



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 188 092**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA

T5

96 Número de solicitud europea: **99204248 .1**

96 Fecha de presentación : **04.12.1992**

97 Número de publicación de la solicitud: **0990437**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.04.2000**

54 Título: **Composiciones de aerosol.**

30 Prioridad: **12.12.1991 GB 9126378**
12.12.1991 GB 9126405
06.02.1992 GB 9202522

45 Fecha de publicación de la mención y de la
traducción de patente europea: **16.06.2003**

45 Fecha de la publicación de la mención de la
patente europea modificada BOPI: **01.04.2009**

45 Fecha de publicación de la traducción de patente
europea modificada: **01.04.2009**

73 Titular/es: **GLAXO GROUP LIMITED**
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue
Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

72 Inventor/es: **Marriott, Rachel Ann;**
Taylor, Anthony James y
Wyatt, David Andrew

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 188 092 T5

DESCRIPCIÓN

Composiciones de aerosol.

5 Esta invención se refiere a formulaciones de aerosol que se utilizan para la administración de medicamentos mediante inhalación.

10 El uso de aerosoles para la administración de medicamentos es bien conocido desde hace algunas décadas. Generalmente, tales aerosoles comprenden el medicamento, uno o más propulsores de clorofluorocarbono y bien un tensioactivo o un disolvente, tal como etanol. Los propulsores más comúnmente utilizados en los medicamentos han sido el propulsor 11 (CCl_3F) y/o el propulsor 114 ($\text{CF}_2\text{ClF}_2\text{Cl}$) con propulsor 12 (CCl_2F_2). Sin embargo, ahora se cree que estos propulsores provocan la degradación del ozono estratosférico y por tanto hay una necesidad de proporcionar formulaciones de aerosoles para medicamentos que empleen los propulsores llamados “respetuosos con el ozono”.

15 Una clase de propulsores que se cree que tienen efectos mínimos sobre la degradación del ozono en comparación con los clorofluorocarbonos comprende los fluorocarbonos y clorofluorocarbonos que contienen hidrógeno, y un número de formulaciones medicinales de aerosoles que utilizan dichos sistemas de propulsores se describen, por ejemplo, en los documentos EP 0372777, WO91/04011, WO91/11173, WO91/11495 y WO/14422. Todas estas solicitudes tratan de la preparación de aerosoles presurizados para la administración de medicamentos y pretenden superar los problemas asociados con el uso de la nueva clase de propulsores, en particular los problemas de estabilidad asociados con las formulaciones farmacéuticas preparadas. Todas las solicitudes proponen la adición de uno o más adyuvantes tales como alcoholes, alcanos, éter dimetílico, tensioactivos (incluyendo tensioactivos fluorados y no fluorados, ácidos carboxílicos, polietoxilados, etc.) e incluso propulsores de clorofluorocarbono convencionales en pequeñas cantidades para intentar minimizar el potencial daño del ozono.

25 Así, por ejemplo, el documento EP 0372777 requiere la utilización de 1,1,1,2-tetrafluoroetano en combinación tanto con un codisolvente que tiene una polaridad mayor que el 1,1,1,2-tetrafluoroetano (por ejemplo, un alcohol o un alcano inferior) y un tensioactivo con el fin de conseguir una formulación estable de un medicamento en polvo. En particular hay que destacar en la página 3 de la memoria descriptiva, línea 7 que dice “se ha encontrado que el uso del propulsor 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) y el fármaco en forma de una mezcla binaria o en combinación con un tensioactivo convencional tal como trioleato de sorbitán no proporciona formulaciones que tengan propiedades adecuadas para utilizarse con inhaladores presurizados”. Los especialistas en la técnica conocen generalmente que los tensioactivos generalmente son componentes esenciales de las formulaciones de aerosoles, requeridos no solamente para reducir la agregación del medicamento sino también para lubricar la válvula empleada, asegurando de esta manera la reproducibilidad consistente de la activación de la válvula y la exactitud de la dosis dispensada. Mientras que los documentos WO91/11173, WO91/11495 y WO/14422 se refieren a formulaciones que comprenden una mezcla de fármaco y tensioactivo, el documento WO91/04011 describe formulaciones medicinales de aerosoles en las que los medicamentos en partículas se revisten previamente con un tensioactivo antes de dispersar en 1,1,1,2-tetrafluoroetano.

40 El documento WO92/08447 describe formulaciones que comprenden un fármaco que tiene la superficie recubierta con un tensioactivo y un propulsor de hidrofluorocarbono. El documento WO91/11496 describe el uso de HFA227 como propulsor alternativo opcionalmente en una mezcla con otro gas propulsor. El documento US 3.320.125 describe formulaciones farmacéuticas de aerosoles que contienen CFC en las que se evita el uso de trioleato de sorbitán mediante la utilización del propulsor 11 a una concentración entre 5 y 50%.

45 Sorprendentemente los inventores han encontrado que, en contradicción con estas enseñanzas, de hecho es posible obtener dispersiones satisfactorias de ciertos medicamentos en propulsores de fluorocarbono o clorofluorocarbonos que contienen hidrógeno tales como 1,1,1,2-tetrafluoroetano sin recurrir al uso de cualquier tensioactivo o codisolvente en la composición, o la necesidad de tratar previamente el medicamento antes de la dispersión en el propulsor.

50 De esta manera en un aspecto de la invención se proporciona una formulación farmacéutica de aerosol para uso en la administración de medicamentos mediante inhalación caracterizada porque consta esencialmente de propionato de fluticasona en partículas como medicamento y 1,1,1,2-tetrafluoroetano como propulsor y que la formulación está exenta de tensioactivo, en la que dicho medicamento está presente en una cantidad entre el 0,01% y el 1% p/p con relación al peso total de la formulación. Por “exenta de tensioactivo” se entienden formulaciones que no contienen cantidades significativas de tensioactivo, por ejemplo menos del 0,0001% en peso del medicamento.

55 También se proporciona una formulación farmacéutica de aerosol para uso en la administración de medicamentos mediante inhalación *caracterizada porque* consta de propionato de fluticasona en partículas y 1,1,1,2-tetrafluoroetano en la que dicho propionato de fluticasona está presente en una cantidad del 0,01% al 1% p/p con relación al peso total de la formulación.

60 Como otro aspecto la presente invención proporciona el uso de una formulación farmacéutica de aerosol como se ha definido en esta memoria descriptiva para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos respiratorios.

65 El tamaño de partícula del medicamento particulado (por ejemplo micronizado) debe ser tal que sustancialmente permita la inhalación de todo el medicamento en el interior de los pulmones tras la administración de la formulación

ES 2 188 092 T5

de aerosol y así será menor que 100 micrómetros, deseablemente menor que 20 micrómetros y preferiblemente en el intervalo entre 1 y 10 micrómetros, por ejemplo 1-5 micrómetros.

5 El propulsor para uso en la invención es 1,1,1,2-tetrafluoroetano, que tiene una presión de vapor suficiente para hacerlo eficaz como propulsor.

Es deseable que las formulaciones de la invención no contengan ningún componente que pueda provocar la degradación del ozono estratosférico. En particular se desea que las formulaciones estén sustancialmente exentas de clorofluorocarbonos tales como (CCl₃F), CCl₂F₂ y CF₃CCl₃.

10 Además, se prefieren las formulaciones que están sustancialmente exentas de adyuvantes volátiles tales como un hidrocarburo saturado, por ejemplo propano, n-butano, isobutano, pentano e isopentano, o un éter dialquílico por ejemplo éter dimetílico

15 Las formulaciones de la invención se pueden preparar mediante la dispersión del medicamento en el propulsor en un recipiente apropiado, por ejemplo con la ayuda de sonicación. Se desea que el procedimiento se lleve a cabo en condiciones anhidras para evitar cualquier efecto adverso de la humedad en la estabilidad de la suspensión.

20 Las formulaciones de acuerdo con la invención forman suspensiones ligeramente floculadas en la posición vertical pero, sorprendentemente, se ha encontrado que estas suspensiones se vuelven a dispersar fácilmente mediante una agitación suave para proporcionar suspensiones con excelentes características de dispensación adecuadas para utilización en inhaladores presurizados, incluso después de un almacenamiento prolongado. Según la invención en las formulaciones de aerosoles es también ventajoso evitar la utilización de excipientes en la formulación por ejemplo, tensioactivos, codisolventes, etc., ya que las formulaciones pueden ser sustancialmente sin sabor ni olor, ser menos irritantes y menos tóxicas que las formulaciones convencionales.

30 La estabilidad física y química y la aceptabilidad farmacéutica de las formulaciones de aerosoles de acuerdo con la invención se pueden determinar mediante metodologías bien conocidas por los especialistas en la técnica. Así, por ejemplo, se puede determinar la estabilidad química de los componentes mediante análisis por HPLC, por ejemplo, después de un almacenamiento prolongado del producto. Los datos de la estabilidad física se pueden conseguir mediante otras metodologías analíticas convencionales tales como, por ejemplo, prueba de fugas, ensayo de dispensación de la válvula (pesos medios de disparo por pulsación, mediante prueba de reproducibilidad de dosis (ingrediente activo por pulsación) y análisis de distribución de la pulverización.

35 La distribución del tamaño de partícula de las formulaciones de aerosol de acuerdo con la invención es particularmente impresionante y se puede medir mediante metodologías convencionales, por ejemplo mediante el impacto de cascada o mediante el procedimiento analítico "Impactor gemelo". Como se utiliza en esta memoria descriptiva la referencia a ensayo de "Impactor gemelo" significa "determinación de la deposición de la dosis emitida en inhalaciones presurizadas que utilizan un aparato A" según se define en la British Pharmacopoeia 1988, páginas A204 - 207, apéndice XVII C. Tales metodologías permiten calcular la "fracción respirable" de las formulaciones de aerosol. Como se utiliza en esta memoria descriptiva la referencia a "fracción respirable" significa la cantidad de ingrediente activo recogida en la cámara inferior de impactación por pulsación expresada como porcentaje de la cantidad total de ingrediente activo dispensado por pulsación utilizando el procedimiento del impactor gemelo descrito anteriormente. Se ha encontrado que las formulaciones de acuerdo con la invención tienen una fracción respirable del 20% o más en peso del medicamento, preferiblemente entre el 25% y el 70%, por ejemplo entre el 30% y el 60%.

45 Las formulaciones para uso en la invención se pueden llenar en recipientes adecuados para la administración de formulaciones farmacéuticas de aerosol. Generalmente los recipientes comprenden un envase capaz de resistir la presión de vapor del propulsor tal como un frasco de plástico o de vidrio recubierto de plástico o preferiblemente un bote metálico, por ejemplo un bote de aluminio que se puede opcionalmente anodizar, cubierto de laca y/o cubierto de plástico, dicho envase se cierra con una válvula dosificadora. Las válvulas dosificadoras se diseñan para dispensar una cantidad medida de la formulación por pulsación e incorpora una junta para evitar la fuga del propulsor a través de la válvula. La junta puede comprender un material elastómero adecuado como por ejemplo polietileno de baja densidad, clorobutilo, cauchos de butadieno-acronitrilo blanco y negro, caucho butílico y neopreno. Las válvulas apropiadas están comercialmente disponibles de fabricantes bien conocidos en la industria de aerosoles, por ejemplo, de Valois, Francia (tales como DF10, DK30, DF60), Bepak plc, Reino Unido (tales como, BK300, BK356) y 3M - Neotechnic Ltd, Reino Unido (tal como, SpraymiserTM).

60 Los procedimientos de fabricación a granel convencionales y maquinaria bien conocidos por los especialistas en la técnica de la fabricación de aerosoles farmacéuticos se pueden emplear para la preparación de lotes a gran escala para la producción comercial de recipientes llenos. Así, por ejemplo, en un procedimiento de fabricación a granel una válvula de administración se engarza en un recipiente de aluminio para formar un recipiente vacío. El medicamento en partículas se añade a un recipiente de carga y el propulsor licuado se introduce a presión a través del recipiente de carga en un recipiente de fabricación. La suspensión del fármaco se mezcla antes de la recirculación a una máquina de llenado y seguidamente se llena una alícuota de la suspensión del fármaco a través de la válvula dosificadora en el recipiente. Típicamente, en lotes preparados para uso farmacéutico, en cada recipiente lleno se comprueba el peso, se codifica con un número de lote y se envasa en una bandeja de almacenamiento antes de la prueba de dispensación.

Cada recipiente lleno se sitúa convenientemente en un dispositivo de canalización adecuado antes de usarlo para formar un inhalador por dosis para la dispensación del medicamento en los pulmones o cavidad nasal de un paciente. Los dispositivos de canalización apropiados comprenden, por ejemplo, el pulsador de la válvula y un conducto en forma de cilindro o cono a través del cual se puede dispensar el medicamento desde el recipiente lleno por medio de la válvula dosificadora a la nariz o boca de un paciente, por ejemplo, un pulsador de boquilla. Los inhaladores por dosis se diseñan para dispensar una dosificación unitaria fija del medicamento por pulsación o “descarga”, por ejemplo en el intervalo entre 10 y 5000 microgramos de medicamento por descarga.

La administración de un medicamento puede estar indicada para el tratamiento de síntomas suaves, agudos moderados o graves o crónicos o para tratamiento profiláctico. Se debe considerar que la dosis precisa administrada dependerá de la edad y condición del paciente y de la frecuencia de la administración y finalmente estará a la discreción del médico de asistencia. Típicamente, la administración se puede hacer en una o más veces, por ejemplo de 1 a 8 veces al día, dando, por ejemplo, 1, 2, 3 ó más descargas cada vez.

Las dosis diarias adecuadas, pueden estar, por ejemplo en el intervalo entre 50 y 2000 microgramos de propionato de fluticasona dependiendo de la gravedad de la enfermedad.

Así, por ejemplo, cada pulsación de la válvula puede dispensar 25, 50, 125 ó 250 microgramos de propionato de fluticasona. Típicamente cada recipiente lleno para uso en un inhalador por dosis contiene 100, 160 ó 240 dosis medidas o descargas de medicamento.

Los trastornos respiratorios tales como, por ejemplo, asma, se pueden tratar mediante la administración por inhalación de una cantidad eficaz de una formulación como se ha descrito en este documento.

Los siguientes ejemplos no limitantes sirven para ilustrar la invención.

Ejemplo 1

Se pesó propionato de fluticasona micronizado (24 mg) en un frasco limpio, seco de vidrio recubierto de plástico y se añadió 1,1,1,2-tetrafluoroetano (18,2 g) desde un matraz al vacío. El frasco se cerró de manera estanca rápidamente con un casquillo de aluminio vacío. El aerosol resultante contenía 0,132% p/p de propionato de fluticasona.

Ejemplos 2 y 3

Se pesó propionato de fluticasona micronizado (66 mg ó 6,6 mg) directamente en cada uno de los 100 recipientes de aluminio abiertos y se engarzó la válvula dosificadora en el sitio en cada recipiente. Seguidamente se añadió, 1,1,1,2-tetrafluoroetano (18,2 g) a cada recipiente a presión, a través de la válvula, y cada recipiente lleno se agitó para dispersar el fármaco. Los inhaladores resultantes contenían 66 ó 6,6 mg de propionato de fluticasona y se dispensaron 250 ó 25 microgramos de propionato de fluticasona por pulsación (Ejemplos 2 y 3 respectivamente).

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica de aerosol para usar en la administración de medicamentos mediante inhalación **caracterizada** porque consta esencialmente de propionato de fluticasona en partículas como medicamento y 1,1,1,2-tetrafluoroetano como propulsor, y porque la formulación está exenta de tensioactivo, estando dicho medicamento presente en una cantidad del 0,01 al 1% p/p con relación al peso total de la formulación.
2. Una formulación farmacéutica de aerosol para usar en la administración de medicamentos mediante inhalación **caracterizada** porque consta esencialmente de propionato de fluticasona en partículas y 1,1,1,2-tetrafluoroetano, en la que dicho propionato de fluticasona está presente en una cantidad del 0,01 al 1% p/p con relación al peso total de la formulación.
3. Una formulación farmacéutica de aerosol de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el propionato de fluticasona está presente en la formulación en una concentración del 0,132% p/p.
4. Una formulación farmacéutica de aerosol de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el propionato de fluticasona está presente en la formulación en una cantidad de 66 mg por 18,2 g de 1,1,1,2-tetrafluoroetano.
5. Una formulación farmacéutica de aerosol de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el propionato de fluticasona está presente en la formulación en una cantidad de 6,6 mg por 18,2 g de 1,1,1,2-tetrafluoroetano.
6. Una formulación farmacéutica de aerosol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el uso es su utilización en el tratamiento de trastornos respiratorios.
7. Una formulación farmacéutica de aerosol de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el trastorno respiratorio es asma.
8. El uso de una formulación farmacéutica de aerosol, **caracterizado** porque ésta esencialmente consta de propionato de fluticasona en partículas como medicamento, y 1,1,1,2-tetrafluoroetano como propulsor, y porque la formulación está exenta de tensioactivo, para la fabricación de un medicamento para administrar mediante inhalación, estando dicho medicamento presente en una cantidad del 0,01 al 1% p/p con relación al peso total de la formulación.
9. El uso de una formulación farmacéutica de aerosol, **caracterizado** porque consta de propionato de fluticasona en partículas y 1,1,1,2-tetrafluoroetano como propulsor, para la fabricación de un medicamento para administrar mediante inhalación, estando dicho propionato de fluticasona presente en una cantidad de 0,01 a 1% p/p con relación al peso total de la formulación.
10. Uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el propionato de fluticasona está presente en la formulación a una concentración del 0,132% p/p.
11. Uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el propionato de fluticasona está presente en la formulación en una cantidad de 66 mg por 18,2 g de 1,1,1,2-tetrafluoroetano.
12. Uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el propionato de fluticasona está presente en la formulación en una cantidad de 6,6 mg por 18,2 g de 1,1,1,2-tetrafluoroetano.
13. Un recipiente que comprende un envase cerrado con una válvula medidora que contiene una formulación farmacéutica de aerosol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
14. Un recipiente de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el envase es un bote de aluminio.
15. Un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica de aerosol para usar en la administración de medicamentos mediante inhalación **caracterizado** porque esencialmente consta de propionato de fluticasona en partículas como medicamento y 1,1,1,2-tetrafluoroetano como propulsor, y porque la formulación está exenta de tensioactivo, estando dicho medicamento presente en una cantidad del 0,01 al 1% p/p con relación al peso total de la formulación, comprendiendo dicho procedimiento la dispersión del medicamento en el propulsor.
16. Un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica de aerosol para usar en la administración de medicamentos mediante inhalación **caracterizado** porque consta de propionato de fluticasona en partículas y 1,1,1,2-tetrafluoroetano, estando dicho propionato de fluticasona presente en una cantidad del 0,01 al 1% p/p con relación al peso total de la formulación, comprendiendo dicho procedimiento la dispersión de propionato de fluticasona en el 1,1,1,2-tetrafluoroetano.
17. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el propionato de fluticasona está presente en la formulación en una concentración del 0,132% p/p.

ES 2 188 092 T5

18. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el propionato de fluticasona está presente en la formulación en una cantidad de 66 mg por 18,2 g de 1,1,1,2-tetrafluorometano.

5 19. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el propionato de fluticasona está presente en la formulación en una cantidad de 6,6 mg por 18,2 g de 1,1,1,2-tetrafluorometano.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65