



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 297 183**

51 Int. Cl.:

A61K 31/565 (2006.01)

A61K 31/566 (2006.01)

A61K 31/567 (2006.01)

A61P 5/30 (2006.01)

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 9/72 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03743324 .0**

86 Fecha de presentación : **24.02.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1480651**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **01.12.2004**

54

Título: **Formulaciones de aerosol que contienen ésteres de derivados del 3,17-dihidroxiestratrieno para administración pulmonar.**

30

Prioridad: **01.03.2002 EP 02004787**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

73

Titular/es: **CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.**
Via Palermo, 26/A
I-43100 Parma, IT

72

Inventor/es: **Davies, Rebecca, Jaine;**
Ganderton, David;
Lewis, David, Andrew;
Meakin, Brian, John;
Brambilla, Gaetano y
Ferraris, Alessandra

74

Agente: **Carpintero López, Francisco**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

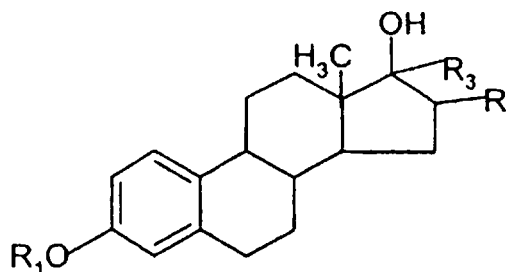
DESCRIPCIÓN

Formulaciones de aerosol que contienen ésteres de derivados del 3,17-dihidroxiestratrieno para administración pulmonar.

La presente invención se refiere a formulaciones para la administración mediante inhaladores con dosis medidas presurizadas que contienen como ingrediente activo ésteres de derivados del 3,17-dihidroxiestratrieno tal como los descritos en la Reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de los síntomas post-menopáusicos y también de las migrañas menstruales.

Antecedentes de la invención

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) es el término utilizado para describir el uso terapéutico de estrógenos en mujeres post-menopáusicas. Se indica la TRH para mujeres cuyas vidas se ven incomodadas por atrofia vaginal o inestabilidad vasomotora. Los estrógenos naturales como el 17β -estradiol (también mencionado de aquí en adelante simplemente como estradiol) y el estriol, además de los análogos sintéticos como el etinilestradiol y el mestranol, cuyas fórmulas se indican abajo, se usan para tratar síntomas menopáusicos. Se considera a las mujeres como post-menopáusicas si los niveles de estradiol en suero son menores de 20 pg/ml (Baracat *et al.*, Curr Therap Res 1999, 60, 129-137).



17β -estradiol: $R = R_1 = R_2 = H$

Estriol: $R = OH$; $R_1 = R_2 = H$

Etinilestradiol: $R = R_1 = H$; $R_2 = \text{etinilo}$

Mestranol: $R = H$; $R_1 = \text{metilo}$; $R_2 = \text{etinilo}$.

La TRH es también un medio común de prevención y tratamiento de la osteoporosis establecida. Las mujeres que reciben estrógenos pronto en la menopausia, y que continúan con ello durante entre seis y nueve años, pueden reducir su riesgo global de fracturas en un 50% (Lindsay, Osteoporosis Int 1993, 3, S9-12). Una dosis de 0,625 mg de estrógeno conjugado por vía oral por día (o su equivalente) es la dosis mínima requerida para proteger contra fracturas osteoporóticas. Dosis inferiores de estrógeno (0,3 mg por día) combinadas con suplementos de calcio (1.500 mg por día) pueden proteger también los huesos.

Otro rol posible para los estrógenos es el tratamiento de migrañas menstruales. Entre el cuatro y el siete por ciento de los enfermos de migrañas tienen una diagnosis de migraña menstrual. Se ha asociado una caída en los niveles de estrógenos con el desarrollo de una migraña (MacGregor *et al.*, Cephalalgia 1990, 10, 305-310). Otros han reportado además que la administración pre-menstrual de estrógenos previno la jaqueca sin afectar a las menstruaciones (DeLignieres *et al.*, Brit Med J 1986, 293, 1540).

Los estrógenos utilizados más ampliamente son el 17β -estradiol y sus derivados.

Se ha informado sobre varios tipos de formulaciones de 17β -estradiol en forma de formulaciones orales, parches de depósito o transdérmicos, aerosoles tópicos, implantes, aerosoles linguales y sublinguales, formulaciones intranasales e inyectables, además de formulaciones en polvo y acuosas.

A continuación se realiza un breve repaso.

Las preparaciones orales de derivados de estradiol contienen 1 o 2 mg de 17β -estradiol o de β -estradiol-17-valerato (con o sin progesterona). Los parches transdérmicos contienen estradiol y pueden liberar aproximadamente entre 25 y 100 μg durante un período de 24 horas. Los parches de depósito están disponibles en forma de aplicación cada 3-4 días o en forma de matriz de parches que se usan consecutivamente durante siete días. Los niveles medios típicos de estradiol en suero obtenidos mediante estos parches son de 70-90 pg/ml (Chehkowski *et al.*, NEMJ, 1986, 324, 1615-1620). Los parches permiten conseguir concentraciones estables en suero; sin embargo pueden frecuentemente

irritar la piel. La piel es además impermeable a la progesterona (Flynn, in Guy, R. ed. *Percutaneous Absorption* 1989, pp. 27-51), haciendo que la co-administración con estradiol se difícil de conseguir. También está disponible un implante de estradiol de 25, 50 y 100 mg, que se reemplaza cada 4-8 meses. Se ha encontrado recurrencia de los síntomas vasomotores a concentraciones suprafisiológicas en plasma y estimulación endometrial prolongada tras la interrupción del tratamiento con implantes.

En el documento WO 00/45795 se describen composiciones de aerosol tópico, en forma tanto de solución como de suspensión que comprenden uno o más medicamentos, incluyendo estradiol, en un vehículo volátil, y uno o más polímeros formadores de película. El vehículo puede ser agua o un solvente no acuoso. Si se desea, estas composiciones pueden comprender también un propulsor. Cuando se pulveriza sobre un sitio tópico, la composición forma una película estable y respirable a partir de la cual el medicamento queda disponible transdérmicamente. Entre los ejemplos, se ha descubierto una formulación que comprende estradiol, PVP K-30, co-polímero vinilacetato-vinilpirrolidona, polietilenglicol y diclorodifluorometano/tricloromonofluorometano como propulsor.

En lo que respecta a las formulaciones inyectables, se han empleado varios ésteres del 17β -estradiol. Martindale: *The Extra Pharmacopoeia*, 26th Ed. (1972) contiene fórmulas para inyecciones de benzoato de estradiol, cipionato, dipropionato, enantato y undecanoato. La dosis habitual es de 1 a 5 mg aplicados intramuscularmente cada 1-2 semanas. La inyección de β -estradiol 3,17-dipropionato (B.P.1948) es una solución estéril en etil oleato o un aceite apropiado, que contiene 1 mg de β -estradiol 3,17-dipropionato en 1 ml (0,1% p/v).

Otros han investigado el perfil farmacocinético del 17β -estradiol micronizado administrado por ruta sublingual (Price *et al.*, *Obstetrics & Gynecology* 1997, 89, 340-345). Con la administración sublingual de 0,25, 0,5 y 1,0 mg de 17β -estradiol se consiguieron concentraciones pico en plasma de 294, 245 y 451 pg/ml respectivamente en 1 hora. Los niveles de 17β -estradiol retornaron a menos de 60 pg/ml tras 6 horas.

Se han propuesto formulaciones de aerosol lingual de 17β -estradiol por Flemington para el tratamiento de los síntomas vasomotores post-menopáusicos explotando una tecnología patentada basada en el uso de solventes apolares como el Miglyol. Una absorción rápida y eficiente del estradiol en la sangre será beneficiosa para el rápido alivio de los sofocos.

El documento EP 242643 se refiere a composiciones para administración intranasal que comprenden una solución acuosa de un péptido o un esteroide, incluyendo 17β -estradiol, polisorbato 80 y un surfactante no iónico que puede mejorar la absorción del péptido o del esteroide. Según los inventores, estas formulaciones pueden causar una irritación reducida de la mucosa nasal.

También se ha investigado la administración intranasal de soluciones acuosas de 17β -estradiol con dimetil- β -ciclodextrina como un potenciador de la absorción (Schipper *et al.*, *Int J Pharm* 1990, 64 61-66). Este estudio dio lugar a una bio-disponibilidad del 65% en comparación con la ruta intravenosa. La preparación nasal contenía 500 μ g/ml de 17β -estradiol en una dosis de 20 μ l.

Algunos de los problemas encontrados con los modos habituales de administrar estrógenos podrían salvarse mediante el uso de la ruta pulmonar. Las principales ventajas son la ausencia del metabolismo hepático de primer paso y la gran superficie de absorción proporcionada por las vías aéreas de respiración (Altiere and Thompson, in Hickey, A. J., ed. *Inhalation aerosols: Physical and biological basis for therapy*, 1996, pp. 85-137). Por ejemplo, las formulaciones en polvo, obtenidas mediante la pulverización de estradiol seco con varios excipientes (grandes partículas porosas) ha sido administrada a ratas de manera exitosa mediante inhalación (Wang *et al.*, *J Aerosol Med* 1999, 12, 27-36). En su estudio, 6 mg de dichas partículas porosas que contenían 600 μ g de 17β -estradiol mostraron una administración sostenida durante hasta 5 días. La bio-disponibilidad relativa de la inhalación por aerosol fue del 86% cuando se la comparó con la inyección subcutánea. La fracción de partículas finas obtenidas para las partículas porosas de 17β -estradiol usando el impacto en cascada de Andersen fue de aproximadamente el 33%. Estudios realizados de manera preliminar con humanos con partículas porosas de 17β -estradiol indicaron que las dosis inhaladas en el intervalo de 0,5 a 5 mg pueden conducir a niveles elevados de estradiol en humanos, con farmacocinéticas similares a las mostradas por los parches transdérmicos de 3-4 días.

Sería incluso más deseable proporcionar formulaciones para la administración pulmonar de estrógenos en forma de solución ya que permitiría una administración más rápida y eficaz en el sistema circulatorio. La rápida absorción de estrógenos en la sangre permitiría ventajosamente la reducción del dolor asociado con las jaquecas menstruales. Podría también eliminar la necesidad de una dosificación continua de estrógenos en el tratamiento de los síntomas vasomotores en mujeres post-menopáusicas, permitiendo una dosificación puntual cuando se requiriera. De manera adicional podría utilizarse como una terapia añadida en aquellas mujeres cuyos síntomas no se alivien completamente utilizando la terapia continua. En comparación con las formulaciones en polvo, las formulaciones en solución podrían garantizar también una mayor reproducibilidad de la dosis después de administraciones repetidas, además de la posibilidad de conseguir un control más preciso del tamaño de las partículas.

Los productos farmacéuticos en solución podrían administrarse al tracto respiratorio utilizando inhaladores de dosis medida presurizada (IDMp). Los IDMp usan un propulsor para expeler al tracto respiratorio gotitas que contienen el producto farmacéutico, en forma de aerosol.

Respecto al tipo de propulsor, los hidrofluoroalcanos [(HFA) conocidos también como hidrofluorocarbonos (HFC)] serían los propulsores obligatorios, puesto que los clorofluorocarbonos (también conocidos como freones o CFC), que fueron durante muchos años los propulsores preferidos para el uso farmacéutico, han estado implicados en la destrucción de la capa de ozono, por lo que su uso está siendo abandonado.

En particular, se sabe que el 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) y el 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227) son los mejores candidatos como propulsores sin CFC, y se han descubierto varias formulaciones medicinales en aerosol que usan estos sistemas de propulsor HFA.

Documentos de técnicas anteriores que tratan sobre preparaciones para la inhalación de 17β -estradiol mediante IDMp, son los siguientes:

Documento US 48957 19, en el que se propone al 17β -estradiol como ingrediente activo, descubre las partículas de liposomas deshidratados en suspensión en propulsores CFC.

Documento GB 1099722, desvela preparaciones de solución en aerosol que comprenden (a) un esteroide y/o un antibiótico que es insoluble o soluble de forma moderada en agua y aceite; (b) un copolímero de vinilpirrolidona y vinilacetato (PVP/VA); (c) metano, etanol, isopropanol, etilen-glicol-monometil-éter o etilen-glicol-monoetil-éter; y (d) un CFC o propulsor de hidrocarburo. El estradiol y el etinil-estradiol se mencionan entre los posibles ingredientes activos.

El documento WO 98/34595 se refiere a formulaciones en aerosol en forma de soluciones o suspensiones en las que el propulsor es una mezcla de HFA y dióxido de carbono. El Ejemplo 9 descubre una formulación que contiene 0,037% p/p de estradiol, 0,0036% p/p de ácido oleico, 5,7% p/p de etano en HFA 134a y dióxido de carbono. Los porcentajes están dados respecto al peso total de la formulación. No se especifica si la formulación está en forma de suspensión o solución.

Sin embargo, es improbable que dicha concentración de los niveles necesarios de estradiol en suero para producir un efecto terapéutico.

Descubrimiento de la invención

El objetivo de proporcionar formulaciones de solución de 17β -estradiol de fórmula I tal como se describe en la Reivindicación 1, en un propulsor HFA para la administración en aerosol, es dar una dosis sistemáticamente activa de manera rápida a través del tracto respiratorio.

Con el fin de proporcionar una administración eficaz en aerosol de los fármacos, deben conseguirse concentraciones de 17β -estradiol terapéuticamente útiles.

Otro parámetro muy importante es el tamaño de las gotas líquidas del aerosol proporcionadas por el IDMp, normalmente expresado como la mediana del diámetro aerodinámico de la masa (MMAD). Este tamaño debería ser lo suficientemente pequeño como para ser administrado a los pulmones y ser absorbido en la corriente sanguínea durante la inhalación, es decir ventajosamente comprimidas entre unos $0,5\ \mu\text{m}$ y $2,5\ \mu\text{m}$ (MMAD de entre 1 y $2\ \mu\text{m}$). Las partículas de tamaño menor a $0,5\ \mu\text{m}$ son de hecho inútiles a nivel terapéutico, puesto que son exhaladas.

Las formulaciones de aerosol en solución ofrecen la ventaja de ser homogéneas, con el ingrediente activo y los excipientes completamente disueltos en el vehículo propulsor o su mezcla con co-solventes apropiados, como el etanol. Las formulaciones en solución también obvian los problemas de estabilidad física asociados con las formulaciones en suspensión, asegurando de esa manera la administración reproducible de la dosis.

Además, cuando se requiere un efecto sistémico, como sucede en el caso de la invención, las formulaciones de solución en aerosol ofrecen la ventaja de generar nubes mucho más finas, mayormente definidas por la concentración de fármaco en la solución, y las nubes más finas dan lugar a una deposición más extensiva en la periferia pulmonar.

El 17β -estradiol es ligeramente soluble en propulsores HFA como el HFA 134A y HFA 227, o en su mezcla con pequeñas cantidades de co-solventes como el etanol.

Se requieren grandes cantidades de co-solventes, por lo general etanol, para hacer que las formulaciones en solución homogéneas contengan concentraciones de estradiol potencialmente terapéuticas (mayores del 0,05% p/v). Una gran cantidad de etanol, a su vez, aumenta, proporcionalmente a su concentración, el tamaño de las gotas del aerosol que abandonan el orificio de salida. Las gotas de mayor tamaño se depositan de manera extensiva en el tracto orofaríngeo para detrimento de la fracción de dosis del fármaco que penetra en las vías aéreas menores (la fracción respirable). Es improbable que una fracción respirable pobre de los niveles de estradiol en suero necesarios para producir un efecto terapéutico.

Es más, a medida que la cantidad de etanol en la formulación aumenta, también lo hace la cantidad de agua residual. Un alto contenido de agua, a su vez podría llevar a niveles inaceptables de degradación química y podría ser perjudicial para la estabilidad física de la formulación, dando lugar a un sistema no homogéneo.

A la vista de la pobre solubilidad intrínseca del 17β -estradiol, es necesario recurrir en los vehículos IDMp a derivados en los que la polaridad de la molécula padre sea reducida. Además de ser menos polares, esos derivados deberían también administrar rápidamente el segmento activo (el fármaco padre) permitiendo que este actuara con rapidez y eficacia cuando sea administrado en el pulmón.

Sin embargo los derivados 3-acil comercialmente disponibles, como el 3-benzoato, no son apropiados pues sufren los mismos problemas de solubilidad que el fármaco padre. Por tanto no pueden ser formulados como soluciones sin el uso de grandes cantidades de co-solventes.

En consideración de todos los problemas y desventajas asociados con las formulaciones de estrógenos disponibles, sería ventajoso proporcionar una formulación para la administración pulmonar para ser utilizada con inhaladores de dosis medida presurizada, que es química y físicamente estable y capaz de proporcionar, en la aplicación, una fracción respirable que a su vez pudiera dar lugar rápidamente a niveles terapéuticos de estrógeno en plasma. La fracción respirable administrada debería ser de al menos el 50%, preferiblemente más del 60%, incluso más preferiblemente de más del 70% de la dosis administrada.

Sería muy ventajoso también proporcionar formulaciones cuya dosis administrada sea muy reproducible tras administraciones repetidas con el IDMp.

Puesto que una elevada exposición sistémica de las partículas de aerosol sería, en este caso, beneficioso, sería aún más ventajoso proporcionar una formulación en la que la composición de todo el sistema solvente haya sido ajustada para permitir la generación de partículas de aerosol que puedan dar lugar, a su vez, a una penetración profunda en el pulmón, al mismo tiempo que se minimizara la cantidad de partículas muy pequeñas ($\leq 0,5 \mu\text{m}$) que serían exhaladas.

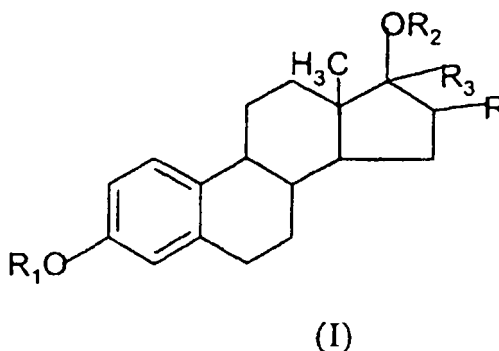
Para completar los requisitos terapéuticos subrayados anteriormente, además de superar los problemas técnicos en la realización de formulaciones de solución basadas en estrógeno para la administración pulmonar, es necesario proporcionar formulaciones de solución que comprendan profármacos de derivados del 3,17-dihidroxiestratrieno (I). En particular, se necesita proporcionar una formulación de solución que complete los requisitos mencionados anteriormente y que comprenda un profármaco del derivado de estratrieno, un propulsor en aerosol y una cantidad apropiada de co-solvente.

Estas formulaciones serían útiles para el tratamiento de los síntomas postmenopáusicos y para las migrañas menstruales.

Descripción de la invención

La invención se refiere a formulaciones farmacéuticas de solución en aerosol que comprende un éster de derivados del 3,17-dihidroxiestratrieno de fórmula (I) como ingrediente activo en una concentración de al menos 0,05% p/v en solución en una mezcla que comprende un propulsor hidrofluoroalcano y uno o más co-solventes.

Más particularmente, la invención se refiere a formulaciones de solución que comprende al menos 0,05% p/v de un éster de derivados de 3,17-dihidroxiestratrieno de fórmula (I), un propulsor HFA y opcionalmente una cantidad de uno o más co-solventes menor o igual del 25% p/p.



donde

R es H u OH;

R₁ es H, alquilo C₁-C₄, alcanoilo C₁-C₁₀ o benzoilo;

ES 2 297 183 T3

R₂ es alcanilo C₁-C₁₀ o cicloalquilo(C₅-C₆)alcanilo(C₁-C₅);

R₃ es H o etinilo.

5 Cuando R₁ es H, los ésteres de estratrieno más representativos son aquellos en los que R₂ tiene cinco o más átomos de carbono.

Estas soluciones son químicamente estables durante un tiempo adecuado y son capaces de proporcionar, en la aplicación, una fracción respirable que, a su vez, podría llevar rápidamente a tener niveles terapéuticos del fármaco padre en plasma.

De hecho, de acuerdo con la presente invención se ha descubierto que, debido a la elevada solubilidad de los derivados de fórmula (I) en los propulsores HFA, se pueden obtener altas concentraciones del fármaco, haciendo que la administración pulmonar de los ésteres de los derivados del 3,17-dihidroxiestratrieno sea particularmente ventajosa.

De acuerdo con una forma de realización preferida de la invención, se proporciona una composición de solución farmacéutica que comprende al menos 0,05% p/v de derivados de 3,17-dihidroxiestratrieno, particularmente ésteres de β -estradiol-17 de la fórmula (I) donde R, R₁ y R₃ son hidrógeno y R₂ es C₄H₉CO-(valeril) o C₆H₁₃CO-(enantil), un propulsor HFA y una cantidad de etanol menor del 10% p/p y una cantidad de otro co-solvente con una polaridad mayor que la del etanol comprendida entre el 0,1% y el 2% p/p, preferiblemente entre el 0,1% y el 1% p/p, más preferiblemente entre el 0,1% y el 0,5% p/p. La adición de un co-solvente con una polaridad mayor que la del etanol, como el propilen-glicol o el glicerol, permite la reducción de la cantidad de etanol y por lo tanto la cantidad de agua residual que podría afectar de modo adverso a la homogeneidad de la solución. La polaridad puede ser cuantificada, y por tanto comparada, en términos de una constante dieléctrica, o mediante la ecuación de Maxwell para relacionar la constante dieléctrica con el cuadrado del índice refractivo - siendo el índice refractivo de los materiales fácilmente medible u obtenible a partir de la literatura. Alternativamente, la polaridad de los co-solventes puede ser medida usando el valor de Kauri-butanol para la estimación del poder solvente. El protocolo se describe en ASTM Estándar: Designation 1133-86.

De acuerdo con una forma de realización aún más preferida de la invención, también se proporciona una composición farmacéutica que consiste esencialmente de β -estradiol-3,17-dipropionato o del 17-valerato, un propulsor HFA, y opcionalmente una cantidad de etanol comprendida entre 2 y 8% p/p, preferiblemente igual a 5% p/p. En este caso, la cantidad de ingrediente activo estaría comprendida preferiblemente entre 0,1 y 1,0% p/v.

De hecho se ha descubierto que, aunque no se necesita un co-solvente para disolver el β -estradiol-3,17-dipropionato en el propulsor en el intervalo de concentración indicado, una pequeña cantidad de etanol (preferiblemente alrededor del 5% p/p) produce las características de deposición que hacen más probable el que se pueda conseguir la administración sistémica. De esta manera, el etanol no actúa como un co-solvente, si no que ayuda a reducir la cantidad de partículas muy pequeñas (0,5 μ m) que serían exhaladas debido al corto tiempo de residencia en el pulmón. Es más, el etanol reduce la deposición en el orificio de salida del inhalador mejorando así la reproducibilidad de la dosis después de administraciones repetidas, al mantener "limpio" el orificio de salida utilizado para dispersar la formulación en el paciente.

De acuerdo con un aspecto más de la invención, se proporciona un procedimiento para llenar un inhalador en aerosol con una composición de la invención, que comprendía el procedimiento:

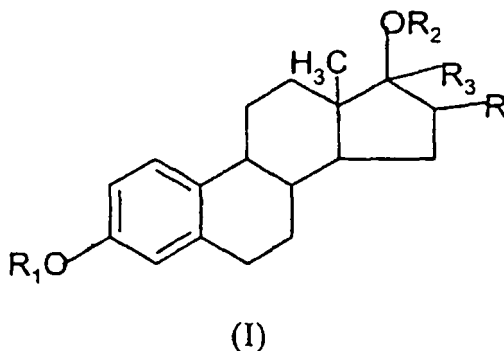
- (a) pesado de la cantidad requerida de ingrediente activo en el bote o vial;
- (b) adición del volumen apropiado de etanol y del otro co-solvente, si se requiriese;
- (c) engarzado con válvulas y gas;
- (d) adición de un propulsor que contiene un hidrofluoroalcano (HFA).

En la técnica anterior, los ésteres de 17 β -estradiol solo han sido formulados como inyectables en solución oleosa y ningún documento descubre formulaciones en solución que los contenga para ser administrados mediante aerosol. En el documento WO 98/56349 el solicitante descubrió composiciones de solución para su uso en inhalador en aerosol, que comprendía un ingrediente activo, un propulsor que contenía un hidrofluoroalcano (HFA), un co-solvente y que comprendía además un componente de baja volatilidad para aumentar la mediana del diámetro aerodinámico de la masa (MMAD) de las partículas del aerosol en la aplicación del inhalador. Los ésteres de estradiol no son mencionados y mucho menos ejemplificados. Por otra parte la administración de ésteres de esteroides por vía pulmonar puede preocupar debido a la posibilidad de despidir el segmento activo durante la de-esterificación.

Por consiguiente, un aspecto más de la invención se dirige al uso de un éster de 3,17-dihidroxiestratrieno y en particular del 17 β -estradiol, para la preparación de la formulación de solución en aerosol para el tratamiento de los síntomas post-menopáusicos y las migrañas menstruales.

Descubrimiento detallado de la invención

Los ingredientes activos que pueden ser utilizados en las composiciones de aerosol de la invención son profármacos de derivados del 3,17-dihidroxiestratrieno, preferiblemente ésteres de derivados del 3,17-dihidroxiestratrieno de fórmula (I)



donde

R es H u OH;

R₁ es H, alquilo C₁-C₄, alcanoilo C₁-C₁₀ o benzoilo, y preferiblemente alcanoilo C₂-C₇

R₂ es un alcanoilo C₁-C₁₀ o un cicloalquilo(C₅-C₆)alcanoilo(C₁-C₅) y preferiblemente un alcanoilo C₂-C₇

R₃ es H o etinilo.

Los ésteres de derivados de estratrieno preferidos son aquellos en los que R y R₃ son H, R₁ es H o alcanoilo C₂-C₇ y R₂ es alcanoilo C₂-C₇.

Son incluso más preferidos el β-estradiol-17-valerato (R=R₁=R₃=H y R₂=C₄H₉CO), el β-estradiol-3,17-dipropionato (R=R₃=H y R₁=R₂=C₂H₅CO), o el β-estradiol-enantato (R=R₁=R₃H y R₂=C₆H₁₃CO).

Ventajosamente, la concentración del ingrediente activo es al menos 0,01% p/v, preferiblemente al menos 0,05% p/v, más preferiblemente al menos 0,1% p/v, incluso más preferiblemente entre 0,1 y 1,0% p/v.

Las formulaciones preferidas comprenden:

- β-estradiol-17-valerato 0,1-0,2% p/v, HFA 134a, etanol 6-10% p/p, 0,1-0,5% p/p de un co-solvente seleccionado del propilenglicol y el glicerol;
- β-estradiol-3,17-dipropionato 0,1-1% p/v, HFA 134a, etanol 2-8% p/p (preferiblemente 5% p/p);
- β-estradiol-17-enantato 0,1% p/v, HFA 134a, etanol 5% p/p y glicerol 0,1% p/p.

Es preferible que la formulación sea apta para la administración de una cantidad terapéutica del ingrediente activo en una o dos aplicaciones del IDMp. Ventajosamente la formulación será apta para la administración de al menos 25 μg/dosis, preferiblemente entre 50 y 500 μg/dosis. Por “dosis” se refiere a la cantidad de ingrediente activo administrada mediante una aplicación individual del inhalador.

Las formulaciones de la invención podrían introducirse en botes apropiados para la administración de formulaciones de aerosol farmacéuticas, preferiblemente en botes que tengan parte de todas las superficies internas hechas de aluminio anodizado, acero inoxidable o revestidas con una cobertura orgánica inerte. Ejemplos de coberturas preferidas son las resinas epoxi-fenol, los perfluoroalcoxialcanos, perfluoroalcoxialquilenos, perfluoroalquilenos como el politetrafluoroetileno, el etilenpropileno fluorinado, la poliéter-sulfona y un copolímero, etilenpropilen-poliéter-sulfona fluorinada. Otras coberturas apropiadas podrían ser la poliamida, la polimida, la poliamida-imida, la polifenileno-sulfida o sus combinaciones.

Para mejorar aún más la estabilidad, se usan botes con un reborde doblado hacia adentro y preferiblemente un reborde parcial o totalmente enroscado.

La formulación se aplica mediante una válvula ajustable capaz de administrar un volumen de entre 25 μl y 100 μl.

ES 2 297 183 T3

La elección de la válvula ajustable y del tipo de junta se hará de acuerdo con el conocimiento de personas expertas en la técnica. La junta puede comprender cualquier material elastomérico como el polietileno de baja densidad, el EPDM, el cloropreno y el TPE.

5 Las válvulas apropiadas están comercialmente disponibles a partir de fabricantes bien conocidos en la industria del aerosol, por ejemplo Valois, France, Bepak plc, UK y 3M, Neotechnic Ltd, UK.

El propulsor de hidrofluorocarbono se selecciona preferiblemente del HFA 134a, HFA 227 y mezclas de los mismos.

10 El co-solvente puede estar constituido por uno o más compuestos y en este caso su proporción en la formulación es un factor crítico para una pulverización eficaz.

15 Los co-solventes preferidos son normalmente alcoholes como el etanol, el propanol, el propilen-glicol, el polietilen-glicol y el glicerol, en una cantidad total de hasta el 25% p/p, preferiblemente de hasta el 15% p/p, más preferiblemente de hasta el 10% p/p, incluso más preferiblemente de hasta el 5% p/p. El co-solvente más preferido es el etanol.

20 Para alcanzar la concentración farmacéuticamente útil deseada del ingrediente activo en la formulación, y el intervalo de MMAD necesario para una administración eficaz en los pulmones y para la absorción en el torrente sanguíneo, se requiere una selección cuidadosa del co-solvente y de la proporción de propulsor con respecto al co-solvente.

25 Ventajosamente el tamaño de las gotitas está entre unos $0,5\ \mu\text{m}$ y unos $2,5\ \mu\text{m}$, correspondiendo a una MMAD de entre $1\text{--}2\ \mu\text{m}$. Las formulaciones de las invenciones pueden utilizarse para la terapia de reemplazo para los síntomas de deficiencia de estrógenos en mujeres post-menopáusicas, además de para el tratamiento de migrañas menstruales.

Los siguientes ejemplos ilustran mejor la invención.

30 Escogiendo adecuadamente los co-solventes y sus proporciones, una persona experta en el arte aplicaría fácilmente la enseñanza de la presente invención en otros análogos sintéticos del 17β -estradiol.

Ejemplos

35 *Estudios experimentales*

Preparación de IDMp con solución de HFA

El montaje de los botes de IDMp se llevó a cabo usando equipos de llenado y envasado operados manualmente. 40 Las formulaciones se prepararon pesando de manera precisa la cantidad requerida de fármaco en el bote o vial. Después se añadió en la formulación el volumen apropiado de etanol y el otro co-solvente, si se requiriese. Se instaló la válvula en el vial/bote y el vial/bote montado fue sometido a ultra-sonicación durante aproximadamente 10 minutos. El propulsor HFA se introdujo a través de la válvula y el IDMp se sometió a ultra-sonicación durante otros 10 minutos. En el caso de formulaciones que solo contenían el fármaco y el propulsor, el IDMp se sometió a ultra-sonicación una 45 vez, después de que se había añadido el propulsor. Las composiciones finales se calcularon como porcentaje p/v para el ingrediente activo y como porcentaje p/p para los co-solventes.

Estudios de solubilidad

50 Todas las investigaciones de solubilidad se llevaron a cabo en viales IDMp de cristal recubiertos de plástico equipados con válvulas para la pulverización. Una vez producidos, se almacenaron los IDMp con la solución estrógeno-HFA en un refrigerador a 4°C ($\pm 0,1^{\circ}\text{C}$). Los viales IDMp se extrajeron periódicamente y se evaluaron visualmente con la ayuda de una unidad de luz polarizada para ver la presencia de cristales.

55 *Estudios de impacto en cascada*

Todos los estudios de impacto se realizaron con formulaciones contenidas en botes de aluminio anodizado con el borde cortado, equipados con válvulas de $50\ \mu\text{l}$ o $100\ \mu\text{l}$. Los estudios se llevaron a cabo usando un captador Andersen del impacto en cascada (ACI) equipado con un puerto de entrada con cuello de metal USP XXII.

60 El ACI fue manejado bajo una tasa de flujo de $28,3 \pm 2\ \text{l min}^{-1}$. Todas las formulaciones de solución HFA se descargaron en el ACI a través de un aplicador con un diámetro de orificio de $0,22\ \text{mm}$. La deposición del fármaco en cada placa del ACI se determinó mediante cromatografía líquida de alta presión (CLAP).

65 Los valores MMAD y las correspondientes desviaciones estándar geométricas (DEG) se calcularon a partir de datos del porcentaje acumulativo por debajo del tamaño medio de fármaco recogidos en cada placa ACI (a escala probit), contra el diámetro límite superior para cada placa ACI (a escala logarítmica en base 10).

Se determinaron los siguientes parámetros: la dosis medida, que es la suma de las dosis administradas a través del aparato Andersen, mas residuo de ingrediente activo depositado en el dispositivo aplicador; la cantidad acumulativa de partículas activas depositadas en las distintas etapas ACI; la cantidad en el aplicador; la cantidad en el adaptador y en el cuello (cuello/adp); la dosis de partículas finas o dosis respirable (DPF), que es la cantidad de partículas depositadas en las etapas 3 hasta el filtro del ACI y que se corresponde con la cantidad de partículas de tamaño menor de $4,7 \mu\text{m}$; la fracción de partículas finas o fracción respirable, que es la proporción entra la dosis respirable y la dosis administrada fuera del aplicador.

Ejemplo 1

Estudios de solubilidad del 17 β -estradiol

La solubilidad del 17 β -estradiol se investigó produciendo formulaciones IDMp que contenían 0,05-0,1% p/v de 17 β -estradiol y varios porcentajes de etanol en HFA134 o HFA227. Se descubrió que el 17 β -estradiol era insoluble en todas las concentraciones y porcentajes de etanol investigados. Se probó la adición de glicerol y agua para mejorar la solubilidad del 17 β -estradiol en el HFA134a.

Solamente mediante la adición de pequeñas cantidades de agua (0,5% p/p) se pudo preparar una formulación de solución que contenía 0,05% p/v del ingrediente activo.

Sin embargo, es probable que la presencia de agua pudiera llevar a niveles inaceptables de degradación del fármaco y/o podría afectar perjudicialmente a la homogeneidad de la solución, dando lugar a problemas de estabilidad física. Es más, es improbable que dicha concentración de 17 β -estradiol de los niveles necesarios de estradiol en suero para producir un efecto terapéutico.

Ejemplo 2

Estudios de solubilidad del β -estradiol-17-valerato y características de la administración en aerosol de sus correspondientes formulaciones IDMp

Estudios de solubilidad

Se estudió la solubilidad del β -estradiol-17-valerato produciendo formulaciones IDMp con varios porcentajes de etanol en HFA134a.

Los resultados mostraron que una formulación que contiene β -estradiol-17-valerato 0,2% p/v es soluble en etanol aproximadamente 15% p/p, con HFA134a.

Añadiendo propilen-glicol 0,5% p/p, el β -estradiol-17-valerato 0,2% p/v es soluble en etanol 6% p/p con HFA134a. También se estudió el glicerol como otro co-solvente más en formulaciones de β -estradiol-17-valerato que contenían varios porcentajes de etanol y HFA134a. Los resultados de esas investigaciones se muestran en la Tabla 1. Con la ayuda del glicerol 0,1% p/p, es posible solubilizar β -estradiol-17-valerato 0,1% p/v en HFA134a que contiene solo etanol 5% p/p, y 0,2% p/v en HFA134a con etanol 8% p/p.

TABLA 1

La solubilidad del β -estradiol-17-valerato en formulaciones HFA134a con varios porcentajes de etanol y glicerol 0,1% p/p

β-estradiol-17-valerato (% p/v)	Etanol (% p/p)	Solubilidad
0,05	5	Soluble
0,1	5	Soluble
0,2	8	Soluble
0,4	15	Soluble

Estudios de las características de administración del aerosol

Se produjeron tres formulaciones de solución β -estradiol-17-valerato HFA134a que contenían etanol y propilen-glicol 0,5% p/p o glicerol 0,1% p/p. La composición de las formulaciones se resume en la Tabla 2.

TABLA 2

Resumen de las formulaciones de solución β -estradiol-17-valerato HFA134a utilizadas en los estudios de impacto en cascada

	β-estradiol-17-valerato (%, p/v)	Etanol (%, p/p)	Otro co-solvente (%, p/p)
Formulación 1	0,2	8	Glicerol 0,1
Formulación 2	0,1	10	Propilen-glicol 0,5
Formulación 3	0,1	5	Glicerol 0,1

Se realizaron con cada formulación dos determinaciones de deposición ACI. Se descargaron veinte disparos en el ACI.

La Tabla 3 resume las características de administración de las formulaciones de valerato de estradiol. Estas formulaciones tienen un MMDA de 1,25-1,4 μ m y por tanto, de acuerdo con la literatura, deberían dar lugar a una profunda deposición en el pulmón y a absorción sistémica en los pulmones (Newman *et al.*, In: Dalby, R.S., Byron, P.R. and Farr, S.J. Eds. Respiratory Drug Delivery VI, 1998, pp. 9-15, Interpharm press).

TABLA 3

Resumen de las características de las formulaciones del β -estradiol-17-valerato

	Formulación 1 (200 μg/dosis)	Formulación 2 (50 μg/dosis)	Formulación 3 (50 μg/dosis)
Dosis medida, μ g	182,60	48,31	47,60
Dosis administrada, μ g	167,20	44,25	43,25
Adp/cuello, μ g	34,72	13,39	6,61
FPD, μ g	128,94	29,36	35,80
FPF, (%)	70,6	60,8	75,2
MMAD, μ g	1,40	1,25	1,40
GSD	1,85	2,60	1,70

Ejemplo 3

Estudios de solubilidad de otros ésteres de 17 β -estradiol y características de administración de aerosol de sus correspondientes formulaciones IDMp

Estudios de solubilidad

Se estudió la solubilidad de otros ésteres de 17 β -estradiol y los resultados se resumen en la Tabla 4. Se descubrió que solamente el β -estradiol-17-enantato, que tiene la cadena lateral alifática más larga, era soluble hasta el 0,2% p/v, en etanol 5% p/p, glicerol 0,1 p/p y HFA134a.

TABLA 4

Solubilidad de varios ésteres de 17 β -estradiol en etanol y HFA134a, en presencia o no de 0,1% p/p de glicerol

Ester de estradiol	Concentración (% p/v)	Etanol (% p/p)	Glicerol (% p/p)	Solubilidad
3-benzoato	0,1	10	-	Insoluble
3-benzoato	0,1	13	-	Insoluble
17-cipionato	0,1	5	0,1	Insoluble
17-propionato	0,1	5	-	Insoluble
17-enantato	0,1	5	0,1	Soluble
17-enantato	0,2	5	0,1	Soluble

Estudios de las características de administración del aerosol

Se realizaron dos determinaciones de deposición ACI en una formulación de solución β -estradiol-17-enantato 0,1 p/v HFA134a, correspondiendo a concentración de 50 μ g/dosis, y conteniendo etanol 5% p/p y glicerol 0,1% p/p. Se descargaron 10 disparos en el ACI. La distribución conseguida fue similar a la observada para la formulación β -estradiol-17-valerato 0,1% p/v que también contenía etanol 5% p/p y glicerol 0,1% p/p. La dosis de partículas finas (DPF) fue de 38,8 μ g; la fracción de partículas finas (FPF) fue del 78,5%, con un MMAD de 1,5 μ m y el GSD fue de 1,7. Estos valores están relacionados de manera estrecha con los de la formulación β -estradiol-17-valerato. Los resultados sugieren que los ésteres de 17 β -estradiol, cuando son solubles en una solución HFA134a que contenga etanol hasta el 10% p/p y hasta el 0,5% p/p de un co-solvente preferiblemente seleccionado del propileno-glicol y del glicerol, producirán las mismas características de deposición sea cual sea el residuo acílico utilizado.

Ejemplo 4

Estudios de solubilidad del 17 β -estradiol-3,17-dipropionato y características de administración del aerosol de las correspondientes formulaciones IDMp

Estudios de solubilidad

0,4% p/v de β -estradiol-3,17-dipropionato pueden disolverse en HFA134a sin el uso de etanol como co-solvente. Con la adición de etanol 5% p/p a la formulación, la cantidad de β -estradiol-3,17-dipropionato solubilizado aumenta hasta el 1% p/v. Porcentajes más altos de etanol en la formulación darían lugar a un sistema no-homogéneo debido a la formación de cristales. Se piensa que esta no-homogeneidad se debe a un incremento en la cantidad de agua residual en la formulación a medida que aumenta la cantidad de etanol.

También se estudió la adición de agua a las formulaciones de β -estradiol-3,17-dipropionato. La adición de agua 0,3% p/p a las formulaciones HFA134a que contenían β -estradiol-dipropionato 0,05% p/v, y etanol 8, 10 o 15% p/p, dieron lugar a una formulación de solución no homogénea, debido a que el agua aumenta la polaridad de la fase líquida.

Estudios de las características de administración del aerosol

Se realizaron dos determinaciones de deposición en ACI, en formulaciones de β -estradiol-3,17-dipropionato 0,4% p/v correspondientes a 200 μ g/dosis y conteniendo etanol 0,2 o 5% p/p y HFA134a. Se descargaron diez dosis en el ACI. También se evaluó una formulación de solución HFA134a conteniendo β -estradiol-3,17-dipropionato 1% p/v (500 μ g/dosis) y etanol 5% p/p. El perfil de deposición ACI fue similar en forma al alcanzado con la concentración de 200 μ g/dosis de la formulación de solución β -estradiol-3,17-dipropionato / etanol 5% p/p / HFA134a. Las características de administración de las cuatro formulaciones se resumen en la Tabla 5.

Los resultados muestran que todas las formulaciones son muy eficaces, alcanzando sobre el 75 de fracción de partículas finas FPF < 4,7 μ m. La formulación de β -estradiol-3,17-dipropionato 0,4% p/v sin etanol dio lugar a una MMAD muy pequeña tal como demuestra una deposición de filtro elevado. Las formulaciones de β -estradiol-3,17-dipropionato 0,4% p/v con etanol 2 y 5% p/p produjeron una MMAD idéntica, pero el GSD de la formulación con etanol 5% p/p es más pequeño. Esto sugiere que la atomización de la formulación con etanol 0% p/p es altamente eficaz puesto que produce una mayor cantidad de partículas muy pequeñas (< 0,43 μ m). La atomización de la formulación etanol 2% p/p es también muy eficaz, puesto que produce también grandes cantidades de partículas muy pequeñas

ES 2 297 183 T3

(< 0,43 μm). Sin embargo, para la administración sistémica, la cantidad de dichas partículas necesita ser mínima, pues muchas serían exhaladas debido a su corto período de residencia en el pulmón. Por lo tanto la formulación que contiene etanol 5% p/p produce las características de deposición que más indicadas para conseguir una administración sistémica.

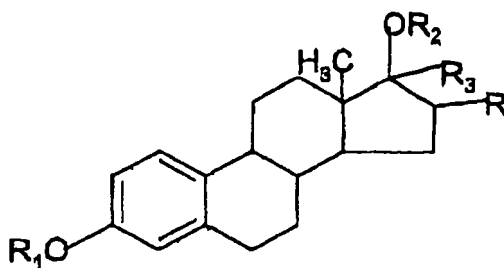
TABLA 5

Resumen de las características de administración de formulaciones de β -estradiol-3,17-dipropionato HFA134a 200 $\mu\text{g}/50 \mu\text{l}$ (0,4% p/v) y 500 $\mu\text{g}/50 \mu\text{l}$ (1% p/v)

	200 $\mu\text{g}/\text{dosis}$ etanol 0% p/p	200 $\mu\text{g}/\text{dosis}$ etanol 2% p/p	200 $\mu\text{g}/\text{dosis}$ etanol 5% p/p	500 $\mu\text{g}/\text{dosis}$ etanol 5% p/p
Dosis medida, μg	178,88	172,95	170,80	456,85
Dosis administrada, μg	153,85	159,65	154,70	408,25
Adp/cuello, μg	9,67	25,07	29,99	66,03
FPD, μg	139,45	124,20	118,62	321,70
FPF, (%)	78,0	71,6	69,2	70,4
Dosis $\leq 0,43 \mu\text{m}$, μg (%)	48,35 (27,0)	18,10 (10,5)	5,36 (3,3)	23,43 (5,1)
MMAD, μm	0,90	1,50	1,50	1,90
GSD	2,60	2,10	1,80	1,85

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica en solución de aerosol que comprende un éster de un derivado de 3,17-dihidroxiestratrieno como ingrediente activo en una concentración de al menos 0,05% p/v en una mezcla que comprende un propulsor de hidrofluoroalcano y uno o más co-solventes, en donde el derivado del 3,17-dihidroxiestratrieno se corresponde a la fórmula:



(I)

En la que

R es H u OH;

R₁ es H, alquilo C₁-C₄, alcanoilo C₁-C₁₀ o benzoilo;

R₂ es alcanoilo C₁-C₁₀ [o cicloalquilo(C₅-C₆)alcanoilo(C₁-C₅)];

R₃ es H o etinilo.

2. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, que contiene como ingrediente activo un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ y R₂ son grupos alcanoilo C₂-C₇.

3. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, que contiene como ingrediente activo un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ y R₂ son ambos grupos propanoilo o en la que R₁ es H y R₂ es alcanoilo C₅-C₇ y R₃ es H.

4. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 3, en la que el ingrediente activo se selecciona de β-estradiol-3,17-dipropionato o β-estradiol-17-valerato.

5. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el co-solvente se selecciona de etanol, glicerol, propilen-glicol, polietilen-glicol y sus combinaciones.

6. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el propulsor incluye uno o más HFA seleccionados del HFA 134a y HFA 227.

7. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el co-solvente es etanol en una cantidad hasta el 10% p/p.

8. Un procedimiento para la preparación de las formulaciones de las Reivindicaciones 1-7, comprendiendo el procedimiento los pasos:

(a) pesado de la cantidad requerida de ingrediente activo en el bote o vial;

(b) adición del volumen apropiado de etanol y del otro co-solvente, si se requiriese;

(c) engarzado con válvulas y gas;

(d) adición de un propulsor que contiene un hidrofluoroalcano (HFA).

9. Uso de un éster de derivados del 3,17-dihidroxiestratrieno para preparar composiciones farmacéuticas de las Reivindicaciones 1-7 para el tratamiento de síntomas post-menopáusicos y migrañas menstruales.

ES 2 297 183 T3

10. Uso de un éster de acuerdo con la Reivindicación 9 en la que el derivado del 3,17-dihidroxiestratrieno es 17β -estradiol.

5 11. Un inhalador de dosis medida en aerosol que comprende las formulaciones en solución de las Reivindicaciones 1-7.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65