



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 332 290**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/4704 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **06762809 .9**

(96) Fecha de presentación : **25.07.2006**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1915129**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **30.04.2008**

(54) Título: **Formulaciones farmacéuticas que comprenden un agonista de beta₂ de acción prolongada para su administración mediante nebulización.**

(30) Prioridad: **01.08.2005 EP 05016664**

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

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2010

(72) Inventor/es: **Soliani Raschini, Annamaria y**
Bodria, Alessandro

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2010

(74) Agente: **Lazcano Gainza, Jesús**

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 farmacéuticas que comprenden un agonista de β_2 de acción prolongada para su administración mediante nebulización.

La invención se refiere a una formulación farmacéutica sin propelente, líquida en forma de preparación lista para su uso para su administración mediante nebulización que comprende una sal soluble en agua del agonista de β_2 8-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[[2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona como principio activo. El principio activo es químicamente estable en la formulación, y dicha formulación está dotada de una vida útil de almacenamiento adecuada para el uso, el almacenamiento y la distribución comerciales.

Antecedentes de la invención

La obstrucción de las vías respiratorias caracteriza a varias enfermedades respiratorias graves incluyendo asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

En particular, el asma es una enfermedad que está volviéndose cada vez más corriente y es la enfermedad más común de la infancia.

Puesto que el factor más importante en su tratamiento es lograr la relajación de las células del músculo liso bronquial, los compuestos que tiene actividad agonista del receptor adrenérgico β_2 (a continuación en el presente documento agonistas de β_2) son los fármacos de elección para el tratamiento de un estado de este tipo.

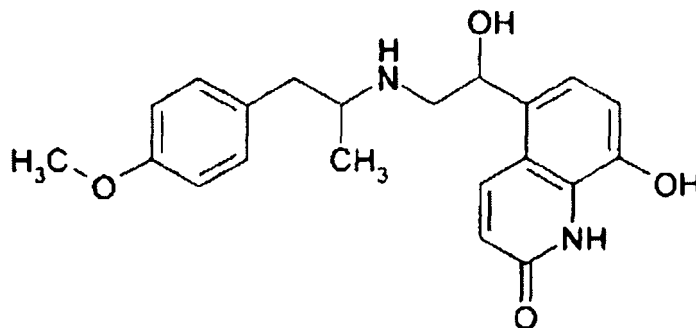
Estos agonistas de β_2 incluyen compuestos que pertenecen a la clase de derivados de fenilalquilamino de primera generación tales como salbutamol, procaterol, fenoterol y terbutalina y de segunda generación (agonistas de β_2 de acción prolongada) tales como formoterol {2-hidroxi-5-(((1R)-1-hidroxi-2-(((1R)-2-(p-metoxifenil)-1-metiletil)amino)etil)formanilida)} y salmeterol, que superan la desventaja de la corta duración de la acción particularmente para pacientes con asma nocturna.

Los agonistas de β_2 se administran actualmente mediante administración pulmonar que se basa en la inhalación de un aerosol a través de la boca y la garganta de modo que la sustancia farmacológica pueda alcanzar los pulmones. Una de las ventajas de la vía inhalatoria con respecto a la sistémica es la posibilidad de administrar el fármaco directamente al sitio de acción, evitando cualquier efecto secundario sistémico, dando como resultado por tanto una respuesta clínica más rápida y un mayor índice terapéutico.

El fármaco puede administrarse como una formulación líquida (acuosa o hidroalcohólica) a través de un nebulizador, como un polvo seco por medio de un inhalador de polvo seco (DPI) o en un propelente de hidrocarburo halogenado que requiere un inhalador presurizado de dosis medida (pMDI) adecuado que libera una dosis medida de medicamento tras cada accionamiento.

Las formulaciones líquidas, en particular formulaciones acuosas, son fáciles de administrar ya que se inhalan durante la respiración normal a través de una boquilla o máscara facial. Por tanto, son particularmente adecuadas para las personas jóvenes y ancianas que son lo más a menudo los pacientes que necesitan tal tratamiento y que experimentan dificultades al usar otros dispositivos.

8-Hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[[2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona de fórmula I



(I)

El compuesto de quinolinona de fórmula I puede estar en forma de una mezcla de cuatro estereoisómeros o en forma de una mezcla de dos estereoisómeros, tal como una mezcla de los estereoisómeros (R)(R) y (R)(S) (significando la expresión estereoisómero (R)(S) que el átomo de carbono asimétrico en la posición -CH(CH₃)- tiene configuración

(R) y el átomo de carbono asimétrico en la posición -CH(OH)- tiene configuración (S)). En una realización preferida, la quinolinona (I) está en forma del enantiómero (R)(R) puro (a continuación en el presente documento indicado con la denominación común internacional (INN) recomendada, carmoterol) que es un agonista de beta₂ de acción prolongada sumamente potente caracterizado también por un rápido comienzo de la acción, dado a conocer por primera vez en el documento EP 147719.

En la técnica anterior, su sal de clorhidrato también se ha denominado TA 2005 o CHF 4226.

Desde un punto de vista químico, el carmoterol es un derivado de 2(1H)-quinolinona/carboestirilo caracterizado por la presencia de un anillo de 8-hidroxi-2(1H)-quinolinona/carboestirilo y una cadena lateral de 1-hidroxi-2-[2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etilo.

Como otros agonistas de beta₂, el carmoterol puede experimentar problemas de estabilidad química en disolución. En particular, el carmoterol experimenta oxidación del grupo hidroxilo presente en la cadena lateral de alquilamino de la molécula. La oxidación, que va seguida de la escisión de la molécula, está catalizada principalmente por oxígeno molecular y/o impurezas de iones de metales pesados tales como iones férricos que están presentes en la disolución.

Por otra parte, su estructura química puede explicar una tasa de degradación diferente y más y diferentes mecanismos de descomposición con respecto a otros derivados de fenilalquilamino.

Además, el carmoterol está dotado de una potencia particularmente alta, por tanto se formula a una concentración muy baja. Se sabe bien que cuanto más diluido esté el principio activo en la disolución, mayores son los problemas de estabilidad química.

Por tanto, sería sumamente ventajoso encontrar condiciones adecuadas para proporcionar formulaciones líquidas sin propelente, en particular acuosas, en las que el carmoterol sería químicamente estable.

Técnica anterior

El documento EP 147719 dio a conocer por primera vez derivados de carboestirilo y sales de los mismos a cuya fórmula general pertenece el carmoterol. Sólo se notificó información genérica sobre las formulaciones.

Los documentos EP 1157689 y WO 2005/084640 tratan de formulaciones en disolución farmacéutica de aerosoles que van a usarse con inhaladores presurizados de dosis medida (MDI) en las que los agonistas de beta₂ que pertenecen a la clase de derivados de fenilalquilamino tales como TA 2005 y formoterol en disolución en un propelente HFA y un codisolvente se estabilizan añadiendo ácido mineral.

Los documentos WO2005/013994 y WO2005/013945 a nombre de Boehringer se refieren a composiciones farmacéuticas que van a administrarse mediante inhalación que comprenden un agonista de beta₂ cuya fórmula corresponde a carmoterol, o un enantiómero del mismo, en combinación con agentes anticolinérgicos y esteroides, respectivamente.

Sólo se proporciona una enseñanza genérica y amplia en lo que se refiere a las formulaciones adecuadas para la inhalación. En lo que se refiere a las formulaciones que pueden inhalarse sin propelente, se proponen muchos tipos de posibles formulaciones que contienen una amplia gama de excipientes.

El pH puede ajustarse usando ácidos o bien orgánicos o bien inorgánicos.

Ácidos inorgánicos preferidos son ácidos clorhídrico y sulfúrico, mientras que el ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido cítrico son los ácidos orgánicos preferidos.

Se prefiere particularmente el uso de ácido clorhídrico.

El documento WO 02/083079 ('079) a nombre de Dey da a conocer formulaciones en forma de una disolución de agentes broncodilatadores tales como agonistas de beta₂ en un fluido farmacológicamente adecuado que contiene agua, que son estables durante el almacenamiento a largo plazo.

Las composiciones pueden contener un tampón. Se proporciona una larga lista de posibles tampones. En una realización, el tampón es tampón ácido cítrico/fosfato, tampón acetato, tampón citrato o tampón fosfato. En otra realización, el tampón es un tampón citrato (ácido cítrico/citrato de sodio).

Las composiciones específicas y la descripción que permite su reproducción sólo se proporcionan para formoterol:

en particular los inventores establecieron que su perfil de pH-cinético depende de la concentración de tampón y, en condiciones bajas y aproximadamente neutras, el aumento de la concentración de tampón desde 5 mM hasta 20 mM aumentaba su constante de velocidad de descomposición de manera significativa. Por otra parte, observaron también que no se observaban diferencias destacables en la constante de velocidad en la región de pH

de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,5 aumentando la concentración de tampón desde 5 mM hasta 20 mM.

TA 2005 se cita sólo de manera genérica entre una larga lista de agentes broncodilatadores.

En Chen *et al* (J Pharm Sci 1987, 76, 703-706), se investigó la cinética de degradación del derivado de carboestirilo, procaterol.

Se evaluó el efecto del pH, la temperatura y los iones férricos sobre la velocidad de reacción.

Se prepararon disoluciones a pH 4,0, 4,5, 5,0 y 5,5 usando un tampón acetato, mientras que se preparó una disolución a pH 6,0 añadiendo acetato de sodio y fosfato de sodio monobásico.

El procaterol en disolución era más estable a pH más ácido y estaba protegido del aire. La velocidad de degradación más baja se obtuvo a pH 4,0.

La presencia de iones férricos aumentaba la tasa de auto-oxidación del procaterol y reducía la duración de su periodo de inducción con la excepción de la disolución a pH 6,0 en la que se usó un tampón mixto de acetato y fosfato. Los autores sugirieron que, siendo el fosfato un buen agente complejante de metal, puede unirse a la cantidad traza de ion férrico, volviéndose de ese modo el metal no disponible para la acción catalítica oxidativa.

En resumen, algunos de los documentos de la técnica anterior ofrecen una descripción genérica y muy limitada, otros proponen diferentes soluciones posibles y alternativas, mientras que pocos de ellos parecen indicar que cada agonista de beta₂ requiere condiciones específicas para que sean estables en una disolución acuosa.

En particular, en lo que se refiere a derivados de 2(1H)-quinolinona/carboestirilo tales como CHF 4226, la técnica anterior proporciona una enseñanza que permite su reproducción sólo para formulaciones que comprenden un propelente HFA.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona una formulación farmacéutica sin propelente, líquida en forma de preparación lista par su uso para su administración mediante nebulización, que comprende:

- i) una sal soluble en agua fisiológicamente aceptable de 8-hidroxil-5-[1-hidroxi-2-[[2-(4-metoxifenil)-1-metilamino]etil]-2(1H)-quinolinona que puede estar en forma de una mezcla de cuatro estereoisómeros o en forma de una mezcla de dos estereoisómeros, tal como una mezcla de los estereoisómeros (R)(R) y (R)(S) (significando la expresión estereoisómero (R)(S) que la configuración en el átomo de carbono asimétrico en la posición -CH(CH₃)- tiene configuración (R) y el átomo de carbono asimétrico en la posición -CH(OH)- tiene configuración (S)). En una realización preferida, la quinolinona (I) está en forma del enantiómero (R)(R) puro (carmoterol) como principio activo;
- ii) un disolvente seleccionado de agua o una disolución acuosa que comprende al menos el 50% v/v de agua y un codisolvente miscible con agua;
- iii) un agente de tamponamiento

en la que el pH de la disolución está comprendido entre 4,0 y 5,0 y el agente de tamponamiento comprende ácido cítrico.

La sal soluble en agua fisiológicamente aceptable de carmoterol está presente de manera ventajosa en una concentración que corresponde a un porcentaje p/v de base libre de carmoterol comprendido entre el 0,0001 y el 0,004%.

La invención también se refiere a un kit que comprende la formulación farmacéutica proporcionada en el presente documento y un nebulizador.

La invención se refiere además al uso de la formulación farmacéutica proporcionada en el presente documento para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades caracterizadas por la obstrucción reversible de las vías respiratorias tales como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Definiciones

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "soluble en agua" se refiere a un soluto que es soluble en agua según la Farmacopea Europea II Ed 5.2 2005, página 565, por ejemplo que necesita 3 ml de disolvente para disolver 100 mg de soluto.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión “químicamente estable” significa que el compuesto en la formulación muestra estabilidad química sustancial a lo largo del tiempo. Preferiblemente, se refiere a una formulación en la que el principio activo es estable según los requisitos de la directriz ICH Q1A referente a “Pruebas de estabilidad de nuevos principios activos (y productos medicinales)” (“*Stability Testing of new Active Substances (and Medicinal Products)*”), por ejemplo cuando el cambio en su ensayo tras 6 meses en condiciones aceleradas (40°C, HR del 75%) es inferior al 5% de su valor inicial [HR = humedad relativa].

Tal como se usa en el presente documento, la expresión “preparación lista para su uso para su administración mediante nebulización” se refiere a una preparación que se administra directamente sin manipulación adicional y que se dispersa en el aire para formar un aerosol por medio de un nebulizador, por ejemplo un instrumento que puede generar gotas de líquido muy finas para su inhalación en los pulmones.

La formulación de la invención puede realizarse en forma liofilizada en dosis unitarias para la reconstitución en una disolución. En esta realización alternativa, una única dosis de una preparación liofilizada puede reconstituirse antes de su uso con un vial de disolvente en una disolución.

Descripción detallada de la invención

Es un objeto de la invención proporcionar una formulación farmacéutica sin propelente líquida, en forma de preparación lista para su uso para su administración mediante nebulización, que comprende 8-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[[2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona como principio activo, en la que el principio activo es químicamente estable y dotándose dicha formulación de una vida útil de almacenamiento adecuada para el uso, el almacenamiento y la distribución comerciales.

El compuesto de quinolinona puede estar en forma de una mezcla de cuatro estereoisómeros o en forma de una mezcla de dos estereoisómeros, tal como una mezcla de los estereoisómeros (R)(R) y (R)(S) (significando la expresión estereoisómero (R)(S) que el átomo de carbono asimétrico en la posición -CH(CH₃)- tiene configuración (R) y el átomo de carbono asimétrico en la posición -CH(OH)- tiene configuración (S)) y más preferiblemente en forma del enantiómero (R)(R) puro (carmoterol).

Se proporciona una formulación farmacéutica sin propelente, líquida en forma de preparación lista para su uso para su administración mediante nebulización, que comprende:

- i) una sal soluble en agua fisiológicamente aceptable de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona (carmoterol) como principio activo;
- ii) un disolvente seleccionado de agua o una disolución acuosa que comprende al menos el 50% v/v de agua y un codisolvente miscible con agua;
- iii) un agente de tamponamiento

en la que el pH de la disolución está comprendido entre 4,0 y 5,0 y el agente de tamponamiento comprende ácido cítrico.

En el caso de una preparación liofilizada, el agente de tamponamiento y uno o más vehículos, diluyentes o agentes de solubilización opcionales pueden añadirse antes de llevar a cabo la liofilización. Se ha encontrado de hecho que en una formulación sin propelente líquida, se dota al carmoterol de una estabilidad adecuada para su uso farmacéutico ajustando el pH a un intervalo muy estrecho, comprendido por ejemplo entre 4,0 y 5,0, con un tipo muy específico de agentes de tamponamiento, por ejemplo los que comprenden ácido cítrico.

Se llevaron a cabo estudios de estabilidad en diferentes condiciones de pH.

Como sal soluble en agua, se utilizó la sal de clorhidrato de carmoterol, denominada CHF 4226.

Se encontró que los productos de degradación principales que se formaban durante el almacenamiento eran los dos compuestos que se derivaban de la oxidación del grupo hidroxilo presente en la cadena lateral de alquilamino del carmoterol, seguido por la escisión de la molécula, por ejemplo 5-formil-8-hidroxi-2(1H)-quinolinona, denominada a continuación en el presente documento CHF 1756, y p-metoxi-anfetamina denominada a continuación en el presente documento PMA.

Se determinaron la cantidad de los productos de degradación principales y las impurezas y los productos de degradación totales de CHF 4226 mediante HPLC.

Las impurezas y los productos de degradación totales comprenden las impurezas de partida presentes en el fármaco, los productos de degradación principales y otros productos de degradación minoritarios que se forman durante el almacenamiento.

ES 2 332 290 T3

En un primer estudio, se investigó el efecto del pH en un intervalo bastante amplio comprendido entre 3,0 y 6,0 ajustado con diferentes tipos de agentes.

Se almacenaron las diferentes formulaciones en condiciones a largo plazo (25°C, HR del 60%) y aceleradas (40°C, HR del 75%) durante tres meses.

Se encontró que CHF 4226 era químicamente más estable en una disolución acuosa ajustada a un pH de 4,5 $\pm$ 0,1 con un tampón citrato, por ejemplo una mezcla de ácido cítrico y citrato de sodio, a una concentración de aproximadamente 19 mM.

En particular, tras tres meses en condiciones aceleradas, el CHF 4226 en dicha formulación dio lugar a una cantidad de impurezas/productos de degradación totales inferior al 1,3% en peso.

En las mismas condiciones, las formulaciones que tenían el mismo pH pero ajustado con diferentes agentes de tamponamiento distintos de citrato, es decir tampones fosfato, acetato o ascorbato, mostraban una cantidad de impurezas/productos de degradación totales superior al 3,5%, el 6% y el 27% en peso, respectivamente.

Por otro lado, al mismo valor de pH de 4,5, las formulaciones cuyo pH se ajustó con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico no eran estables, dando lugar a una cantidad de impurezas/productos de degradación totales superior al 5% tras 1 mes en condiciones aceleradas. Se observó un comportamiento análogo para formulaciones que contenían ácido fosfórico o tampón ácido fosfórico/fosfato que tenían un pH de 3,0 y 6,0, respectivamente.

Entonces se investigó la estabilidad química de CHF 4226 en el intervalo de pH comprendido desde 4,0 hasta 5,5 ajustado con tampones que comprendían ácido cítrico a diferentes concentraciones.

Se almacenaron las diferentes formulaciones en condiciones aceleradas (40°C, HR del 75%) durante al menos cuatro meses.

Se ha encontrado que tampones particulares, y en particular tampones que comprendían ácido cítrico potenciaban la estabilidad química de CHF 4226 en formulaciones sin propelente, líquidas. También se ha encontrado que la estabilidad química de CHF 4226 mejoró en el intervalo de pH entre 4,0 y 5,0, preferiblemente entre 4,0 y 4,5.

Además, se ha encontrado que la estabilidad química de CHF 4226 parece verse afectada por la concentración del tampón.

La cantidad de impurezas/degradación totales parecía de hecho aumentar a lo largo del tiempo de manera más lenta para la formulación ajustada a pH 4,5 con una concentración de tampón citrato de 10 mM en comparación con la formulación ajustada con una concentración de tampón citrato de aproximadamente 17 mM.

Los hallazgos mencionados anteriormente se observaron para la sal de clorhidrato.

Sin embargo, puesto que los productos de degradación principales se producen a través de la oxidación del grupo hidroxilo, puede usarse cualquier sal fisiológicamente aceptable de carmoterol para los fines de la invención, siempre que sea soluble en agua según la Farmacopea Europea II Ed 5.2 2005, página 565.

De manera ventajosa, las sales de carmoterol adecuadas incluyen sales con ácidos inorgánicos, tales como sales de clorhidrato, bromhidrato, fosfato y sulfato y sales con ácidos orgánicos, tales como sales de salicilato, citrato, tartrato y mandelato.

En una realización preferida, la formulación de la invención contiene la sal de clorhidrato de carmoterol denominada CHF 4226.

De manera ventajosa, la concentración de la sal soluble en agua fisiológicamente aceptable de carmoterol corresponde a un porcentaje p/v de base libre de carmoterol comprendido entre el 0,0001 y el 0,004%, preferiblemente entre el 0,0003 y el 0,002%, más preferiblemente entre el 0,0005 y el 0,001%.

En las formulaciones farmacéuticas de la invención, la sal soluble en agua fisiológicamente aceptable de carmoterol se disuelve en agua o en una disolución acuosa que comprende al menos el 50% v/v de agua y un codisolvente, miscible con agua. Dicho codisolvente incluye, pero no se limita a, compuestos polares que contienen uno o más grupos hidroxilo u otros grupos polares. Por ejemplo, incluye alcoholes, tales como etanol, isopropanol y glicoles incluyendo propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicol éter, glicerol y alcoholes de polioxietileno. En una realización de la invención, el codisolvente preferido es propilenglicol.

Preferiblemente, la disolución acuosa incluye al menos el 60% v/v de agua, más preferiblemente al menos el 80% v/v de agua.

En una de las realizaciones preferidas de la invención, la formulación comprende sólo agua como disolvente.

Las formulaciones proporcionadas en el presente documento tendrán un pH comprendido entre 4,0 y 5,0, preferiblemente entre 4,0 y 4,5 y se ajustarán con un agente de tamponamiento que comprende ácido cítrico incluyendo, pero sin limitarse al par ácido cítrico/citrato de sodio (por ejemplo tampón citrato) y el par ácido cítrico/fosfato de disodio. Pueden usarse ácido cítrico y citrato de sodio en forma de hidratos.

La composición de tampón adecuada en cuanto a la razón entre el ácido y la sal, necesaria para lograr el intervalo de pH reivindicado de la invención puede determinarse empíricamente usando métodos bien conocidos para los expertos en la técnica.

Los expertos en la técnica también son conscientes del hecho de que el valor de pH experimental puede variar en $\pm 0,1$ unidades.

La concentración de tampón para su uso en el presente documento puede variar de manera ventajosa de desde 0,1 mM hasta 20 mM, preferiblemente desde 0,5 hasta 18 mM, más preferiblemente entre 1 y 15 mM, incluso más preferiblemente entre 2 y 10 mM. En una realización de la invención, la concentración de tampón preferida está comprendida entre 1 y 10 mM. En otras realizaciones, la concentración de tampón puede estar comprendida entre 5 y 10 mM o entre 1 y 5 mM.

En las formulaciones de la invención pueden añadirse agentes de ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio para proporcionar una osmolaridad que oscila entre 250 y 450 mOsm/l, preferiblemente entre 260 y 400, incluso más preferiblemente entre 280 y 350 mOsm/l.

Las formulaciones farmacéuticas de la invención también podrían contener un principio activo adicional y en particular un corticosteroide o un fármaco antimuscarínico/anticolinérgico suspendido o disuelto en la disolución. Ejemplos de un corticosteroide son: beclometasona dipropionato, fluticasona propionato, mometasona furoato, triamcinolona acetonida, budesonida y su epímero 22R, ciclesonida y rofleponida. Ejemplos de fármacos antimuscarínicos/anticolinérgicos son ipratropio bromuro, oxitropio bromuro, tiotropio bromuro y glicopirrolato bromuro.

Si el principio activo adicional es uno que es químicamente inestable en las condiciones de pH de la presente invención, se formula preferiblemente como una suspensión.

En el caso de esteroides, éstos se usan preferiblemente en forma suspendida, en particular si el disolvente usado es sólo agua.

Sin embargo, si se añade un codisolvente adecuado, el esteroide también puede estar presente en forma de una disolución. Por ejemplo, la budesonida es lo suficientemente soluble si está disuelta en una mezcla de agua y propilenglicol.

En términos generales, el experto en la técnica, basándose en la información disponible referente a la estabilidad así como la solubilidad en agua del principio activo que va a usarse en combinación, seleccionará de manera adecuada aquéllos cuya estabilidad química sea compatible con el pH y el tipo de tampón de la formulación de la invención así como ajustará el porcentaje del codisolvente en la disolución acuosa con el fin de lograr su disolución completa.

La formulación de la invención puede distribuirse en envases adecuados tales como viales de múltiples dosis o, preferiblemente, viales de dosis unitaria para la administración de una única dosificación. Dichos viales de dosis unitaria pueden esterilizarse previamente o, preferiblemente, pueden llenarse de manera aséptica usando la tecnología de "soplado, llenado y sellado". El llenado se lleva a cabo preferiblemente en una atmósfera inerte. Las formulaciones en disolución pueden esterilizarse de manera ventajosa mediante filtración.

Los viales de dosis unitaria son preferiblemente de 2 ml.

Las formulaciones de la invención están destinadas a su administración mediante nebulización usando un aparato adecuado tal como nebulizadores de chorro, nebulizadores ultrasónicos, nebulizadores Soft-Mist tales como RespiMat® u otros.

Por tanto, la invención se refiere también a un kit que comprende la formulación farmacéutica proporcionada en el presente documento cargada en viales para la administración de una única dosificación y un nebulizador.

La invención se refiere además al uso de las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades caracterizadas por la obstrucción reversible de las vías respiratorias tales como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) incluyendo bronquitis crónica y enfisema, bronquiolitis, bronquiectasias y exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como resultado de otro tratamiento farmacológico.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

ES 2 332 290 T3

Ejemplos

Ejemplo 1

5 *Preparación de una formulación líquida sin propelente de CHF 4226 al 0,001% p/v usando un tampón citrato*

A un recipiente de 2 l se le añadieron 3,6 g de ácido cítrico monohidratado, 5,2 g de citrato de sodio dihidratado y 15,4 g de cloruro de sodio. Se añadió agua purificada (1700 ml) al recipiente y se mezcló el contenido con agitación magnética durante 10 minutos a 500 r.p.m.

10 Se añadió CHF 4226 (20 mg) y se agitó adicionalmente la disolución durante 30 minutos a 1000 r.p.m. Se llevó la disolución obtenida al volumen final de 2 l con agua purificada, se filtró a través de un filtro de nailon de 0,2 μ m y se distribuyó en viales de dosis unitaria de 2 ml con purga con nitrógeno.

15 La composición para el vial de dosis unitaria de 2 ml se notifica en la tabla 1.

TABLA 1

Composición de la formulación

Componente	Cantidad (mg)	Concentración (%p/v)
CHF 4226	0,02	0,001
Ácido cítrico monohidratado	3,6	0,18
Citrato de sodio dihidratado	5,2	0,26
Cloruro de sodio	15,4	0,77
Agua purificada	c.s.p. 2 ml	

Se encontró que el pH de la disolución era de 4,48 y la osmolaridad de 283-287 mOsm/kg.

40 Ejemplo 2

Estudios de estabilidad llevados a cabo en la formulación del ejemplo 1

45 Se evaluó la estabilidad de la formulación cargada en los viales de 2 ml tanto en condiciones a largo plazo (25°C, HR del 60%) como aceleradas (40°C, HR del 75%) [HR = humedad relativa]. Se determinó la cantidad de CHF 1756, PMA e impurezas/productos de degradación totales de CHF 4226, expresada como porcentaje en peso, mediante HPLC.

50 Las impurezas y los productos de degradación totales comprenden las impurezas de partida presentes en el fármaco, los productos de degradación principales CHF 1756 y PMA y otros productos de degradación minoritarios que se forman durante el almacenamiento.

55 Se encontró que la formulación de la invención era estable durante al menos 3 meses tanto en condiciones a largo plazo como aceleradas.

Tras tres meses en condiciones a largo plazo se detectó una cantidad del 0,29% en peso de impurezas/productos de degradación totales, mientras que tras tres meses en condiciones aceleradas, la cantidad era inferior al 1,3% en peso.

60 Ejemplo 3

Estabilidad de CHF 4226 en disolución acuosa en el intervalo de pH comprendido desde 4,0 hasta 5,5 ajustado con tampones que comprenden ácido cítrico a diferentes concentraciones

65 Se prepararon diversas formulaciones sin propelente, líquidas que comprendían CHF 4226 al 0,001% p/v según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 excepto que no se añadió cloruro de sodio con el fin de apreciar mejor el efecto de la concentración de tampón sobre la estabilidad química.

ES 2 332 290 T3

Se ajustó el pH en el intervalo comprendido entre 4,0 y 5,5 con tampones que consistían en diferentes porcentajes relativos del par ácido cítrico/citrato de sodio o el par ácido cítrico/fosfato de sodio dibásico. Se distribuyó cada formulación en viales de vidrio de 20 ml.

Se evaluó la estabilidad de las formulaciones en condiciones aceleradas (40°C, HR del 75%) durante al menos cuatro meses.

Se determinaron las impurezas/los productos de degradación de CHF 4226 mediante HPLC usando las condiciones experimentales notificadas en el ejemplo 2.

La composición de las formulaciones en cuanto al pH y tipo/concentración del tampón así como los resultados en cuanto a los productos de degradación expresados como porcentaje en peso se notifican en la tabla 2.

La variación de la cantidad de impurezas/productos de degradación totales tras 1, 2, 3 y 4 meses se notifica en la figura 1.

Los resultados demuestran que las formulaciones que comprenden CHF 4226 muestran una estabilidad química mejorada a un pH comprendido entre 4,0 y 4,5 en comparación con aquéllas a un pH de 5,5. De hecho, tras cuatro meses, en el caso de las formulaciones anteriores, daban lugar a una cantidad de impurezas/productos de degradación totales significativamente inferior al 5% en peso (que oscilaba por ejemplo desde el 1,5 hasta el 3,8% en peso), mientras que las últimas daban lugar a una cantidad superior al 5% en peso.

Los resultados también indican que la estabilidad química de CHF 4226 parece verse afectada por la concentración del tampón.

Tal como puede apreciarse claramente a partir de la figura 1, tras 4 meses de almacenamiento, la cantidad de impurezas/productos de degradación totales aumenta a lo largo del tiempo de manera más lenta para la formulación ajustada a pH 4,5 con una concentración de tampón citrato de 10 mM en comparación con la formulación ajustada con una concentración de tampón citrato de aproximadamente 17 mM.

TABLA 2

Composición de las formulaciones en cuanto al pH y tipo/concentración del tampón y los resultados en cuanto a los productos de degradación expresados como porcentaje en peso

Formulación	pH	Tampón	Conc. de tampón (mM)	PMA (% en peso)	CHF 1756 (% en peso)	Productos de degradación totales (% en peso)
A60110	4,0	Ácido cítrico/citrato de sodio	10	1,04	0,59	1,80
A60112	4,5	Ácido cítrico/fosfato de disodio	10,5	0,85	0,36	1,54

ES 2 332 290 T3

5	A60108	4,5	Ácido cítrico/ citrato de sodio	17,4	1,82	0,91	3,80
10	A60111	5,5	Ácido cítrico/ citrato de sodio	10	3,83	1,22	8,37
15							
20							
25							
30							
35							
40							
45							
50							
55							
60							
65							

REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n farmac3utica sin propelente, l3quida en forma de preparaci3n lista para su uso para su administraci3n mediante nebulizaci3n, que comprende:
 - i) una sal soluble en agua fisiol3gicamente aceptable de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona (carmoterol) como principio activo;
 - ii) un disolvente seleccionado de agua o una disoluci3n acuosa que comprende al menos el 50% v/v de agua y un codisolvente miscible con agua;
 - iii) un agente de tamponamientoen la que el pH de la disoluci3n est3 comprendido entre 4,0 y 5,0 y el agente de tamponamiento comprende 33cido c3trico.
2. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 1, en la que la sal de carmoterol se selecciona del grupo que consiste en sales con 3cidos inorg3nicos, tales como sales de clorhidrato, bromhidrato, fosfato y sulfato y sales con 3cidos org3nicos, tales como sales de salicilato, citrato, tartrato y mandelato.
3. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 2, en la que la sal es la sal de clorhidrato, denominada CHF 4226.
4. Formulaci3n farmac3utica seg3n una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la concentraci3n de la sal de carmoterol soluble en agua corresponde a un porcentaje p/v de base libre de carmoterol comprendido entre el 0,0001 y el 0,004%.
5. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 4, en la que la concentraci3n de la sal est3 comprendida entre el 0,0003 y el 0,002%.
6. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 5, en la que la concentraci3n de la sal est3 comprendida entre el 0,0005 y el 0,001%.
7. Formulaci3n farmac3utica seg3n una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el pH de la disoluci3n est3 comprendido entre 4,0 y 4,5.
8. Formulaci3n farmac3utica seg3n una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el agente de tamponamiento se selecciona del grupo que consiste en el par 3cido c3trico/citrato de sodio (tamp3n citrato) o 3cido c3trico/fosfato de disodio.
9. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 8, en la que el agente de tamponamiento est3 presente en una concentraci3n comprendida entre 0,1 y 20 mM.
10. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 9, en la que la concentraci3n est3 comprendida entre 1 y 15 mM.
11. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 10, en la que la concentraci3n est3 comprendida entre 2 y 10 mM.
12. Formulaci3n farmac3utica seg3n una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el disolvente comprende s3lo agua.
13. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 12, que contiene adem3s un agente de ajuste de la tonicidad con el fin de proporcionar una osmolaridad que oscila entre 250 y 450 mOsm/l.
14. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 13, en la que el agente de ajuste de la tonicidad es cloruro de sodio.
15. Formulaci3n farmac3utica seg3n una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el codisolvente es un compuesto polar que contiene uno o m3s grupos hidroxilo.
16. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 15, en la que el compuesto polar es propilenglicol.
17. Formulaci3n farmac3utica seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adem3s un principio activo adicional suspendido o disuelto en el disolvente.

ES 2 332 290 T3

18. Formulación farmacéutica según la reivindicación 17, en la que el principio activo adicional es un corticosteroide.

5 19. Formulación farmacéutica según la reivindicación 17, en la que el principio activo adicional es un fármaco antimuscarínico/anticolinérgico.

10 20. Uso de la formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad **caracterizada** por la obstrucción reversible de las vías respiratorias.

21. Uso según la reivindicación 20, en el que la enfermedad es asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

15 22. Kit que comprende:

- 20 a) una formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 cargada en viales para la administración de una única dosificación; y
- b) un nebulizador.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

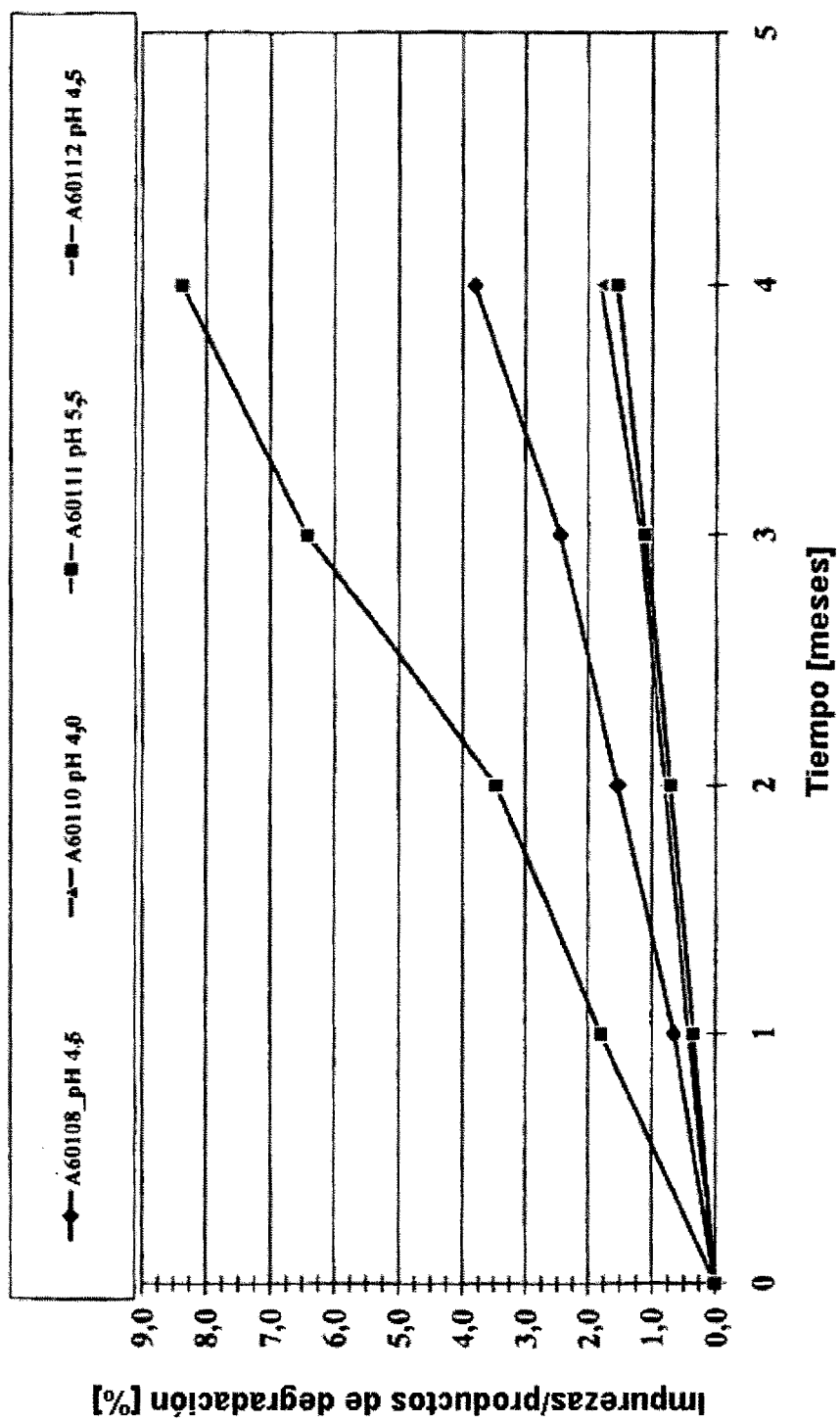


Figura 1