

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 472 268**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.10.2004 E 04769711 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2014 EP 1670432**

54 Título: **Formulaciones de aerosol que comprenden fumarato de formoterol dihidratado, un propelente, etanol y opcionalmente un esteroide, en las que el fumarato de formoterol dihidratado tiene un contenido de agua del 4,8-4,28% en peso**

30 Prioridad:

09.10.2003 GB 0323684

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

30.06.2014

73 Titular/es:

**JAGOTEC AG (100.0%)
Eptingerstrasse 61
4132 Muttenz , CH**

72 Inventor/es:

MUELLER-WALZ, RUDI

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 472 268 T3

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 comprenden fumarato de formoterol dihidratado, un propelente, etanol y opcionalmente un esteroide, en las que el fumarato de formoterol dihidratado tiene un contenido de agua del 4,8-4,28% en peso

La presente invención se refiere a formulaciones de aerosol que comprenden fumarato de formoterol dihidratado en suspensión, formulaciones que pueden dispensarse desde un dispositivo de inhalador de dosis medida con una buena uniformidad de dosis administrada y alta fracción de partículas finas. En particular, la invención se refiere a tales formulaciones que comprenden adicionalmente un esteroide en suspensión. La invención también se refiere a un método para producir tales formulaciones.

Las formulaciones de inhalador de dosis medida (MDI) se conocen bien en la técnica. Consisten normalmente en suspensiones o disoluciones de un sustancia activa en un propelente o mezcla de propelentes, y contienen otros componentes opcionales tales como disolventes y tensioactivos y conservantes. Las formulaciones de MDI se almacenan en envases presurizados adecuados que se equipan con una válvula para permitir que una sustancia activa se dispense a demanda. Al igual que todos los productos terminados, están sujetas a revisión normativa en cuanto a su seguridad y eficacia antes de que puedan comercializarse para su uso en seres humanos. Sin embargo, a diferencia de productos orales o inyectables, que contienen normalmente una sola forma farmacéutica, una formulación de aerosol para su uso en un MDI puede contener dosis múltiples, por ejemplo decenas o incluso centenas de dosis en un solo envase, y cada uno de éstos debe administrarse con una dosis administrada uniforme y uniformidad de tamaño de partícula fiable. Además, las formulaciones de MDI deben poder administrar dosis uniformemente incluso tras periodos de almacenamiento prolongados, por ejemplo de 2 a 3 años, en condiciones rigurosas de temperatura y humedad con el fin de simular todas las maneras de condiciones de uso de los pacientes.

El fumarato de formoterol dihidratado ha demostrado ser un material particularmente recalcitrante de formular. Cuando se formula como partículas suspendidas en formulaciones de aerosol, las partículas son propensas a la aglomeración y a formar sedimentos que no son fácilmente redispersables. Además, las partículas se adhieren a menudo a la superficie interna tanto de recipientes como de válvulas. Como resultado, tales formulaciones presentan a menudo una dosificación irregular.

El documento US 6.054.488 aborda formulaciones que contienen fumarato de formoterol como única sustancia activa en formulaciones de aerosol en suspensión en MDI. Esta referencia describe dificultades en la formulación de formoterol, en particular el problema de deposición de las partículas suspendidas en recipientes y válvulas que conduce a una escasa reproducibilidad de dosis. A menudo, es necesario añadir agentes tensioactivos u otros adyuvantes a tales formulaciones para contrarrestar estos problemas. Sin embargo, debido a que la mayoría de propelentes aceptables son malos disolventes para estos tensioactivos y otros adyuvantes, es necesario usar codisolventes polares para ayudar en su disolución. Se han empleado diversos codisolventes polares, pero el etanol es un codisolvente particularmente útil a este respecto. Sin embargo, tal como se establece en el documento US 6.054.488, formulaciones que contienen un HFA y etanol son sumamente sensibles a la cantidad de etanol empleada. En particular, se conoce que el etanol puede afectar a la densidad de los propelentes, lo que a su vez puede alterar la capacidad del principio activo que debe suspenderse. Esto puede crear complicaciones, si se desean formular sustancias activas adicionales en suspensión, porque un nivel de etanol apropiado para formoterol puede no ser un nivel apropiado para suspender los otros agentes activos.

El documento EP1152753 ('753) da a conocer formulaciones inhalables que contienen una combinación de formoterol y el esteroide fluticasona. Sin embargo, este documento simplemente enseña la conveniencia de una combinación fija de las sustancias activas en todas las maneras de formulaciones inhalables por vía oral o por vía nasal, desde nebulizadores pasando por formulaciones en polvo seco hasta formulaciones de aerosol que contienen los agentes activos en suspensión o en disolución. No se mencionan las dificultades en la formulación de fumarato de formoterol y por consiguiente no hay enseñanza técnica en cuanto a cómo debe formularse este fármaco en combinación con un esteroide en una formulación de MDI como suspensión de aerosol, para producir un producto que pueda administrarse con una dosis administrada uniforme y una alta fracción de partículas finas. El documento '753 establece que el etanol puede emplearse en cantidades de "hasta el 30% en peso". Sin embargo, teniendo en cuenta la enseñanza del documento US 6.054.488, la descripción de este intervalo no proporciona enseñanza técnica de niveles factibles de etanol. De hecho, de los 216 ejemplos proporcionados, sólo un ejemplo se refiere a una formulación de MDI y usa el 2,5% en peso de etanol.

Es llamativo que a pesar de la descripción del documento EP1152753, y a pesar de las ventajas claramente expresadas en la técnica de una combinación fija en forma o bien de polvo seco o bien de aerosol, y a pesar del hecho de que los médicos han prescrito conjuntamente estas sustancias activas durante varios años antes de la fecha de prioridad de este documento, en este momento, el solicitante no es consciente de ninguna formulación de MDI comercial que contenga fumarato de formoterol dihidratado en combinación con propionato de fluticasona.

Sigue existiendo la necesidad de proporcionar medios para estabilizar formulaciones en suspensión que contienen fumarato de formoterol dihidratado, particularmente tales formulaciones que contienen adicionalmente un esteroide en suspensión.

El solicitante ha encontrado ahora medios alternativos para estabilizar formulaciones de aerosol en suspensión que contienen fumarato de formoterol dihidratado, de modo que es posible formular formulaciones de aerosol sumamente estables que contengan esta sustancia activa, incluso en combinación con un esteroide en suspensión, sin la necesidad de ajustar los niveles de etanol fuera de aquéllos eficaces para estabilizar una formulación en suspensión de formoterol como único agente activo. Esto se consigue llevando a cabo una etapa de secado en el fumarato de formoterol dihidratado, presentándolo de este modo en una forma con un contenido de agua particularmente bajo, antes de mezclarlo con otros componentes para formar la formulación.

Por consiguiente, la invención proporciona en un primer aspecto una formulación farmacéutica de aerosol para su uso en un inhalador de dosis medida (MDI) que comprende fumarato de formoterol dihidratado en suspensión, un propelente y etanol, en la que se proporciona el fumarato de formoterol dihidratado como partículas suspendidas que tienen un contenido de agua de aproximadamente el 4,8 al 4,28%, más particularmente del 4,50 al 4,28% en peso.

La presente invención representa una simplificación considerable en la formulación de fumarato de formoterol dihidratado, y permite su combinación en suspensión con varios esteroides. El solicitante ha mostrado que tales formulaciones pueden suministrar las sustancias activas con buena uniformidad de dosis administrada y alta fracción de partículas finas.

La invención proporciona en un segundo aspecto una formulación farmacéutica de aerosol para su uso en un inhalador de dosis medida (MDI) que comprende fumarato de formoterol dihidratado en suspensión y un esteroide en suspensión, un propelente y etanol, en la que se proporciona el fumarato de formoterol dihidratado como partículas suspendidas que tienen un contenido de agua de aproximadamente el 4,8 al 4,28%, más particularmente del 4,50 al 4,28% en peso.

Las formulaciones según la presente invención pueden llenarse en recipientes para formar suspensiones sumamente estables para su uso en dispositivos de MDI. Las formulaciones no presentan sustancialmente ningún crecimiento de partículas o cambio de morfología de las partículas suspendidas. Tampoco existe, o no existe sustancialmente, ningún problema de deposición de las partículas suspendidas sobre la superficie o bien de recipientes o bien de válvulas, y así las formulaciones pueden descargarse desde un dispositivo de MDI adecuado con alta uniformidad de dosis administrada.

Las formulaciones de la presente invención cumplen los requisitos de los compendios en cuanto a uniformidad de dosis administrada tal como se expone, por ejemplo en la Farmacopea de Estados Unidos y la Farmacopea Europea. Por ejemplo, las formulaciones de la presente invención cumplen el requisito expuesto en USP26-NF21 capítulo <601> "Uniformidad de dosis administrada". De hecho, las formulaciones parecen ser tan estables que pueden incluso cumplir los requisitos de uniformidad de dosis administrada relativamente más rigurosos expuestos en el actual borrador de la guía de la FDA, publicada por el CDER en octubre de 1998.

Por consiguiente, la invención proporciona en un tercer aspecto una formulación farmacéutica en suspensión de aerosol para su uso en un inhalador de dosis medida (MDI) que comprende fumarato de formoterol dihidratado en suspensión, y opcionalmente un esteroide en suspensión, un propelente y etanol, en la que se proporciona el fumarato de formoterol dihidratado como partículas suspendidas que tienen un contenido de agua de aproximadamente el 4,8 al 4,28%, más particularmente del 4,50 al 4,28% en peso, y en la que la formulación puede dispensarse desde un MDI para proporcionar una dosis administrada de fumarato de formoterol dihidratado que tiene una varianza no mayor de +/- 25% de la dosis administrada media cuando la formulación se almacena a 25 grados centígrados y el 60% de humedad relativa (hr), más particularmente 40 grados centígrados y el 75% de hr durante hasta 6 meses, por ejemplo 1, 3 y 6 meses.

Aún más, la dosis administrada de las formulaciones contiene una alta fracción de partículas finas, es decir partículas que pueden penetrar en el pulmón profundo, que tienen por ejemplo un diámetro de menos de aproximadamente 5,8, más preferiblemente menos de aproximadamente 4,7 micrómetros.

Por consiguiente, en un cuarto aspecto, la invención proporciona una formulación farmacéutica en suspensión de aerosol para su uso en un inhalador de dosis medida (MDI) que comprende fumarato de formoterol dihidratado en suspensión, y opcionalmente un esteroide en suspensión, un propelente y etanol, en la que el fumarato de formoterol dihidratado tiene un contenido de agua de aproximadamente el 4,8 al 4,28%, más particularmente del 4,50 al 4,28% en peso, y en la que la formulación puede dispensarse desde un MDI para proporcionar una dosis administrada de fumarato de formoterol dihidratado con una fracción de partículas finas de aproximadamente el 30 al 70%.

Cuando un esteroide está presente en una formulación según la invención, el solicitante ha encontrado que la dosis administrada de esteroide también cumple con los requisitos de los compendios y el borrador de la guía de la FDA al que se hizo referencia anteriormente.

Por tanto, la invención proporciona en un quinto aspecto una formulación farmacéutica en suspensión de aerosol para su uso en un inhalador de dosis medida (MDI) que comprende fumarato de formoterol dihidratado en suspensión, y un esteroide en suspensión, un propelente y etanol, en la que se proporciona el fumarato de formoterol dihidratado como partículas que tienen un contenido de agua de aproximadamente el 4,8 al 4,28%, más particularmente del 4,50 al 4,28% en peso, suspendidas en el propelente y etanol, y en la que la formulación puede dispensarse desde un MDI para proporcionar una dosis administrada del esteroide que tiene una varianza no mayor de +/- 25% de la dosis administrada media cuando la formulación se almacena a 25 grados centígrados y el 60% de hr, más particularmente 40 grados centígrados y el 75% de hr durante hasta 6 meses, por ejemplo 1, 3 y 6 meses.

En un sexto aspecto de la invención se proporciona una formulación farmacéutica en suspensión de aerosol para su uso en un inhalador de dosis medida (MDI) que comprende fumarato de formoterol dihidratado en suspensión, y un esteroide en suspensión, un propelente y etanol, en la que el fumarato de formoterol dihidratado tiene un contenido de agua de aproximadamente el 4,8 al 4,28%, más particularmente del 4,5 al 4,28% en peso, en la que la formulación puede dispensarse desde un MDI para proporcionar una dosis administrada de esteroide que contiene una fracción de partículas finas de aproximadamente el 30 al 70%.

Las formulaciones de la presente invención pueden prepararse mediante un procedimiento, lo que forma un séptimo aspecto de la invención, y comprende la etapa de secar el fumarato de formoterol dihidratado hasta un contenido de agua de aproximadamente el 4,8 al 4,28%, más particularmente del 4,50 al 4,28% en peso, antes de mezclar los componentes activos con el propelente y etanol en un envase según las técnicas conocidas en general en la técnica.

La materia prima de fumarato de formoterol dihidratado contiene normalmente una determinada cantidad de agua además del agua de cristalización. Normalmente, la materia prima se usa directamente en formulaciones. Sin embargo, el solicitante encontró que sometiendo la materia prima a una etapa de secado que está diseñada para expulsar toda, o sustancialmente toda, el agua residual pero no el agua de cristalización, pueden conseguirse formulaciones de estabilidad muy alta. El solicitante encontró que secando hasta un contenido de agua de aproximadamente el 4,8 al 4,28%, más particularmente del 4,5 al 4,28%, se permite la preparación de formulaciones en suspensión con buena estabilidad. La etapa de secado se lleva a cabo en condiciones de presión y temperatura para conseguir el contenido de agua deseado en un plazo de tiempo que sea tanto práctico como económico. El experto en la técnica apreciará que el concepto inventivo reside en la comprensión de que el material debe someterse a una etapa de secado, para conseguir el nivel de sequedad preferido establecido anteriormente, y no en los medios o las condiciones mediante los que se consigue el secado. Por consiguiente, de manera compatible con la consideración económica y la necesidad de secar en un periodo de tiempo razonablemente práctico, y de manera compatible con el requisito de la conservación de la integridad del agua de cristalización de la sustancia activa, prácticamente puede emplearse cualquier condición de temperatura y presión.

Sin embargo, preferiblemente el material puede secarse a una temperatura de entre 10 y 70°C. También, preferiblemente el material puede secarse a una presión de 10 a 400 mbar.

El contenido de agua se mide según el método de Karl Fischer. El método de Karl Fischer es una herramienta analítica bien conocida para la medición, específicamente, del contenido de agua de una muestra. Es un método volumétrico que implica la reacción entre el agua contenida en una muestra y un reactivo de Karl Fischer, que es una mezcla de dióxido de azufre, yodo, piridina y metanol. El reactivo preferido es Hydranal Composite 1 ó 5, prefiriéndose el 1. El reactivo reacciona con agua de suspensión y de disolución.

Además, debido a que la muestra se disuelve durante este método, también mide el agua de cristalización de una muestra.

La dosis administrada de una formulación es la cantidad de agente activo para conseguir un efecto terapéutico o un efecto profiláctico que se emite desde un dispositivo de MDI tras el accionamiento. Dependiendo del principio activo que va a emitirse, y de la naturaleza de la válvula, la dosis administrada puede ser la cantidad de material activo emitido tras un solo accionamiento del MDI, o puede ser la cantidad emitida por dos o más accionamientos. No es una medida de la cantidad total de material (agentes activos y excipientes) que se emite tras el accionamiento. Esto a menudo se denomina el peso de la atomización.

Aunque se toma toda precaución para mantener las formulaciones secas, debido a la humedad residual de excipientes y el ingreso de humedad que podría producirse durante las condiciones de almacenamiento y uso, las formulaciones de la presente invención pueden contener cantidades pequeñas de humedad. Preferiblemente las formulaciones de la presente invención contienen niveles de humedad de 50 ppm a 800 ppm, más particularmente

de 100 a 600 ppm.

La dosis administrada puede no sólo variar entre las diferentes formulaciones de un lote; también puede variar dentro de una formulación dada cuando esa formulación contiene una pluralidad, por ejemplo 10 o incluso 100 o más dosis de la sustancia activa. Por consiguiente, normalmente se mide la varianza de la dosis administrada para una formulación en un envase dado tomando mediciones al inicio, a la mitad y al final de la vida útil de esa formulación. De esta manera, se obtiene una medida de la variabilidad en uso en la dosificación. Además, los lotes de formulaciones pueden someterse a prueba para obtener una idea de la variabilidad entre lotes de una formulación tras periodos de almacenamiento determinados. La varianza de formulaciones según la presente invención se discute adicionalmente en los ejemplos. En ambos casos, la varianza debe encontrarse dentro de los límites fijados por las autoridades reguladoras si un producto debe obtener la autorización de comercialización. Tal como se estableció anteriormente en el presente documento, las formulaciones de la presente invención se encuentran dentro de todos los requisitos de los compendios para la varianza de dosis administrada, e incluso pueden cumplir los requisitos más rigurosos a los que se hace referencia en el borrador de la guía de la FDA para la industria publicada en octubre de 1998.

La fracción de agente activo contenida en la dosis administrada total que es de un diámetro aerodinámico suficientemente pequeño para alcanzar el pulmón profundo tras inhalación a menudo se denomina la fracción de partículas finas (o FPF) de la dosis administrada, y la cantidad absoluta de partículas finas emitida a menudo se denomina la dosis de partículas finas (o FPD). Tal como se estableció anteriormente en el presente documento, las formulaciones de la presente invención pueden administrarse con buena uniformidad de dosis administrada y con una alta FPF, tanto en relación con el fumarato de formoterol dihidratado, como con el esteroide.

La dosis administrada y su varianza pueden medirse usando el aparato para muestreo de unidades de dosificación (DUSA). La FPF puede medirse usando un impactador de cascada Andersen (ACI). La metodología de medición y el aparato para la misma se conocen bien en la técnica, y se describen en la Farmacopea de los Estados Unidos capítulo <601>, o en la monografía de inhalantes de la Farmacopea Europea, ambos documentos incorporados por la presente como referencia. La USP establece que el aparato 1 debe usarse para la medición de la FPF. La USP también establece que la uniformidad de dosis administrada debe medirse con el DUSA o su equivalente. Sin embargo, la dosis administrada y la uniformidad de dosis administrada se miden preferiblemente usando el denominado método de embudo. El método de embudo se describe en Drug Delivery to the Lungs, VIII págs. 116 a 119, que se incorpora por la presente como referencia. En resumen, el método de embudo consiste en descargar una formulación desde un MDI a un aparato de embudo, que consiste fundamentalmente en un embudo Büchner convencional. La dosis descargada se captura en el vidrio sinterizado del embudo, y puede retirarse por lavado, y la dosis se determina usando análisis de HPLC. El método de embudo facilita resultados comparables con el aparato de la USP convencional, y se considera generalmente que es un equivalente del DUSA.

El fumarato de formoterol dihidratado es un agonista del receptor adrenérgico B-2 selectivo, de acción prolongada. Se conoce bien en la bibliografía y es la sustancia activa en el producto comercialmente disponible Foradil (marca registrada). El experto en la técnica se informará completamente de sus propiedades y usos, y no es necesario tener una discusión adicional en el presente documento.

Las formulaciones de la presente invención pueden contener desde el 0,001 hasta el 0,1%, más particularmente del 0,003 al 0,05%, todavía más particularmente del 0,005 al 0,02% en peso de fumarato de formoterol dihidratado.

El fumarato de formoterol dihidratado es un material muy potente. La dosis terapéutica o profiláctica típica de este material que va a emitirse desde un dispositivo de MDI dependerá del paciente, y del tipo y la gravedad del estado que va a tratarse. La dosis puede variar desde aproximadamente 3 hasta 15 microgramos, más particularmente de 6 a 12 microgramos, por ejemplo 10 microgramos. En una forma terminada, una formulación se acondicionará y se acompañará de etiquetado. La dosis presentada en el acondicionamiento y/o etiquetado de una forma terminada a menudo se denomina lo declarado en la etiqueta. Con el fin de garantizar calidad y reproducibilidad entre lotes, la dosis media de formulación emitida desde un MDI, no debe variar considerablemente con respecto a lo declarado en la etiqueta. A este respecto, dada la buena estabilidad de la formulación de la presente invención, la dosis administrada media de fumarato de formoterol dihidratado no se encuentra fuera de un intervalo de +/- 15% de lo declarado en la etiqueta.

Los esteroides para su uso en la presente invención incluyen cualquiera de los materiales seleccionados del grupo que consiste en budesonida, ciclesonida, mometasona, fluticasona, beclometasona, flunisolida, loteprednol, triamcinolona, amilorida, rofleponida o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de estos compuestos activos, tales como furoato de mometasona, dipropionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, acetónido de triamcinolona o acetato de flunisolida, cuando son ópticamente activos, estos materiales pueden usarse en la forma de su isómero activo o como mezcla de isómeros.

Un esteroide particularmente preferido para su uso en la presente invención es propionato de fluticasona.

Una dosis administrada terapéutica o profiláctica apropiada para los esteroides dependerá del esteroide seleccionado, del paciente y del tipo y la gravedad del estado que va a tratarse. Puede variar dentro de un intervalo de aproximadamente 10 a 2000, más particularmente de 100 a 1600 microgramos de dosis diaria.

5 Tomando la fluticasona como ejemplo, este material se administra normalmente en 50, 125 y 250 microgramos por inhalación (dos inhalaciones por dosis). La dosis diaria recomendada es de 1000 microgramos por día.

Respecto al esteroide, la dosis administrada media de formulaciones de la presente invención no se encuentra fuera de un intervalo de +/- 15% de lo declarado en la etiqueta del esteroide.

10 En una realización preferida de la presente invención, una formulación tal como se definió anteriormente en el presente documento, contiene adicionalmente una cromona seleccionada del grupo que consiste en una sal farmacéuticamente aceptable de ácido cromoglicínico, por ejemplo nedocromilo y/o cromoglicato disódico. Estos dos materiales son sustancias farmacéuticamente activas, y así su uso en la presente invención se limita a niveles
15 subterapéuticos o subprofilácticos, por ejemplo de desde aproximadamente 5 hasta 250 microgramos por inhalación de un inhalador MDI. Los materiales pueden emplearse para proporcionar la protección de formulaciones contra la humedad. Se notifica el uso de estos materiales para proteger sustancias activas sensibles a la humedad en el documento US 6.475.467.

20 Preferiblemente, las formulaciones de la presente invención contienen desde el 0,001 hasta el 1%, más particularmente del 0,005 al 0,2%, todavía más particularmente del 0,01 al 0,1% en peso de cromona, por ejemplo cromoglicato disódico.

Los propelentes adecuados para su uso en las formulaciones de aerosol según la invención pueden ser cualquiera
25 de los propelentes licuados a presión que pueden usarse habitualmente en aerosoles de dosis medida, por ejemplo fluoroclorocarburos tales como tricloromonofluorometano (F11), diclorodifluorometano (F12), monoclorotrifluorometano (F13), dicloromonofluorometano (F21), monoclorodifluorometano (F22), monocloromonofluorometano (F31), 1,1,2-tricloro-1,2,2-trifluoroetano (F113), 1,2-dicloro-1,1,2,2-tetrafluoroetano (F114), 1-cloro-1,1,2,2,2-pentafluoroetano (F115), 2,2-dicloro-1,1,1-trifluoroetano (F123), 1,2-dicloro-1,1,2-
30 trifluoroetano (F123a), 2-cloro-1,1,1,2-tetrafluoroetano (F124), 2-cloro-1,1,2,2-tetrafluoroetano (F124a), 1,2-dicloro-1,1-difluoroetano (F132b), 1-cloro-1,2,2-trifluoroetano (F133), 2-cloro-1,1,1-trifluoroetano (F133a), 1,1-dicloro-1-fluoroetano (F141b) y 1-cloro-1,1-difluoroetano (F142b), alcanos tales como propano, butano e isobutano, alcanos fluorados tales como octafluoropropano (F218) y en particular hidrofluoroalcanos tales como difluorometano (HFA 32), pentafluoroetano (HFA 125), 1,1,2,2-tetrafluoroetano (HFA 134), 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a), 1,1,2-
35 trifluoroetano (HFA 143), 1,1,1-trifluoroetano (HFA 143a), difluoroetano (HFA 152a), 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227) y similares.

Propelentes preferidos son los hidrofluoroalcanos de fórmula general.

40
$$\text{C}_x\text{H}_y\text{F}_z \quad (\text{I})$$

en la que x es el número 1, 2 ó 3, y y y z son cada uno un número entero ≥ 1 e $y + z = 2x + 2$.

Son particularmente adecuados aquellos hidrofluoroalcanos de fórmula I en la que x es el número 2 ó 3.

45 Formulaciones de aerosol particularmente preferidas son aquellas que contienen HFA 134 o HFA 227 o mezclas de estos dos propelentes. HFA 134a y HFA 227 tienen una presión de vapor de aproximadamente 6 bar y aproximadamente 4,2 bar respectivamente a 20 [grad.] C. Ambos propelentes difieren con respecto a su densidad (aproximadamente 1,2 g/ml para HFA 134a y aproximadamente 1,4 g/ml para HFA 227), lo que es importante en la
50 medida de que es posible mediante elección adecuada del propelente o mezcla de propelentes, que su densidad se corresponda mejor con la densidad de las sustancias suspendidas y por tanto que estas últimas se mantengan mejor en suspensión. Si se desea, puede reducirse adicionalmente la densidad del propelente mediante adición de codisolventes u otros propelentes, tales como etanol, dietil éter, propano, n-butano o isobutano.

55 Las formulaciones de aerosol según la invención pueden contener preferiblemente uno o más hidrofluoroalcanos de fórmula I, particularmente de manera preferible 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) y/o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227), y su proporción en la formulación total puede ser preferiblemente de al menos aproximadamente el 50% en peso y particularmente de manera preferible de al menos aproximadamente el 80% en peso. Por lo general, es ventajoso emplear estos propelentes en una cantidad del 90% en peso o más.

60 El etanol se emplea en la presente invención en forma anhidra. Se prefiere usar etanol en una concentración tan baja como sea posible. En particular, se prefiere usarlo en cantidades de menos del 2,5% en peso a aproximadamente el 1% en peso, por ejemplo del 1 al 1,5% en peso, más particularmente del 1 a aproximadamente el 1,45% en peso.

En una realización particular de la invención, cuando se usa propionato de fluticasona en combinación con fumarato de formoterol dihidratado, se prefiere usar etanol en una cantidad del 1,5% o menos, por ejemplo del 1 al 1,5% en peso.

Las formulaciones de aerosol según la invención pueden no contener ningún, o sustancialmente ningún tensioactivo, es decir contienen menos de aproximadamente el 0,0001% en peso de agentes tensioactivos. Esto es particularmente el caso si se emplea una cromona tal como se describió anteriormente. Sin embargo, si se desea, las formulaciones pueden contener agentes tensioactivos empleados de manera convencional en formulaciones de aerosol, tales como ácido oleico, lecitina, trioleato de sorbitano, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio, monolaurato de polioxietileno (20)-sorbitano, monoestearato de polioxietileno (20)-sorbitano, monooleato de polioxietileno (20)-sorbitano, copolímeros de bloque de polioxipropileno/polioxietileno, copolímeros de bloque de polioxipropileno/polioxietileno/etilendiamina, aceite de ricino etoxilado y similares, en los que la proporción de agentes tensioactivos, si están presentes, puede ser preferiblemente de aproximadamente el 0,0001 al 1% en peso, en particular de aproximadamente el 0,001 al 0,1% en peso, basándose en la formulación total.

Pueden emplearse otros adyuvantes opcionales en las formulaciones según la presente invención. Por ejemplo, si se desea, pueden contener sustancias tampón o estabilizadores tales como ácido cítrico, ácido ascórbico, EDTA sódico, vitamina E, N-acetilcisteína y similares. En general, tales sustancias, si están presentes, se usan en cantidades de no más de aproximadamente el 1% en peso, por ejemplo en una cantidad de desde aproximadamente el 0,0001 hasta el 1% en peso, basándose en la formulación total.

Las formulaciones según la presente invención se preparan mediante un procedimiento que comprende una primera etapa de secar la materia prima de fumarato de formoterol dihidratado hasta un contenido de agua tal como se describió anteriormente. Si va a emplearse una cromona en la formulación, también se somete preferiblemente a una etapa de secado similar. Tras el secado, estos componentes pueden pesarse y mezclarse con un esteroide en un vial de aerosol.

Luego, puede fijarse por presión una válvula en el vial, y puede introducirse a presión una premezcla de propelente y etanol a través de la válvula. Luego, puede colocarse la mezcla entera en un baño ultrasónico para formar una suspensión de fumarato de formoterol dihidratado, y opcionalmente el esteroide.

Los viales pueden llenarse con formulación suficiente para proporcionar una pluralidad de dosificaciones. Normalmente las formulaciones pueden contener de 50 a 150 dosificaciones, más particularmente de 100 a 150 dosificaciones. Las formulaciones se llenan normalmente con un exceso de dosis para evitar una situación en la que un paciente podría, en las condiciones apropiadas de uso, accionar su MDI y encontrar que no hay dosis restantes para administrarse.

Los viales o recipientes usados para contener las formulaciones según la invención pueden ser de construcción de plástico, metal o vidrio. Es una característica de la estabilidad de la suspensión de formoterol de las formulaciones inventivas que no muestran, o no muestran sustancialmente, tendencia a depositarse sobre la superficie de los envases en los que se llenan. Esto da al formulador la libertad de elegir entre cualquiera de las alternativas comercialmente disponibles, lo que puede ser ventajoso desde un punto de vista económico. Es a menudo el caso con formulaciones de aerosol en suspensión, que deben usarse envases especiales con el fin de evitar problemas de estabilidad, por ejemplo, aquéllos recubiertos internamente con materiales de recubrimiento de baja energía superficial especiales, véase por ejemplo el documento US 6.596.260.

Las válvulas usadas con viales pueden ser cualquiera de las válvulas de dosis medida convencionales disponibles en la técnica. Normalmente, pueden emplearse válvulas de dosis medida de 20 a 150 microlitros. A menudo no puede conseguirse la dosis administrada de una o más sustancias activas con un solo accionamiento de un MDI. Se prefiere que, teniendo en cuenta los componentes activos que están contenidos en la formulación y teniendo en cuenta lo declarado en la etiqueta respectivamente, se elige una válvula que pueda medir la dosis con sólo uno o dos accionamientos o inhalaciones.

Las formulaciones de la presente invención se usan como preparaciones médicas de aerosol para el tratamiento de estados patológicos del pulmón, por ejemplo asma, por ejemplo asma leve, inducida por ejercicio, asma bronquial inducida moderada y grave, asma inducida por aire frío, EPOC y sarcoidosis por enfermedad pulmonar intersticial.

En una realización de la presente invención, se proporcionan formulaciones que contienen una pluralidad de dosis de fumarato de formoterol dihidratado, conteniendo cada dosis de 3 a 15 microgramos, y una pluralidad de dosis de fluticasona conteniendo cada dosis de 250 a 1000 microgramos. Dichas formulaciones son adecuadas para el tratamiento de cualquiera de los estados mencionados anteriormente.

Las características preferidas del segundo y subsiguientes aspectos de la invención son las mismas que para al

primer aspecto cambiando lo que se deba cambiar.

A continuación sigue una series de ejemplos que sirven para ilustrar la invención.

5 Ejemplo 1

Se preparó la siguiente formulación (FF indica fumarato de formoterol dihidratado; FP representa propionato de fluticasona; y DSCG representa cromoglicato disódico).

	<u>% en peso</u>
FF	0,009
FP	0,179
Etanol abs.	1,429
HFA 227	98,350
DSCG	0,034

10 Se seca el fumarato de formoterol dihidratado a de 20 a 40°C y a un máximo de 100 mbar de presión de aire reducida.

15 Se seca el DSCG a 80°C y a un máximo de 100 mbar hasta un contenido de agua de menos del 4%.

Se depositan los materiales secos junto con el propionato de fluticasona en una cubeta de llenado y se evacúa la cubeta hasta menos de 100 mbar de presión de aire.

20 Se combinan previamente etanol absoluto (anhidro) y HFA 227 de calidad farmacéutica en otra cubeta. Luego se conecta el envase de combinación a la cubeta de llenado y se alimenta la combinación a la cubeta. Se homogeniza la cubeta llena resultante durante 30 minutos a 300 rpm.

25 Se fija por presión un envase de aluminio simple de 14 mm (Presspart Manufacturing, Blackburn, Inglaterra), alrededor de una válvula de 50 microlitros (Valois Pharm SA, Francia).

Se llena a presión una alícuota de la cubeta de llenado en la lata de aluminio en una cantidad suficiente para una medicación de un mes. Se controla el peso de las latas de aluminio llenas formadas en este modo y se permite que reposen durante un periodo de equilibrio antes de someterlas a prueba.

30 Ejemplo 2

(Medición de la distribución de tamaño de partícula y la fracción de partículas finas)

35 Las formulaciones empleadas son aquéllas formadas según el ejemplo 1 anterior.

Se determina la distribución de tamaño de partícula aerodinámica usando un impactador de cascada Andersen (ACI) equipado con el puerto de inducción universal (tal como se expone en la USP) a 28,3 l/minuto.

40 Se descargan 20 atomizaciones (equivalentes a 10 dosis) de una formulación formada según el ejemplo 1, en el ACI. Se depositan fracciones de la dosis a diferentes fases del ACI, según el tamaño de partícula de la fracción. Se lava cada fracción de la fase y se analiza usando HPLC.

45 El análisis de HPLC mostró que la fracción de partículas finas de la dosis administrada al aparato de ACI es mayor del 50% tanto para el fumarato de formoterol dihidratado como para el propionato de fluticasona.

Ejemplo 3

Se someten a prueba formulaciones del ejemplo 1 para determinar la uniformidad de dosis administrada según el siguiente método.

50 Se almacenan recipientes que contienen formulaciones a 40°C y el 75% de hr durante 6 meses.

Tras el periodo de almacenamiento apropiado, se conectan dispositivos de MDI que contienen formulaciones del ejemplo 1 con el aparato de embudo descrito anteriormente en el presente documento.

55 Se descargan 3 dosis (6 atomizaciones) en el aparato al inicio de la vida útil del envase; se descargan 4 dosis (8 atomizaciones) a la mitad de la vida útil del envase; y se descargan 3 dosis (6 atomizaciones) al final de la vida útil del envase. Se descargan las dosis/atomizaciones intermedias y se desechan. Se recoge la dosis administrada

lavando el vidrio sinterizado, y se analiza la dosis mediante HPLC.

El análisis muestra que tras el periodo de almacenamiento, la varianza de la dosis administrada no excede +/- 25% de la dosis administrada media, +/- 20% de la dosis administrada media.

Ejemplo 4

Se someten a prueba formulaciones del ejemplo 1 para determinar la uniformidad de dosis administrada según el siguiente método.

Se almacenan recipientes que contienen formulaciones a 40°C y el 75% de hr durante 1, 3 y 6 meses.

Tras el periodo de almacenamiento apropiado, se conectan dispositivos de MDI que contienen formulaciones del ejemplo 1 con el aparato de embudo descrito anteriormente en el presente documento.

Para cada envase, se descarga 1 dosis (dos atomizaciones) en el aparato de embudo. Esto se repite para 10 envases. Tras lavar el aparato de embudo y analizar usando HPLC, los resultados muestran que ninguna dosis administrada varía más de +/- 25% de la dosis administrada media, y más particularmente +/- 20% de la dosis administrada media.

REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n farmac3utica de aerosol para su uso en un inhalador de dosis medida (MDI) que comprende fumarato de formoterol dihidratado en suspensi3n, un propelente y etanol, en la que el fumarato de formoterol dihidratado tiene un contenido de agua de aproximadamente el 4,8 al 4,28% en peso.
2. Formulaci3n farmac3utica de aerosol seg3n la reivindicaci3n 1, que comprende fumarato de formoterol dihidratado en suspensi3n, un esteroide en suspensi3n, un propelente y etanol, en la que el fumarato de formoterol dihidratado tiene un contenido de agua de aproximadamente el 4,8 al 4,28% en peso.
3. Formulaci3n farmac3utica en suspensi3n de aerosol seg3n la reivindicaci3n 1 o la reivindicaci3n 2, que comprende fumarato de formoterol dihidratado en suspensi3n, un esteroide en suspensi3n, un propelente y etanol, en la que el fumarato de formoterol dihidratado tiene un contenido de agua de aproximadamente el 4,8 al 4,28% en peso, y en la que la formulaci3n puede dispensarse desde un MDI para proporcionar una dosis administrada de fumarato de formoterol dihidratado que tiene una varianza no mayor de +/- 25% de la dosis administrada media cuando la formulaci3n se almacena a 40°C y el 75% de humedad relativa durante hasta 6 meses.
4. Formulaci3n farmac3utica en suspensi3n de aerosol seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende fumarato de formoterol dihidratado en suspensi3n, un esteroide en suspensi3n, un propelente y etanol, en la que el fumarato de formoterol dihidratado tiene un contenido de agua de aproximadamente el 4,8 al 4,28% en peso, en la que la formulaci3n puede dispensarse desde un MDI para proporcionar una dosis administrada de fumarato de formoterol dihidratado con una fracci3n de part3culas finas del 30 al 70%.
5. Formulaci3n farmac3utica en suspensi3n de aerosol seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende fumarato de formoterol dihidratado en suspensi3n, un esteroide en suspensi3n, un propelente y etanol, en la que el fumarato de formoterol dihidratado tiene un contenido de agua de aproximadamente el 4,8 al 4,28% en peso y se proporciona como part3culas suspendidas en el propelente y disolvente, y en la que la formulaci3n puede dispensarse desde un MDI para proporcionar una dosis administrada del esteroide que tiene una varianza de no m3s de +/- 25% de la dosis administrada media cuando la formulaci3n se almacena a 40°C y el 75% de humedad relativa durante hasta 6 meses.
6. Formulaci3n farmac3utica en suspensi3n de aerosol seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende fumarato de formoterol dihidratado en suspensi3n, un esteroide en suspensi3n, un propelente y etanol, en la que el fumarato de formoterol dihidratado tiene un contenido de agua de aproximadamente el 4,8 al 4,28% en peso, y en la que la formulaci3n puede dispensarse desde un MDI para proporcionar una dosis administrada de esteroide que contiene una fracci3n de part3culas finas del 30% al 70%.
7. Formulaci3n seg3n cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en la que el esteroide se selecciona del grupo que consiste en budesonida, ciclesonida, mometasona, fluticasona, beclometasona, flunisolida, loteprednol, triamcinolona, amilorida, rofleponida y una sal o derivado farmac3uticamente aceptable de estos compuestos activos, seleccionados de furoato de mometasona, propionato de fluticasona, dipropionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, acet3nido de triamcinolona y acetato de flunisolida.
8. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 7, en la que el esteroide es propionato de fluticasona.
9. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 8, en la que el propionato de fluticasona est3 presente en una cantidad del 0,05 al 2% en peso de la formulaci3n.
10. Formulaci3n seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el fumarato de formoterol dihidratado est3 presente en una cantidad del 0,001 al 0,1% en peso de la formulaci3n.
11. Formulaci3n seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que contiene una cromona seleccionada del grupo que consiste en una sal farmac3uticamente aceptable de 3cido cromoglic3nico, nedocromilo y mezclas de los mismos.
12. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 11, en la que la cromona est3 presente en la formulaci3n en una cantidad del 0,001 al 1%.
13. Formulaci3n seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el propelente se selecciona del grupo que consiste en fluoroclorocarburos tales como tricloromonofluorometano (F11), diclorodifluorometano (F12), monoclorotrifluorometano (F13), dicloromonofluorometano (F21),

monoclorodifluorometano (F22), monocloromonofluorometano (F31), 1,1,2-tricloro-1,2,2-trifluoroetano (F113), 1,2-dicloro-1,1,2,2-tetrafluoroetano (F114), 1-cloro- 1,1,2,2,2-pentafluoroetano (F115); 2,2-dicloro-1,1,1-trifluoroetano (F123), 1,2-dicloro-1,1,2-trifluoroetano (F123a), 2-cloro-1,1,1,2-tetrafluoroetano (F124), 2-cloro-1,1,2,2-tetrafluoroetano (F124a), 1,2-dicloro-1,1-difluoroetano (F132b), 1-cloro-1,2,2-trifluoroetano (F133), 2-cloro-1,1,1-trifluoroetano (F133a), 1,1-dicloro-1-fluoroetano (F141b) y 1-cloro-1,1-difluoroetano (F142b), alcanos tales como propano, butano e isobutano, alcanos fluorados tales como octafluoropropano (F218) y en particular hidrofluoroalcanos tales como difluorometano (HFA 32), pentafluoroetano (HFA 125), 1,1,2,2-tetrafluoroetano (HFA 134), 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a), 1,1,2-trifluoroetano (HFA 143), 1,1,1-trifluoroetano (HFA 143a), difluoroetano (HFA 152a) y 1,1,1,2,3,3,3- heptafluoropropano (HFA 227).

14. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 13, en la que el propelente es un hidrofluoroalcano de f3rmula general:



en la que x es el n3mero 1, 2 3, y y z son cada uno un n3mero entero ≥ 1 e $y + z = 2x + 2$.

15. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 13 o la reivindicaci3n 14, en la que el propelente es HFA 134a, HFA 227 o una mezcla de los mismos.

16. Formulaci3n seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el propelente se emplea en una cantidad mayor del 90% en peso.

17. Formulaci3n seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el etanol est3 presente en una cantidad de menos del 2,5% en peso.

18. Formulaci3n seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un tensioactivo seleccionado del grupo que consiste en 3cido oleico, lecitina, trioleato de sorbitano, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio, monolaurato de polioxietileno (20)-sorbitano, monoestearato de polioxietileno (20)-sorbitano, monooleato de polioxietileno (20)-sorbitano, cop3lmeros de bloque de polioxipropileno/polioxietileno, cop3lmeros de bloque de polioxipropileno/polioxietileno/etilendiamina y aceite de ricino etoxilado.

19. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 18, en la que el tensioactivo est3 presente en una cantidad del 0,0001 al 1% en peso.

20. Formulaci3n farmac3utica de aerosol seg3n la reivindicaci3n 1, en la que el contenido de humedad de la formulaci3n est3 en el intervalo de desde 50 ppm hasta 800 ppm.

21. Vial que contiene una formulaci3n seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

22. Vial seg3n la reivindicaci3n 21, en la forma de un envase no recubierto de aluminio.

23. Vial seg3n la reivindicaci3n 21 o la reivindicaci3n 22, adaptado para colocarse en un inhalador de dosis medida, y que puede administrar una dosificaci3n de fumarato de formoterol dihidratado de aproximadamente 3 a 15 microgramos.

24. Vial seg3n una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23, adaptado para colocarse en un inhalador de dosis medida, y que puede administrar una dosificaci3n de un esteroide de aproximadamente 10 a 1000 microgramos por inhalaci3n.

25. Vial seg3n la reivindicaci3n 24, adaptado para colocarse en un inhalador de dosis medida, y que puede administrar una dosificaci3n de propionato de fluticasona de aproximadamente 50 a 500 microgramos por inhalaci3n.

26. Acondicionamiento que comprende un vial seg3n la reivindicaci3n 21 o la reivindicaci3n 22, que contiene una formulaci3n seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y una etiqueta que contiene una declaraci3n de dosificaci3n, en el que la dosis administrada media de las sustancias activas no es m3s de $\pm 15\%$ de la dosificaci3n contenida establecida en la etiqueta.

27. Inhalador de dosis medida que contiene un vial seg3n cualquiera de las reivindicaciones 21 a 25.

28. M3todo para producir una formulaci3n farmac3utica de aerosol o un vial seg3n cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, que comprende la etapa de secar el fumarato de formoterol dihidratado hasta un contenido de agua del 4,8 al 4,28%.