

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 391 563**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 31/46 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.06.2005 PCT/EP2005/006865**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **12.01.2006 WO06002840**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2005 E 05761637 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **08.06.2022 EP 1809243**

(54) Título: **Formulaciones en suspensión de aerosol con TG 227 ea como agente propulsor**

(30) Prioridad:

**02.07.2004 DE 102004032322
17.05.2005 DE 102005023334**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente modificada:
26.10.2022

(73) Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim, DE**

(72) Inventor/es:

**SCHMELZER, CHRISTEL y
FROEMDER, ARNE**

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

DESCRIPCIÓN

Formulaciones en suspensión de aerosol con TG 227 ea como agente propulsor

La invención se refiere a preparados de gas a presión para aerosoles de dosificación en los cuales un medicamento está formulado de forma suspendida en TG 227 ea (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano) como agente propulsor, así como a su uso para la preparación de un medicamento. Preferiblemente., se trata de un aerosol de inhalación.

5 Estado de la técnica

Desde la discusión pública en torno al potencial perjudicial para el ozono de determinados hidrocarburos fluorados se trabaja intensamente en el campo de gases propulsores alternativos para aerosoles de dosificación farmacéuticos. Desde comienzos de los años 90 es conocido que los gases propulsores TG 227 ea o TG 134 a 10 pueden ser empleados como gases propulsores alternativos para aerosoles.

Sorprendentemente, se ha puesto ahora de manifiesto que formulaciones de gases propulsores con partículas de principio activo suspendidas y TG 227 ea o a pueden estabilizarse como agentes propulsores, si el gas propulsor o la mezcla de gases propulsores contiene algo de agua.

Descripción detallada de la invención

15 Para las formulaciones de agentes propulsores conformes a la invención se emplea como gas propulsor TG 227 ea, eventualmente en mezcla con uno o varios otros gases propulsores, preferiblemente elegidos del grupo consistente en propano, butano, pentano, dimetiléter, CHClF₂, CH₂F₂, CF₃CH₃, isobutano, isopentano y neopentano.

Conforme a la invención, se prefieren las suspensiones que como gas propulsor contienen sólo TG 227 ea.

20 Empleados en mezclas con uno o varios otros gases propulsores, elegidos del grupo consistente en propano, butano, pentano, dimetiléter, CHClF₂, CH₂F₂, CF₃CH₃, isobutano, isopentano y neopentano, la proporción de estos otros componentes de gases propulsores se encuentra preferiblemente por debajo del 60%, preferiblemente por debajo del 40%, de manera particularmente preferida, por debajo del 30%.

25 Como principios activos se emplean preferiblemente principios activos que almacenan o unen una o varias moléculas de agua en su estructura de partícula. En este caso, el agua está solamente mezclada físicamente con las partículas de principio activo. Preferiblemente, en el caso de las partículas de principio activo se trata de cristales y en el caso del agua se trata de agua cristalina o de agua unida a un complejo o agua unida químicamente de otra manera, p. ej. hidratos. Esta forma de almacenamiento de agua se denomina en lo que sigue también agua químicamente unida. En estos casos, el agua influye también, por norma general, en la estructura cristalina.

30 Las formulaciones de acuerdo con la invención contienen bromuro de ipratropio monohidrato o bromuro de tiotropio monohidrato.

Para la inhalación entran en consideración medicamentos con los principios activos arriba mencionados, así como sus sales, ésteres. así como la combinación de estos principios activos, sales y ésteres.

35 La proporción de la sustancia medicamentosa suspendida en el preparado acabado oscila entre 0,001 y 5%, preferiblemente de 0,005 a 3%, en particular de 0,01 a 2%. Sustancias tensioactivas se añaden en cantidades de 0,01 a 10%, preferiblemente de 0,05 a 5%, en particular de 0,05 a 3% (% = porcentaje en peso).

En el caso del bromuro de ipratropio monohidrato, las suspensiones conformes a la invención contienen preferiblemente entre 0,001 y 1%, en particular de 0,005 a 0,5% de ipratropio. Conforme a la invención se prefieren particularmente suspensiones que contienen 0,01 a 0,1% de ipratropio.

40 En el caso del bromuro de tiotropio monohidrato, las suspensiones conformes a la invención contienen preferiblemente entre 0,001 y 1%, en particular de 0,0012 a 0,8% de tiotropio. Conforme a la invención se prefieren suspensiones que contienen 0,002 a 0,5%, de manera particularmente preferida 0,008 a 0,4% de tiotropio.

45 Por tiotropio o ipratropio se ha de entender en cada caso el catión de amonio libre. Las suspensiones de gas propulsor conformes a la invención se caracterizan porque contienen tiotropio o ipratropio en forma de los monohidratos cristalinos. De manera correspondiente, la presente invención se refiere a suspensiones que contienen bromuro de tiotropio monohidrato o bromuro de ipratropio monohidrato cristalino. En relación con bromuro de tiotropio monohidrato son de particular interés suspensiones que contienen 0,001 a 0,62%, de manera particularmente preferida 0,002 a 0,5%, de manera muy particularmente preferida 0,002 a 0,06% de bromuro de tiotropio monohidrato cristalino.

50 En el caso de los datos porcentuales mencionados en la presente invención se trata siempre de porcentajes en masa. Si las proporciones en masa para tiotropio se expresan en porcentajes en masa, se pueden obtener los correspondientes valores para el bromuro de tiotropio monohidrato cristalino que pasa a emplearse en el marco de la presente invención por multiplicación con el factor de conversión 1,2495. Lo análogo sirve para el ipratropio.

- Si se emplean gases propulsores anhidros, a éstos se les mezcla, conforme a la invención, una pequeña cantidad de agua. Conforme a la invención, se pueden emplear también gases propulsores con contenido en agua, debiendo presentar éstos, en el caso de su utilización, un determinado contenido en agua. Este agua añadida o presente es distinta en la formulación final de la suspensión del agua que se presenta químicamente unida en uno de los principios activos o en los coadyuvantes. En el marco de la presente invención este agua no químicamente unida se designa también agua libre, para diferenciarla del agua unida de forma molecular o química con el principio activo.
- 5 Se ha demostrado que las partículas suspendidas de principio activo se modifican en el caso de una proporción de agua demasiado escasa. Por otro lado, se ha demostrado que los tamaños de las partículas se modifican asimismo en el caso de un contenido demasiado elevado en agua. El contenido óptimo en agua puede determinarse individualmente para cada sustancia. En este caso, se ha demostrado que la cantidad preferida de agua, en general en el gas propulsor TG 227 ea o en mezclas a base de TG 227 ea con gases propulsores del grupo propano, butano, pentano, dimetiléter, CHClF_2 , CH_2F_2 , CF_3CH_3 , isobutano, isopentano y neopentano, asciende a 10 hasta 1000 ppm, de manera particularmente preferida a 50 hasta 500 ppm y, de manera muy particularmente preferida, la cantidad de agua se encuentra en 100 a 450 ppm.
- 10 15 En el caso de formulaciones con gas propulsor TG 227 ea con contenido en bromuro de ipratropio monohidrato, el contenido en agua de la formulación se encuentra entre 50 y 350 ppm.
- En el caso del bromuro de tiotropio monohidrato, el contenido preferido en agua se encuentra en valores equiparables a los del bromuro de ipratropio monohidrato. El intervalo más fuertemente preferido se encuentra entre 50 y 230 ppm.
- 20 25 Conforme a la invención, a los gases propulsores o a las suspensiones finales de aerosol se añaden estas cantidades de agua si el gas propulsor, la mezcla de gases propulsores o la formulación no contiene, a excepción del agua unida químicamente al principio activo, ningún otro agua (agua libre). Mediante la técnica de procedimiento se puede añadir en este caso por mezcladura ya el agua al gas propulsor, antes de que se prepare la suspensión de medicamentos, o primero se prepara la suspensión de medicamentos con gas propulsor o con la mezcla de gases propulsores anhidros y, a continuación, se mezcla la cantidad correspondiente de agua.
- Los datos de ppm se refieren, como magnitud de referencia, al agente propulsor licuado.
- Eventualmente, en el marco de la presente invención en lugar del término suspensión se utiliza también la expresión formulación en suspensión. Ambas expresiones se han de considerar equivalentes en el marco de la presente invención.
- 30 Los aerosoles en suspensión o las formulaciones en suspensión con contenido en gases propulsores conformes a la invención pueden contener, además, otros componentes tales como agentes tensioactivos (tensioactivos, surfactantes), adyuvantes, antioxidantes o agentes saboreantes.
- 35 40 Los agentes tensioactivos (tensioactivos, surfactantes), eventualmente contenidos en las suspensiones conformes a la invención, se eligen, preferiblemente, del grupo consistente en Polysorbat 20, Polysorbat 80, Myvacet 9-45, Myvacet 9-08, miristato de isopropilo, ácido oleico, propilenglicol, polietilenglicol, Brij, oleato de etilo, trioleato de glicerilo, monolaurato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monoricinoleato de glicerilo, alcohol cetílico, oleato de oleilo, alcohol estarílico, cloruro de cetilpiridinio, polímeros de bloques, aceite natural, etanol e isopropanol. De los coadyuvantes en suspensión precedentemente mencionados, pasan preferiblemente a emplearse Polysorbat 20, Polysorbat 80, Myvacet 9-45, Myvacet 9-08 o miristato de isopropilo. De manera particularmente preferida, pasan a emplearse Myvacet 9-45 o miristato de isopropilo.
- 45 50 En la medida en que en las suspensiones conformes a la invención estén contenidos agentes tensioactivos, éstos se emplean preferiblemente en una proporción de 0,0005 - 1%, de manera particularmente preferida 0,005 - 0,5%.
- Los adyuvantes eventualmente contenidos en las suspensiones conformes a la invención se eligen, preferiblemente, del grupo consistente en alanina, albúmina, ácido ascórbico, aspartamo, betaina, cisteína, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido cítrico. En este caso pasan particularmente a emplearse ácido ascórbico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico o ácido cítrico, de manera particularmente preferida ácido clorhídrico o ácido cítrico.
- 55 En la medida en que en las suspensiones conformes a la invención estén contenidos adyuvantes, estos se emplean, preferiblemente, en una proporción de 0,0001-1,0%, preferiblemente 0,0005-0,1%, de manera particularmente preferida 0,001-0,01%, siendo de particular importancia conforme a la invención una proporción de 0,001-0,005%.
- Los antioxidantes eventualmente contenidos en las suspensiones conformes a la invención se eligen preferiblemente del grupo consistente en ácido ascórbico, ácido cítrico, edetato sódico, ácido edético, tocoferoles, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol y palmitato de ascorbilo, pasando a emplearse preferiblemente tocoferoles, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol o palmitato de ascorbilo.
- 55 Los agentes saboreantes eventualmente contenidos en las suspensiones conformes a la invención se eligen,

preferiblemente, del grupo consistente en menta piperita, sacarina, Dentomint®, aspartam y aceites esenciales (por ejemplo canela, anís, mentol, alcanfor), siendo particularmente preferida, por ejemplo, menta piperita o Dentomint®.

En relación con la aplicación por inhalación, es necesario poner a disposición el principio activo en forma finamente dividida. Para ello, el principio activo se obtiene en forma molida (micronizada) o en forma finamente dividida a través de otros procedimientos técnicos, en principio conocidos en el estado de la técnica (por ejemplo, precipitación, liofilización).

Procedimientos para la micronización de principios activos son conocidos en el estado de la técnica. Preferiblemente, el principio activo presenta, después de la micronización, un tamaño medio de partículas de 0,5 a 10 µm, preferiblemente de 1 a 6 µm, de manera particularmente preferida de 1,5 a 5 µm. Preferiblemente, al menos el 50%, preferiblemente al menos el 60%, de manera particularmente preferida al menos el 70% de las partículas de principio activo presenta un tamaño de partícula que se encuentra dentro de los intervalos de tamaño precedentemente mencionados. De manera particularmente preferida, al menos el 80%, de manera sumamente preferida al menos el 90% de las partículas de principio activo se encuentra con su tamaño de partícula en los intervalos precedentemente mencionados.

Sorprendentemente, se encontró que igualmente se pueden preparar suspensiones, las cuales, junto a los gases propulsores mencionados, contengan únicamente el principio activo o los principios activos y ningún otro aditivo. De manera correspondiente, otro aspecto de la presente invención se dirige a suspensiones, las cuales contengan únicamente el principio activo o los principios activos sin otros aditivos.

Para la preparación de las suspensiones conformes a la invención se puede proceder según procedimientos conocidos por el estado de la técnica. Para ello, los componentes de la formulación se mezclan con el o los gases propulsores (eventualmente a bajas temperaturas) y se envasan en recipientes adecuados.

Las suspensiones con contenido en gases propulsores conformes a la invención, precedentemente mencionadas, pueden aplicarse mediante inhaladores conocidos en el estado de la técnica (pMDIs = pressurized metered dose inhalers - inhaladores de dosis medida presurizados). De manera correspondiente, otro aspecto de la presente invención se refiere a medicamentos en forma de suspensiones como las descritas precedentemente, en unión con uno o varios inhaladores adecuados para la administración de estas suspensiones. Además, la presente invención se refiere a inhaladores, caracterizados porque contienen las suspensiones con contenido en gases propulsores conformes a la invención, precedentemente descritas.

La presente invención se refiere, además, a recipientes (p. ej. cartuchos), que están equipados con una válvula adecuada y acondicionada antes del empleo o del contenido en agua. Los recipientes pueden pasar a emplearse en un inhalador adecuado y pueden contener una de las suspensiones con contenido en gases propulsores conformes a la invención, precedentemente mencionadas. Recipientes adecuados (p. ej. cartuchos) y procedimientos para el llenado de estos cartuchos con las suspensiones con contenido en gases propulsores conformes a la invención son conocidos por el estado de la técnica.

En virtud de la actividad farmacéutica de anticolinérgicos, la presente invención se refiere, además, al uso de las suspensiones conformes a la invención para la preparación de un medicamento aplicable por inhalación o por vía nasal, preferiblemente para la preparación de un medicamento para el tratamiento por inhalación o nasal de enfermedades en las que los anticolinérgicos pueden desplegar una utilidad terapéutica.

De manera particularmente preferida, la presente invención se refiere, además, al uso de las suspensiones conformes a la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento por inhalación de enfermedades de las vías respiratorias, preferiblemente del asma o EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), mucovisidosis, fibrosis quística; además, de enfermedades sistémicas, tales como dolor, migraña, hipertensión sanguínea, trastornos de la erección.

Los siguientes Ejemplos sirven para la ilustración a modo de ejemplo y más amplia de la presente invención, pero sin limitarla a su contenido.

Ejemplos de formulación

1.

	- bromuro de ipratropio monohidrato	0,03% en peso
	- hidrobromuro de fenoterol	0,07% en peso
50	- Myvacet Typ 9-08 (monoglicérido acetilado)	0,4% en peso
	- TG 227ea	99,5% en peso
Total		100% en peso (15,9 g)

2.

5	- bromuro de ipratropio monohidrato	0,03% en peso
	- hidrobromuro de fenoterol	0,07% en peso
	- miristato de isopropilo	0,4% en peso
	- TG 227ea	99,5% en peso
	Total	100% en peso (15,9 g)

3.

10	- bromuro de ipratropio monohidrato	0,03% en peso
	- hidrobromuro de fenoterol	0,07% en peso
	- Tween 20	0,4% en peso
	- TG 227ea	99,5% en peso
	Total	100% en peso (15,9 g)

4.

15	- bromuro de ipratropio monohidrato	0,03% en peso
	- hidrobromuro de fenoterol	0,07% en peso
	- Tween 80	0,4% en peso
	- TG 227ea	99,5% en peso
	Total	100% en peso (15,9 g)

5.

25	- bromuro de ipratropio monohidrato	0,03% en peso
	- hidrobromuro de fenoterol	0,07% en peso
	- miristato de isopropilo	10,00% en peso
	- TG 227ea	89,90% en peso
	Total	100% en peso (15,9 g)

6.

30	- bromuro de ipratropio monohidrato	0,03% en peso
	- hidrobromuro de fenoterol	0,07% en peso
	- miristato de isopropilo	10,00% en peso
	- lecitina de soja	0,004% en peso
	- TG 227ea	89,9% en peso
	Total	100% en peso (15,9 g)

7.

5	- bromuro de ipratropio monohidrato	0,03% en peso
	- sulfato de salbutamol	0,19% en peso
	- Tween 20	0,4% en peso
	- TG 227ea	99,38% en peso
	Total	100% en peso (15,9 g)

8.

10	- bromuro de ipratropio monohidrato	0,03% en peso
	- sulfato de salbutamol	0,19% en peso
	- TG 227ea	99,78% en peso
	Total	100% en peso (15,9 g)

Los ejemplos de formulación 1 a 8 contienen preferiblemente entre 50 y 300 ppm de agua.

REIVINDICACIONES

1. Suspensión en aerosol con contenido en agentes propulsores que contiene partículas de principio activo con agua unida químicamente, al menos 85% en peso de un gas propulsor siendo el gas propulsor TG 227 ea, opcionalmente en mezcla con al menos otro gas propulsor, elegido del grupo consistente en propano, butano, pentano, dimetiléter, CHClF₂, CH₂F₂, CF₃CH₃, isobutano, isopentano y neopentano, caracterizada porque la suspensión en aerosol contiene, junto al agua unida químicamente, al principio activo más agua libre, en donde la suspensión contiene bromuro de ipratropio monohidrato o bromuro de tiotropio monohidrato, y la cantidad de agua oscila entre 50 y 350 ppm en el caso del bromuro de ipratropio monohidratado y entre 50 y 230 ppm en el caso del bromuro de tiotropio monohidratado.
- 5 2. Suspensión en aerosol según la reivindicación 1, caracterizada porque contiene partículas de principio activo cristalinas que unen el agua en forma de agua cristalina, hidrato o complejo.
- 10 3. Suspensión en aerosol según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizada porque la cantidad de principio activo se encuentra entre 0,001 y 5%, preferiblemente de 0,002 a 3%, en particular de 0,002 a 2%.
- 15 4. Suspensión en aerosol según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque en calidad de otros componentes contiene agentes tensioactivos (tensioactivos, surfactantes), adyuvantes, antioxidantes y/o agentes saboreantes.
- 20 5. Suspensión en aerosol según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque en calidad de agentes tensioactivos (tensioactivos, surfactantes) contiene uno o varios compuestos elegidos del grupo consistente en Polysorbat 20, Polysorbat 80, Myvacet 9-45, Myvacet 9-08, miristato de isopropilo, ácido oleico, propilenglicol, polietilenglicol, Brij, oleato de etilo, trioleato de glicerilo, monolaurato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monoesterato de glicerilo, monorricinoleato de glicerilo, alcohol cetílico, oleato de cetilo, alcohol estearílico, cloruro de cetilpiridinio, polímeros de bloques, aceite esencial, etanol e isopropanol.
- 25 6. Suspensión en aerosol según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque en calidad de adyuvantes contiene uno o más compuestos elegidos del grupo consistente en alanina, albúmina, ácido ascórbico, aspartam, betaina, cisteína, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido cítrico.
7. Suspensión en aerosol según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque en calidad de antioxidantes contiene uno o más compuestos elegidos del grupo consistente en ácido ascórbico, ácido cítrico, edetato de sodio, ácido edítico, tocoferoles, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol y palmitato de ascorbilo.
- 30 8. Suspensión en aerosol según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque junto al principio activo, agua y el o los gases propulsores no contiene otros componentes .
9. Uso de una suspensión en aerosol según una de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento, preferiblemente para la preparación de un medicamento para el tratamiento por inhalación o eventualmente nasal de enfermedades en las que los anticolinérgicos pueden desplegar una utilidad terapéutica.
- 35 10. Uso según la reivindicación 9, caracterizado porque en el caso de las enfermedades se trata de enfermedades de las vías respiratorias, preferiblemente de asma, EPOC, mucovisidosis o fibrosis quística.
11. Procedimiento para la preparación de suspensiones en aerosol según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque se emplea gas propulsor o una mezcla de gases propulsores con contenido en agua para preparar la suspensión en aerosol.
- 40 12. Procedimiento para la preparación de suspensiones en aerosol según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque se prepara una suspensión en aerosol con gas propulsor o una mezcla de gases propulsores anhidra y, a continuación, se mezcla agua.