0 g. Ambas as soluções eram estéreis filtradas, usando um filtro de 0,22 μm e carregadas em frascos de vidro de âmbar estéreis de 5 ml. Ambas as soluções tinham um valor de osmolaridade na faixa de 290 a 350 mOsmol/kg.

Exemplo 5:

Kollidon SR (0,3 g) era dissolvido em etanol. Hemihidrato de levofloxacino (1,0 g), polissorbato 80 (0,5 g) e cloreto de sódio (0,25 g) foram dissolvidos em água para injeção. A solução de polímero etanólica foi despejada na solução de levofloxacino com base aquosa e o peso total foi adicionado a um peso de 100,0 g. Partículas coloidais precipitaram como um resultado deste processo, produzindo diâmetros de partícula médios de 187,9 nm \pm 1,4 com um índice de polidispersidade de 0,14 \pm 0,09. A suspensão resultante era estéril filtrada, usando um filtro de 0,22 μm e 4 ml, cada foram carregados em frascos de vidro de âmbar de 5 ml.

Exemplo 6:

Gatifloxacino (8 g), Gama-ciclodextrina (13 g), hexahidrato de sulfato de magnésio (0,13 g), e cloreto de sódio (0,25 g) foram dissolvidos em água para injeção a um peso total de 100,0 g. A solução resultante era estéril filtrada, usando um filtro de 0,22 μm e 4 ml cada, foram carregados sob condições assépticas em frascos de vidro estéreis de 5 ml.

Exemplo 7:

Gatifloxacino (4 g), Anfotericina B (1g), Gama-ciclodextrina (8 g) e L-arginina (0,55 g), Vitamina E-TPGS (0,1g) e cloreto de sódio (0,25g) foram dissolvidos em água para injeção a um peso total de 100,0 g. A solução resultante era estéril filtrada, usando um filtro de 0,22 μm e 3 ml foram carregados sob condições assépticas em frascos de vidro estéreis de 5 ml.

Exemplo 8:

Hemihidrato de levofloxacino (2 g), Anfotericina B (1 g), Gama-ciclodextrina (6 g) quitosana (0,06 g), hidroxipropil metilcelulose (0,20 g), hexahidrato de sulfato de magnésio (0,15 g), e cloreto de sódio (0,5 g) foram dissolvidos em água para injeção a um peso total de 100,0 g. A solução era estéril filtrada, usando um filtro de 0,22 μm e 2 ml cada foram carregados sob condições assépticas em um capuz de fluxo de ar laminar em frascos de selamento de carga de sopro estéreis pré-formados de 2,5 ml, que foram selados com calor mais tarde.

10 Exemplo 9:

Gatifloxacino (2 g), Ambroxol (1 g), Gama-ciclodextrina (5 g), hexahidrato de sulfato de magnésio (0,12 g), xilitol (0,5g) e cloreto de sódio (0,4 g) foram dissolvidos em água para injeção a um peso total de 100,0 g. A solução resultante era estéril filtrada, usando um filtro de 0,22 μm e 2 ml cada, foram carregados sob condições assépticas em um capuz de fluxo de ar laminar em frascos de selamento de carga de sopro estéreis pré-formados de 2,5 ml, que foram selados com calor mais tarde:

Exemplo 10:

Moxifloxacino (5 g), Propionato de fluticasona (0,02 g) Gama-ciclodextrina (7,5 g), hexahidrato de sulfato de magnésio (0,2 g), L-arginina (0,5g) e cloreto de sódio (0,3 g) foram dissolvidos em água para injeção a um peso total de 100,0 g. A solução resultante era estéril filtrada, usando um filtro de 0,22 μm e 0,5 ml foi carregado sob condições assépticas em um capuz de fluxo de ar laminar em frascos de selamento de carga de sopro estéreis pré-formados de 1 ml, que foram selados com calor mais tarde.

Exemplo 11:

Moxifloxacino (2,5 g), Cromoglicato de dissódio (5 g) Gama-ciclodextrina (7,5 g), hexahidrato de sulfato de magnésio (0,5 g), L-arginina (0,5g), sacarina sódica (0,5g) e cloreto de sódio (0,25 g) foram dissolvidos em água para injeção a um peso total de 100,0 g. A solução resultante era estéril filtrada, usando um filtro de 0,22 μm e 0,5 ml foi carregado sob condições assépticas em um capuz de fluxo de ar laminar em frascos de sela-

mento de carga de sopro estéreis pré-formados de 1 ml, que foram selados com calor mais tarde.

Testes de Tolerabilidade Celular:

Além disso para as propriedades físico-químicas de formulações de fármaco e sua estabilidade, ou como solução ou sistemas dispersos, ele é útil para investigar a tolerabilidade celular de tais formulações de fármaco em um sistema de teste de cultura de células. Para este propósito a linhagem celular brônquica Calu-3 foi usada como um modelo *in vitro* para avaliação de toxicidade. Calu-3 representa uma linhagem celular de adenocarcinoma submucosal humana que forma monocamadas estreitas, polarizadas e bem diferenciadas com microvilosidade apical e complexos de junção estreitos. Em contraste a outras linhagens celulares, células Calu-3 geram muco extracelular. Células Calu-3 foram constatadas serem um modelo adequado para estudar a liberação de fármaco pulmonar *in vitro*. Monocamadas desta linhagem celular mostraram possuir resistências elétricas transepiteliais altas (TEER) de aproximadamente 1000 a 1300 $\Omega\text{-cm}^2$. Além disso, foi mostrado que perda de integridade de monocamada é comparada por uma diminuição em TEER a valores abaixo de 600 $\Omega\text{-cm}^2$ e um aumento em permeabilidade. Dados internos mostram que valores de TEER abaixo de 200 $\Omega\text{-cm}^2$ levam a uma permeabilidade aumentada de moléculas permeáveis baixas. Uma vez que toxicidade é comparada por uma perda da integridade de monocamada, uma diminuição em TEER de mais do que 50 % é indicativo para a toxicidade de um composto de teste. Em geral, as células Calu-3, que são células brônquicas representantes do trato respiratório superior, sejam uma ferramenta útil para estudar permeação de fármacos assim como irritação ou efeitos tóxicos de fármacos, formulações e/ou excipientes comuns selecionados para serem usados em formulações para inalação. Os testes célula Calu-3 oferecem a possibilidade de investigar efeitos potenciais da substância de fármaco assim como a influência de excipientes ou constituintes de formulação.

A composição de acordo com exemplo 1 foi testada em células Calu3 tal como descrito em detalhe por Keller e outros (Assessment of ap-

plicability and tolerability of drugs and excipients on Calu-3 cells, a bronchial epithelial cell model, Proceedings Drug Delivery to the Lungs XV, Dec 9&10, 2004, pp 161-164). TEER foi determinada em tampão de Krebs Ringer (KRB) fisiológico durante duas horas depois da aplicação das formulações ou excipientes diferentes. Uma diminuição da resistência medida indicou uma afecção de contatos célula-célula epiteliais intactos (junções estreitas), que é um parâmetro extremamente sensível para determinar efeitos tóxicos. Para avaliar se tal lesão celular era reversível, as células foram incubadas durante 24 h em cultura de células subsequente à incubação com as formulações de teste. Com base neste projeto de teste, diferenças entre as formulações e excipientes com um potencial tóxico foram determinadas. Alguns dos excipientes ou formulações testados são listados na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1

Formulações	Diluição/c	TEER depois de 2 horas		TEER depois de 24 horas	
		Média [%]	SD	Média [%]	SD
Controle negativo (KRB)p44U	-	77	1	65	2
Controle negativo (KRB)p45U	-	85	1	83	1
Controle negativo (KRB)p46U	-	47	5	50	3
Controle negativo (KRB)p47U	-	66	3	68	2
Controle positivo p44U (SDS)	0,1% peso/volume em KRB	18	5	10	1
Controle positivo p45U (SDS)	0,1% peso/volume em KRB	11	1	6	0
Controle positivo p46U (SDS)	0,1% peso/volume em KRB	7	0	8	0

Formulações	Diluição/c	TEER depois de 2 horas		TEER depois de 24 horas	
		Média [%]	SD	Média [%]	SD
Controle positivo p47U (SDS)	0,1% pe- so/volume em KRB	9	1	8	1
Captisol (100 mg · mL ⁻¹)	Conc.	114	7	58	4
	1:5	98	1	56	4
	1:10	83	4	66	6
2-HP-β-CD (100 mg · mL ⁻¹)	Conc.	59	7	45	10
	1:5	86	3	77	4
	1:10	90	2	73	3
Gamma-CD (100 mg · mL ⁻¹)	Conc.	61	9	41	3
	1:5	69	2	46	2
	1:10	65	10	44	2
EDTA de sódio (10 mg · mL ⁻¹)	Conc.	14	2	42	4
	1:5	42	3	56	2
	1:10	46	1	47	2
Vitamina E TPGS (20 mg · mL ⁻¹)	Conc.	47	0	50	1
	1:5	48	0	49	3
	1:10	47	0	51	1
Ascorbato de Sódio (20 mg · mL ⁻¹)	Conc.	22	1	70	7
	1:5	70	0	66	2
	1:10	57	3	51	3
HPMC (20 mg · mL ⁻¹)	Conc.	49	3	49	3
	1:5	47	1	44	1
Sacarina sódica (20 mg · mL ⁻¹)	Conc.	55	1	43	2
	1:5	55	3	50	4
Ácido cítrico (5 mg · mL ⁻¹)	Conc.	105	7	53	2
	1:5	40	1	44	1
Anfotericina B (1 mg · mL ⁻¹)	Conc.	108	6	67	3
	1:5	80	2	64	3

Formulações	Diluição/c	TEER depois de 2 horas		TEER depois de 24 horas	
		Média [%]	SD	Média [%]	SD
Levofloxacino (25 mg/mL)	Conc.	38	11	33	3
	1:5	98	3	71	2
Placebo de levofloxacino	Conc.	68	3	69	5
	1:5	104	6	69	3
Tobramicina (25 mg/mL)	conc.	94	9	46	6
	1:5	123	4	79	4

É aparente dos dados resumidos na Tabela 1 acima, que os excipientes propostos para solubilizar e/ou complexar e/ou encapsular e/ou mascarar sabor desagradável não afetam a vitalidade de células Calu-3. Nenhum efeito de danificação pode ser observado também para outros excipientes, tais como sais de tampão, agentes de quelação, polímeros (quitosana, HPMC) e tensoativos e fármacos, tais como Tobramicina, Anfotericina B que podem ser vantajosamente combinados com fluoroquinolonas, tais como levofloxacino. No entanto, um contato direto de uma formulação de levofloxacino contendo 25 mg/ml na superfície de células Calu 3, mas não o placebo, afetou a viabilidade de tais células, enquanto que uma diluição 1:5 é comparável para uma solução tampão. Pode ser concluído dos resultados acima que concentração > 25 ml / ml pode ser nociva para células Calu-3. No entanto, deve ser considerado que uma formulação de fármaco será imediatamente diluída em inalação pelo fluido de revestimento epitelial e a avaliação acima é apenas um indicador cru para a tolerabilidade de formulações.

Experimentos de aerossolização:

A composição de formulação do Exemplo 1 foi nebulizada por um nebulizador eletrônico eFlow (configuração de 35 L) gerando o aerossol por meio de uma malha vibrante perfurada de orifícios com um diâmetro distinto (R. Stangl: Development of a nebuliser product platform: Proceedings Drug Delivery to the Lungs XV, Dec 9&10, 2004, pp 242-245). A eficiência

de liberação de fármaco foi avaliada por simulação de respiração tal como descrito por Tservistas e outros (Influence of inspiratory flow rate on the delivered dose and droplet size distribution of tobramycin delivered by nebuliser systems utilizing breath simulation and the next generation impactor. Proceedings Drug Delivery to the Lungs XV, Dec 9&10, 2004, pp 220-223) e por difração de laser com respeito ao padrão de distribuição de tamanho de gota tal como descrito por M. Knoch e E. Sommer (Jet nebuliser design and function. Eur. Respiratory Rev. 2000; 10: 72, 183-186). Os Resultados são mostrados na Tabela 2.

10

Tabela 2

Padrão de respiração	Volume Tidal 200ml 25bpm; inh:exh.=1:1		Volume Tidal 500ml 15bpm; inh:exh.=1:1		Volume Tidal 1000ml 25bpm; inh:exh.=4:6	
	eFlow		eFlow		eFlow	
Sistema de nebulizador	Média	SD	Média	SD	Média	SD
Dose Liberada [%]	69,7	2,5	67,1	1,7	70,3	2,2
Perdas de Aerossol [%]	16,7	1,3	17,7	0,6	19,2	7,0
Resíduo de fármaco [%]	8,7	3,0	9,6	0,9	7,5	0,6
Tempo de Nebulização	2,96	0,44	3,27	0,57	2,98	0,32

A Tabela 2 mostra a eficiência de liberação em nebulização de 1,5 ml de formulação de Levofloxacino (25 mg/ml) de acordo com exemplo 1 por três nebulizadores eletrônicos eFlow, cada. Resultados são a média de 6 experimentos administrados em duplicata usando três nebulizadores eletrônicos eFlow. É evidente a partir dos resultados na Tabela 2 acima, que uma solução de inalação de Levofloxacino contendo 25 mg/ml de acordo com uma composição tal como delineado no Exemplo 1 pode ser muito eficientemente nebulizada por eFlow. Surpreendentemente, o desempenho de liberação é quase independente do padrão de respiração aplicado e nem o volume tidal nem o número de respirações nem a relação inalação para exalação possuem um efeito significativo na dose liberada variando de 67,1 - 70,3 % da dose de Levofloxacino carregada total (36 mg). Em consequên-

20

cia, eFlow é melhor ajustado comparado a nebulizadores de jato, conhecidos possuírem um desempenho de liberação dependente de fluxo (M. Tservistas et al: Proceedings Drug Delivery to the Lungs XV, Dec 9&10, 2004, pp 220-223) para liberar Fluoroquinolona aos pulmões. Além disso, o curto

5 tempo de nebulização de cerca de 3 min para um volume de 1,5 ml deve ajudar a melhorar a submissão dos pacientes.

REIVINDICAÇÕES

1. Aerosol farmacêutico para administração nasal, sinusal ou pulmonar compreendendo uma fase líquida dispersa e uma fase de gás contínua, em que a fase líquida dispersa

5 (a) consiste essencialmente em gotículas aquosas compreendendo um composto ativo selecionado do grupo de antibióticos de quinolona; (b) tem um diâmetro médio de massa de cerca de 1,5 a cerca de 6 μm ; e

(c) tem uma distribuição de tamanho de gotícula exibindo um desvio padrão geométrico de cerca de 1,2 a cerca de 3,0.

2. Aerosol de acordo com a reivindicação 1, em que o composto ativo é selecionado de levofloxacino, gatifloxacino e moxifloxacino, incluindo os sais, solvatos, isômeros, conjugados, pró-fármacos e derivados farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

15 3. Aerosol de acordo com a reivindicação 1 ou 2, compreendendo pelo menos um outro composto ativo opcionalmente selecionado de não-antibióticos de quinolona, inibidores de bomba de efluxo, compostos que agem contra biopelículas bacterianas, fármacos antifúngicos, antivirais, imunomoduladores, tensoativo de pulmão, agonistas beta, anticolinérgicos, esteróides, mucolíticos, heparinóides, antiinflamatório e anti-alérgicos.

20 4. Aerosol de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, sendo emitido de um gerador aerossol em uma taxa de pelo menos cerca de 0,1 ml de fase líquida dispersa por minuto.

25 5. Composição farmacêutica líquida para preparar o aerossol como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que um volume de não mais do que cerca de 10 ml e mais preferivelmente menos do que cerca de 5 ml da composição compreende uma dose eficaz do composto ativo .

30 6. Composição de acordo com a reivindicação 5, tendo uma viscosidade dinâmica na faixa de cerca de 0,8 a cerca de 3 mPas.

7. Composição de acordo com a reivindicação 5 ou 6, tendo uma tensão de superfície na faixa de cerca de 25 a 80 mN/m.

8. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 7, compreendendo pelo menos um excipiente capaz de afetar a biodisponibilidade local, a liberação, e/ou o tempo de residência local do composto ativo no sítio de deposição de aerossol.

5 9. Composição de acordo com a reivindicação 8, em que o excipiente capaz de afetar a biodisponibilidade local, a liberação, e/ou o tempo de residência local do composto ativo é selecionado do grupo consistindo em agentes de complexação, polímeros, e compostos anfifílicos.

10 10. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 9, compreendendo pelo menos um excipiente de modificação do sabor, preferivelmente selecionado de sabores, adoçantes, agentes de complexação e agentes de mascaramento do sabor, tal como uma ciclodextrina, açúcar, álcool de açúcar, sódio de sacarina, aspartame, ou arginina.

15 11. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 10, compreendendo pelo menos um excipiente selecionado do grupo de íons de metal di- ou multivalentes.

20 12. Composição farmacêutica sólida para preparar a composição líquida como definida em qualquer uma das reivindicações 5 a 11, em que a composição compreende uma dose eficaz do composto ativo, e em que a composição sólida é dissolvível ou dispersível em um solvente líquido aquoso tendo um volume de não mais do que cerca de 10 ml e mais preferivelmente menos do que 5 ml.

25 13. Kit para a preparação e liberação de um aerossol farmacêutico para administração nasal, sinusal ou pulmonar compreendendo uma fase líquida dispersa e uma fase de gás contínua, em que a fase líquida dispersa (a) consiste essencialmente em gotículas aquosas compreendendo um composto ativo selecionado do grupo de antibióticos de quinolona; (b) tem um diâmetro médio de massa de cerca de 1,5 a cerca de 6 μm ; e
30 (c) tem uma distribuição de tamanho de gotícula exibindo um desvio padrão geométrico de cerca de 1,2 a cerca de 3,0,
em que o *kit* compreende um nebulizador e uma composição

líquida aquosa, a referida composição compreendendo uma dose eficaz do composto ativo dentro de um volume de não mais do que cerca de 10 ml e mais preferivelmente menos do que 5 ml.

5 14. Kit de acordo com a reivindicação 13, em que o nebulizador é selecionado do grupo consistindo em nebulizadores a jato, nebulizadores ultra-sônicos, nebulizadores de colisão de jato, nebulizadores eletrohidrodinâmicos, nebulizadores de força capilar, nebulizadores de membrana perfurada e nebulizadores de membrana vibradora perfurada.

10 15. Kit de acordo com a reivindicação 13 ou 14, em que o nebulizador é adaptado para ser capaz de aerossolizar a composição líquida em uma taxa de pelo menos cerca de 0,1 ml/minuto.

15 16. Kit de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 15, em que o nebulizador é adaptado para ser capaz de aerossolizar um volume da composição líquida compreendendo uma dose eficaz do composto ativo dentro de não mais do que cerca de 20 minutos e mais preferivelmente menos do que cerca de 5 minutos.

17. Kit de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 16, em que o nebulizador é adaptado para ser capaz de emitir pelo menos cerca de 50% em peso da composição líquida aquosa como aerossol.

20 18. Kit de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 17, em que pelo menos cerca de 40% em peso da dose carregada são compreendidos de gotículas tendo um diâmetro de não mais do que cerca de 5 μm .

25 19. Método de preparar e liberar um aerossol para uma pessoa em necessidade de tratamento ou profilaxia com antibiótico para administração nasal, sinusal ou pulmonar, o referido método compreendendo as etapas de :

30 (a) fornecer uma composição farmacêutica líquida compreendendo uma dose eficaz de um composto ativo selecionado do grupo de antibióticos de quinolona em um volume de não mais do que cerca de 10 ml e mais preferivelmente menos do que 5 ml;

(b) fornecer um nebulizador capaz de aerossolizar a referida composição farmacêutica líquida em uma taxa de saída total de pelo menos

0,1 ml/minuto, o nebulizador também sendo adaptado para emitir um aerosol compreendendo uma fase dispersa tendo um diâmetro médio de massa de cerca de 1,5 a cerca de 6 µm e um desvio padrão geométrico de cerca de 1,2 a cerca de 3; e

5 (c) operar o nebulizador para aerossolizar a composição líquida.

20. Método de acordo com a reivindicação 19, em que a etapa (c) é conduzida para durar não mais do que cerca de 20 minutos e mais preferivelmente menos do que cerca de 5 minutos.

21. Uso do aerosol como definido na reivindicação 1, ou de
10 uma composição líquida como definida na reivindicação 5 ou de Kit como definido na reivindicação 13 para a preparação de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de sinusite ou rinosinusite aguda ou crônica, bronquite, pneumonia, doença pulmonar obstrutiva crônica, profilaxia para prevenir rejeição a enxerto após transplante de pulmão, doenças ou distúrbios
15 parenquimáticos e/ou fibróticos incluindo fibrose cística com ou sem exacerbações agudas, opcionalmente devido a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza* ou *Moraxella catarrhalis*; exacerbações bacterianas agudas em bronquite crônica ou em doença pulmonar obstrutiva crônica, opcionalmente devido a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Haemophilus parainfluenza* ou *Moraxella catarrhalis*;
20 *nosocomial pneumonia*, opcionalmente devido a *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenza* ou *Streptococcus pneumoniae*; ou pneumonia adquirida da comunidade (CAP), ou pneumonia adquirida em hospital (HAP), ou pneumonia associada com ventilador
25 (VAP), opcionalmente devido a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Haemophilus parainfluenza*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, ou *Mycoplasma pneumoniae*.

30 22. Uso de acordo com a reivindicação 21, em que o medicamento é adaptado para administração duas vezes ou uma vez ao dia.

23. Uso de acordo com a reivindicação 21 ou 22, em que a ad-

ministração de uma dose unitária do medicamento toma mais do que cerca de 20 minutos e mais preferivelmente menos do que cerca de 5 minutos.

24. Uso de um composto polimérico como excipiente em uma composição farmacêutica para a preparação de um aerossol, em que a
5 composição compreende um composto ativo selecionado do grupo de anti-bióticos de quinolona.

25. Uso de acordo com a reivindicação 24, em que o composto polimérico é selecionado de quitosana, derivados de celulose, dextrana, e ciclodextrinas.

RESUMO

Patente de Invenção: "**ANTIBIÓTICOS NEBULIZADOS PARA TERAPIA DE INALAÇÃO**".

5 A presente invenção refere-se a aerossóis farmacêuticos que são úteis para a prevenção ou tratamento de doenças infecciosas das vias aéreas, tal como os pulmões, os brônquios, ou as cavidades sinunasais. Os aerossóis compreendem um agente ativo selecionado do grupo de antibióticos de quinolona. A invenção também refere-se a composições líquidas e sólidas adequadas para serem convertidas nos aerossóis, e kits compreendendo tais composições.

10