



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 325 664**

51 Int. Cl.:
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05425357 .0**
96 Fecha de presentación : **23.05.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1683518**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.07.2006**

54 Título: **Formulación farmacéutica de formoterol y propilenglicol.**

30 Prioridad: **19.01.2005 IT RM05A0022**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.09.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.09.2009

73 Titular/es: **Italchimici S.p.A.**
Via Pontina, 5 (Km. 29)
00040 Pomezia, IT

72 Inventor/es: **Sonaglia, Achille y**
Annaloro, Raffaele

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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

Formulación farmacéutica de formoterol y propilenglicol.

5 La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica de una solución de propilenglicol que contiene formoterol estable, sin adición de conservantes, para usar en terapia de inhalación. Dicha solución puede fabricarse en forma de una ampolla de vidrio mono-dosis de manera que se permite una administración sencilla y fácil a un paciente mediante nebulizadores eléctricos, que están disponibles habitualmente en el mercado, después de mezclar dicha solución con agua destilada, agua purificada o solución salina.

10 El formoterol es un agonista selectivo de los receptores beta2-adrenérgicos pulmonares. Está dotado con un rápido comienzo de acción, una fuerte actividad de broncodilatación, cuyo efecto dura durante hasta 12 horas desde su administración. La administración por inhalación es la preferida, puesto que permite que la sustancia activa alcance directamente el sitio de acción, lo que permite al usuario reducir las dosificaciones diarias y provoca menos efectos laterales sistémicos comparado con la administración sistémica.

15 El formoterol se usa habitualmente en terapia de asma bronquial en forma de polvo para inhalación de un inhalador de dosis medida (MDI) y es necesario almacenar esta última formulación a bajas temperaturas debido a su alta inestabilidad.

20 Las patentes de Boehringer Ingelheim Pharma (por ejemplo US-6.150.418 otorgada el 21 de noviembre de 2000 y el documento EA3960 publicado el 30 de octubre de 2003) ya se concentraban en estas soluciones y suspensiones (entre aproximadamente 75 mg/ml y aproximadamente 500 mg/ml).

25 Sin embargo, dichas patentes no indicaban cómo conservar el formoterol diluido, es decir, la forma necesaria lista para mezclar con agua y usar.

30 Un objeto de la presente invención es la preparación de una ampolla mono-dosis que contiene formoterol como sustancia activa en una solución estable, que incluso sin conservantes mantendrá una carga biológica insignificante durante un periodo de tiempo comercialmente viable hasta la abertura de la ampolla para administración a los pacientes.

35 Otro objeto de la invención es permitir una preparación que contiene formoterol como una sustancia activa para suministrar muy eficazmente a través de un nebulizador eléctrico directamente al órgano diana, es decir, los pulmones.

40 Por lo tanto, esta invención se refiere a una formulación farmacéutica de una solución de propilenglicol que contiene formoterol para usar en terapia de inhalación de acuerdo con la reivindicación adjunta 1.

Una solución de propilenglicol que contiene formoterol puede prepararse por un método que comprende las siguientes etapas:

- disolver formoterol en un reactor adecuado en una cantidad requerida de propilenglicol por agitación, para obtener una solución de propilenglicol concentrada;
- 45 - diluir la solución de propilenglicol concentrada a un volumen con propilenglicol para obtener la solución final;
- flirtear la solución final;
- 50 - llenar ampollas con la solución final a un volumen deseado.

Una ventaja de la invención es que la solución obtenida permanece inalterada tanto en términos de estabilidad del ingrediente activo como de carga biológica durante un periodo de tiempo que la hace interesante para uso comercial.

55 La solución contenida en una ampolla, normalmente 1 ml, se mezclará con 1-3 ml de agua destilada para inyecciones o agua purificada o solución salina en la cámara de nebulización de un nebulizador electromecánico inmediatamente antes de la administración al paciente.

60 A continuación se explica un método de preparación de una solución de propilenglicol que contiene formoterol de acuerdo con la presente invención.

En un reactor adecuado, dicha cantidad de formoterol, de manera que se obtenga una concentración variable entre el 0,001 y el 0,06 por ciento, por ejemplo del 0,06 por ciento, en una solución final, se disuelve en la cantidad requerida de propilenglicol por agitación para obtener una solución de propilenglicol concentrada.

65 La solución de propilenglicol concentrada se diluye a un volumen para obtener la solución acabada de la concentración requerida.

ES 2 325 664 T3

La solución acabada se filtra a través de un filtro de malla de $0,22\ \mu\text{m}$ de anchura y después se envasa en dosis individuales en ampollas de 1 ml hechas de vidrio neutro de color ámbar o cualquier otro recipiente primario similar adecuado tal como ampollas de polietileno o polipropileno.

- 5 Los estudios de estabilidad realizados con los laboratorios de los inventores de acuerdo con las directrices de la ICH (Conferencia Internacional de Armonización), mostraban que una solución de propilenglicol que contenía fumarato de formoterol típica a una concentración de 60 microgramos por ml, en ampollas hechas de vidrio ámbar permanece inalterada a 5°C durante un periodo de hasta 12 meses. Un vez que las ampollas se llevan a temperatura ambiente, la solución permanecerá estable durante un periodo adicional de 7 meses si se almacena a esta temperatura. Aún, la tolerabilidad de la solución de inhalación parecía buena y la parte respirable estaba en el intervalo del 10-30%.
- 10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica de una solución de propilenglicol que contiene formoterol para usar en terapia de inhalación **caracterizada** por la siguiente composición:

- formoterol, como un principio activo, en una concentración variable entre el 0,001 y el 0,06 por ciento en peso/volumen;
- un disolvente de propilenglicol y agua en la cantidad requerida para conseguir el 100 por cien de una solución acabada.