



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 293**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 31/485** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03743339 .8**  
96 Fecha de presentación : **26.02.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1480616**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.12.2004**

54 Título: **Formulaciones de aerosol de diisobutirilapomorfina.**

30 Prioridad: **01.03.2002 EP 02004786**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**09.05.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**09.05.2011**

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

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

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 358 293 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**Campo de la invención

Esta invención se refiere a formulaciones de soluciones de aerosol según la reivindicación 1.

Antecedentes de la invención

5 Muchos compuestos farmacéuticamente activos usados actualmente en la práctica clínica y que presentan problemas de administración y/o absorción por administración oral, parenteral o transdérmica podrían aprovecharse de la administración pulmonar, a propósito para obtener un efecto sistémico.

10 Los compuestos farmacéuticamente activos se podrían administrar al tracto respiratorio usando inhaladores de dosis medidas a presión (IDMp). Los IDMp usan un propulsor para expeler gotitas que contienen el producto farmacéutico al tracto respiratorio como aerosol.

La formulación puede ser una solución o suspensión. Las formulaciones de soluciones, en comparación con las de suspensiones, no presentan problemas de estabilidad física de las partículas en suspensión y, por tanto, pueden garantizar una uniformidad y reproductibilidad de la dosis más alta.

15 En lo concerniente al propulsor, serían propulsores obligados los hidrofluoroalcanos [(HFA) también conocidos como hidrofluorocarburos HFC)] ya que los clorofluorocarburos (conocidos también como freones o CFC), que durante muchos años han sido los propulsores de aerosol preferidos para uso farmacéutico, han sido prohibidos dado su impacto ambiental.

20 En particular, el 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) y el 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227) han sido reconocidos como los mejores candidatos para propulsores que no son CFC y se han dado a conocer varias formulaciones farmacéuticas de aerosol que usan tales propulsores HFA.

El documento GB 2 326 334 describe una composición para uso en un inhalador de aerosol, que comprende un material activo, un propulsor HFA, un codisolvente y un componente de baja volatilidad para aumentar el diámetro aerodinámico medio en masa (DAMM) de las partículas de aerosol.

25 El documento GB 2 354.007 desvela una formulación que comprende propionato de fluticasona en un propulsor HFA y un componente de baja volatilidad para aumentar el DAMM de las partículas de aerosol al actuar el inhalador.

El documento WO 98 24 420 se refiere a un dispositivo para proporcionar dosis farmacéuticas, que comprende un recipiente lleno con una composición que incluye un agente activo, un propulsor HFA y un vehículo.

30 El documento WO 0 030 608 se refiere a un inhalador de dosis medida a presión que contiene una solución de un ingrediente activo en un propulsor HFA, un codisolvente y opcionalmente un compuesto de baja volatilidad, caracterizado porque parte o la totalidad de las superficies internas de los mencionados inhaladores está constituida por acero inoxidable, aluminio anodizado o está forrada con un revestimiento orgánico inerte.

35 El documento WO 0 149 350 da a conocer un dispositivo para suministrar aerosoles en dosis medidas, que comprenden un ingrediente activo en solución en un propulsor constituido por un HFA seleccionado entre HFA 134a, HFA227 o mezclas de los mismos, un codisolvente tal como etanol y, opcionalmente, un componente de baja volatilidad, dispositivo que comprende un cuerpo plano con un asiento para alojar el bote, una boquilla de inhalación y una cámara de expansión de forma adecuada para formar un flujo en vortex de las partículas de aerosol expelidas por el accionador.

El documento WO 0 162 277 se refiere a una formulación para uso en un inhalador de aerosol de dosis medida, que comprende una sal de amonio cuaternario anticolinérgica en solución en una mezcla constituida por un propulsor hidrofluoroalcano, un codisolvente y un componente de baja volatilidad.

40 El documento WO 0 166 089 se refiere a un modo alternativo de administración de cannabis y sus derivados naturales y sintéticos, que consiste en una formulación para suministro sublingual en forma de aerosol o de atomizado.

Presentación de la invención

45 El objetivo de proporcionar formulaciones de soluciones en un propulsor HFA para suministrar aerosoles de medicamentos es aportar una rápida dosis sistémicamente activa del mencionado medicamento a través del tracto respiratorio.

En lo que sigue, el término medicamento se usa para definir cualquier compuesto farmacéuticamente activo cuya administración pulmonar pudiera ser ventajosa para producir un efecto terapéutico sistémico.

Con el fin de proporcionar niveles en plasma terapéuticamente útiles, se debe alcanzar una concentración terapéutica de medicamento y un suministro de aerosol eficaz.

Un parámetro importante para un suministro de aerosol eficaz para producir un efecto terapéutico sistémico es la distribución de tamaños de partícula en una nube de aerosol. Cuando la formulación está en forma de suspensión, el tamaño de partícula de la nube está dominado por el tamaño de partícula del fármaco en suspensión, definido por el proceso de molienda/micronización.

5 Cuando la formulación está en forma de solución, no hay contribución volumétrica de las partículas de fármaco en suspensión y se generan nubes de gotitas líquidas mucho más finas, definidas en gran parte por la concentración de fármaco en la solución.

10 El tamaño de las partículas proporcionadas por los IDM normalmente se expresa como diámetro aerodinámico medio en masa (DAMM). El tamaño de partícula elegido de los medicamentos de aerosol para el tratamiento de enfermedades broncopulmonares usualmente es de aproximadamente 3  $\mu\text{m}$ . El diámetro preferido de las partículas o gotitas de aerosol está comprendido entre 0,5 y 5  $\mu\text{m}$ .

15 Cuando el medicamento se suministra a los pulmones mediante un inhalador de dosis medida de aerosol para producir un efecto sistémico, las partículas deben ser lo suficientemente pequeñas para ser suministradas a los pulmones y ser absorbidas en la corriente sanguínea después de la inhalación, esto es, de un tamaño comprendido ventajosamente entre aproximadamente 0,5  $\mu\text{m}$  y 2,5  $\mu\text{m}$  (DAMM de aproximadamente 1-2  $\mu\text{m}$ ). Las partículas inferiores a 0,5  $\mu\text{m}$  no son terapéuticamente útiles porque son exhaladas.

20 Las formulaciones de soluciones de aerosol tienen la ventaja de ser homogéneas con el ingrediente activo y con los excipientes que están completamente disueltos en el vehículo propulsor o en mezclas del mismo con codisolventes adecuados tales como etanol. Las formulaciones de soluciones también obvian problemas de estabilidad física asociados con formulaciones de suspensiones, asegurando así una dosificación reproducible.

Además, cuando se requiere un efecto sistémico, como es el caso de la invención, las formulaciones de soluciones de aerosol ofrecen la ventaja de que se generan nubes mucho más finas, definidas en gran medida por la concentración de fármaco en la solución, dando las nubes más finas un depósito más extendido en la periferia del pulmón.

25 Cuando un medicamento es ligeramente soluble en los propulsores HFA tales como HFA 134 a y HFA 227 o en la mezcla de ambos, generalmente es necesario el uso de disolvente, generalmente etanol.

30 Cuando un medicamento es sólo muy ligeramente soluble en el propulsor, son necesarias grandes cantidades de etanol. A su vez, una cantidad grande de etanol aumenta, proporcionalmente a su concentración, el tamaño de las gotitas de aerosol que salen del orificio del accionador. Las gotitas de mayor tamaño se depositan extensamente en el tracto orofaríngeo en detrimento de la fracción de la dosis de fármaco que penetra en las vías respiratorias inferiores (fracción respirable). Es improbable que una fracción escasamente respirable dé los niveles de medicamento en suero necesarios para producir un efecto terapéutico.

35 Además, la mayor cantidad de etanol en la formulación significa también una mayor cantidad de agua residual. Mientras que una cantidad de agua de hasta 10% p/p, preferiblemente comprendida entre 0,5 y 8% p/p y, más preferiblemente, comprendida entre 0,5 y 6% puede ser útil en algunos casos para mejorar la solubilidad del medicamento en el sistema propulsor/codisolvente, en otros casos, la presencia de agua podría intensificar la degradación del medicamento y ser perjudicial para la estabilidad física de la formulación dando origen a un sistema no homogéneo.

40 Sería ventajoso proporcionar una formulación para suministro pulmonar a usar con inhaladores a presión de dosis medida, que fuera química y físicamente estable y capaz de proporcionar, al actuar, una dosis de partículas finas (DPF) adecuada y una fracción fina respirable (FFR) que proporcionara pronto niveles terapéuticos en plasma de un medicamento. La dosis de partículas finas o dosis respirable es la cantidad de partículas activas de un tamaño inferior a 4,7  $\mu\text{m}$ , y la fracción de partículas finas o fracción respirable es la relación entre la dosis respirable y la dosis suministrada al actuar el inhalador. La fracción respirable debe ser como mínimo el 30%, preferiblemente más del 40%, 45 aún más preferiblemente más del 50% de la dosis suministrada.

También sería muy ventajoso proporcionar una formulación cuya dosis suministrada fuera muy reproducible después de repetidas administraciones desde el IDMp.

50 Puesto que una exposición sistémica alta de las partículas de aerosol sería beneficiosa en este caso, sería aún más ventajoso proporcionar una formulación en la que se ajustara la composición del sistema disolvente total para que se pudieran generar partículas de aerosol que luego pudieran penetrar profundamente en los pulmones, minimizando al mismo tiempo la cantidad de partículas muy pequeñas ( $\leq 0,5 \mu\text{m}$ ) que serían exhaladas.

55 La invención proporciona una solución a los mencionados problemas mediante formulaciones de soluciones que comprenden una composición según la reivindicación 1. Las mencionadas soluciones son químicamente estables durante un tiempo adecuado y capaces de proporcionar, al actuar, una fracción respirable dando lugar prontamente a niveles en plasma terapéuticos del medicamento.

El codisolvente preferido es el etanol.

5 La polaridad se puede cuantificar y por tanto comparar en términos de constante dieléctrica, o usando la ecuación de Maxwell relacionando la constante dieléctrica con el cuadrado del índice de refracción; el índice de refracción se puede medir fácilmente u obtener de la bibliografía. Alternativamente, la polaridad de los codisolventes se puede medir usando el valor de Kauri-butanol por estimación de la fuerza del disolvente. El protocolo se describe en las Normas ASTM: Designación 1133-86.

La adición de un codisolvente con una polaridad más alta permite reducir la cantidad de etanol que permite la modulación del tamaño de partícula de las gotitas de aerosol producidas.

10 Preferiblemente, los codisolventes con una polaridad mayor que la del etanol se pueden seleccionar entre alcohol inferior C<sub>1-4</sub>, polioles o polialquilenglicoles.

Entre los polioles preferidos figuran propilenglicol y glicerol, siendo el polietilenglicol el polialquilenglicol preferido.

15 Entre los codisolventes con una polaridad más alta que el etanol se ha de considerar el agua. La cantidad de agua, cuando está presente, es de hasta 10% p/p, preferiblemente está comprendida entre 0,5 y 8% p/p y, más preferiblemente, entre 0,5 y 6%.

Son también útiles pequeñas cantidades de etanol y un codisolvente cuando el medicamento es totalmente soluble en el propulsor.

20 Se ha encontrado efectivamente que, aunque no se necesite disolvente para disolver el medicamento en el propulsor, una pequeña cantidad de etanol (preferiblemente comprendida en torno a 5-8% p/p, más preferiblemente en torno a 5% p/p) que influya sobre las características de depósito, puede facilitar el suministro sistémico, puesto que el etanol coadyuva a la disminución de la cantidad de partículas muy pequeñas (<0,5 µm) que serían exhaladas debido a una corta permanencia en el pulmón. Además, el etanol disminuye el depósito de material descargado en el orificio del accionador del inhalador, mejorando la reproductibilidad de la dosis después de administraciones repetidas por mantener "limpio" el orificio del accionador.

25 Debido a este efecto "limpiador" del etanol, generalmente no es necesario el uso de agentes activantes de superficie o tensioactivos como lubricantes de la válvula.

En ciertos casos, sin embargo, la formulación puede contener opcionalmente pequeñas cantidades de componentes adicionales tales como tensioactivos u otros aditivos que son conservantes, tampones, antioxidantes, apagadores de radicales, edulcorantes y agentes que enmascaran el sabor.

30 El tensioactivo orgánico preferido se selecciona entre alcohol oleílico, trioleato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, monolaurato de polioxi-etilén (20) sorbitán, monolaurato de polioxi-etilén (20) sorbitán, lecitina natural, oleil polioxi-etilén (2) éter, estearil polioxi-etilén (2) éter, lauril polioxi-etilén (4) éter, copolímeros de bloque de oxietileno y oxipropileno, ácido oleico, lecitina sintética, dioleato de dietilenglicol, oleato de tetrahidrofurilo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monorrucinoleato de glicerilo, alcohol cetílico, alcohol estearílico, cloruro de cetilpiridinio, aceite de oliva, monolaurato de glicerilo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón o aceite de semilla de girasol.

35 De acuerdo con otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para cargar un inhalador de aerosoles con una composición de la invención, procedimiento que comprende:

- (a) pesar la cantidad requerida de ingrediente activo en el bote o vial;
- 40 (b) añadir el volumen apropiado de etanol y de un codisolvente adicional, si se requiere;
- (c) engatillar válvulas y gasear;
- (d) añadir un propulsor que contiene un hidrofluoroalcano (HFA).

45 La gran eficiencia en la generación de una nube permite preparar formulaciones que contienen un medicamento con una dosis nominal reducida y un gran porcentaje de depósito de medicamento clínicamente útil en relación a la composición de referencia (fracción de partículas finas, FPF de como mínimo 30%, preferiblemente de más de 40%, aún más preferiblemente de más de 50% de la dosis suministrada) y con un tamaño de partícula definido que selecciona dianas específicas de los pulmones.

50 Los mencionados medicamentos se pueden usar opcionalmente en forma de sus ésteres, isómeros, enantiómeros o racematos y, en el caso de ácidos o bases, como tales o en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Ventajosamente, la concentración del ingrediente activo es de como mínimo 0,01% p/v, preferiblemente de como mínimo 0,05% p/v, más preferiblemente de entre 0,1% p/v y 1,0% p/v, aún más preferiblemente es de como mínimo 1,0% p/v.

5 Es preferible que la formulación sea adecuada para suministrar una cantidad terapéutica del ingrediente activo en una o dos actuaciones. Ventajosamente, la formulación será adecuada para suministrar una dosis terapéutica de como mínimo 25 µg/dosis, preferiblemente entre 50 y 500 µg/dosis. Por "dosis terapéutica" se entiende la cantidad de ingrediente activo suministrada por una simple actuación del inhalador capaz de producir un efecto farmacodinámico.

10 Las formulaciones de la invención podrían cargarse en botes adecuados para suministrar formulaciones farmacéuticas de aerosoles. Ciertos medicamentos son propensos a una intensificada degradación química cuando se almacenen en contacto con el recipiente metálico estándar usualmente hecho de aluminio. En estos casos, las formulaciones se cargarán preferiblemente en botes cuya totalidad o parte de la superficie interior es de aluminio anodizado, acero inoxidable o está forrada con un revestimiento orgánico inerte. Entre los ejemplos de revestimientos preferidos figuran resinas epoxifenólicas, perfluoroalcoxicanos, perfluoroalcoxicenos, perfluoroalcoxicenos tales como politetrafluoroetileno, etileno-propileno fluorado, polietersulfona y un copolímero de etileno-propileno fluorado polietersulfona. Otros revestimientos adecuados pueden ser poliamidas, poliimidas, poliamidaimidas, poli(sulfuro de fenileno) o sus combinaciones.

15 Para mejorar más la estabilidad, se usan botes que tienen el borde reforzado y, preferiblemente, un borde de arco entero o parte de arco.

La formulación es accionada por una válvula medidora capaz de suministrar un volumen entre 25 µl y 100 µl.

20 La elección de la válvula medidora y el tipo de junta se harán de acuerdo con el conocimiento de la persona experta. La junta puede comprender cualquier material elastómero adecuado tal como polietileno de baja densidad, EPDM, cloropreno y elastómero TPE.

Hay en el comercio válvulas adecuadas procedentes de varios fabricantes bien conocidos en la industria de aerosoles, por ejemplo, Valois en Francia, Bepak plc en el Reino Unido y 3M, Neotechnik Ltd., RU.

25 En algunos casos, por razones de estabilidad química del medicamento en solución, se prefiere que las superficies interiores de los componentes metálicos de la válvula en contacto con la formulación estén revestidas con un material inerte.

30 Generalmente, con las formulaciones de aerosol de la invención se pueden usar en general los accionadores de válvula actualmente en uso con un diámetro del orificio de 0,20 a 0,50 mm (y, en particular, 0,22, 0,33, 0,42 y 0,45 mm). Cuando se requieren grandes cantidades de etanol para disolver el medicamento con el fin de obtener nubes de aerosol con una óptima fracción transpirable, se usan ventajosamente accionadores de válvula provistos de orificios con un diámetro comprendido entre 0,10 y 0,20 mm (y, en particular, de 0,12, 0,14, 0,16, 0,18 mm).

Estas clases de orificios se pueden preparar de acuerdo con la solicitud de PE nº. 01 130521.6 en nombre del solicitante.

35 En algunos casos, con el fin de estabilizar el medicamento en solución, sería necesario proporcionar soluciones de aerosol con un pH específico aparente, que el técnico experto puede determinar de acuerdo con el documento WO 01/894080.

El propulsor hidrofluorocarburo se selecciona entre el grupo de HFA 134a, HFA 227 y mezclas de los mismos.

40 El codisolvente puede incluir uno o varios disolventes y, en este caso, su proporción es un factor crítico para una aerosolización eficiente. La selección de las mencionadas proporciones puede hacerla cualquier experto en la técnica sobre la base de las características químicofísicas del medicamento considerado.

Los codisolventes preferidos usualmente son alcoholes tales como etanol, propanol, propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y sus mezclas en una cantidad total de hasta 30% p/p, preferiblemente de hasta 25% p/p, más preferiblemente de hasta 20% p/p.

45 Otra clase de codisolvente útil en algunas clases de formulaciones es el agua.

Ventajosamente, el tamaño de las gotitas es de entre aproximadamente 0,5 µm y 2,5 µm, que corresponde a un DAMM de 1-2 µm.

#### Preparación de IDMp para solución de HFA

50 El montaje de los botes del IDMp se hizo a mano por engatillado y con equipo de llenado. Las formulaciones se prepararon pesando con precisión la cantidad de fármaco requerida en el bote o vial. Luego se añadió el volumen apropiado de etanol y el otro codisolvente si era necesario. Se engatilló la válvula sobre el bote/vial y el vial/bote montado se sonicó durante aproximadamente 10 minutos. Se cargó el propulsor HFA a través de la válvula y el IDMp se

ultrasonico durante otros 10 minutos. En el caso de formulaciones que contenían fármaco y propulsor, sólo se sonicó una vez el IDMp, después de haber añadido el propulsor. Las composiciones finales se calcularon como porcentaje p/v para el ingrediente activo y como porcentaje p/p para los codisolventes.

#### Estudios de solubilidad

5 Todas las investigaciones de la solubilidad se hicieron en viales del IDMp de vidrio revestidos con plástico provistos de válvulas de atomización continua. Una vez hecha la solución de medicamento-HFA, los IDMp se almacenaron en nevera a 4°C ( $\pm 0,1^\circ\text{C}$ ). Los viales del IDMp se sacaron periódicamente y se examinaron visualmente con ayuda de una unidad de luz polarizada en cuanto al crecimiento de cristales.

#### Estudios de impacto en cascada

10 Todos los estudios de impacto se realizaron con formulaciones contenidas en botes de aluminio anodizado con borde cortado provistos de válvula de 50  $\mu\text{l}$  o 100  $\mu\text{l}$ . Los estudios se realizaron usando un aparato Andersen Cascade Impactor (ACI) provisto de una entrada con cuello de metal USP XXII.

15 El ACI se hizo funcionar a un caudal de  $28,3 \pm 2$  l/min. Las formulaciones de solución de HFA se descargaron en el ACI a través de accionadores que tenían un orificio de un diámetro de 0,14 a 0,45 mm. El depósito de fármaco sobre cada placa del ACI se determinó por cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC).

Los valores del DAMM y la correspondiente desviación estándar se calcularon de gráficos del porcentaje acumulativo de los tamaños excesivamente pequeños del fármaco recogido en cada placa del ACI (escala probit) frente al diámetro de corte superior para cada respectiva placa ACI (escala log dec.).

20 Se determinaron los parámetros siguientes: dosis medida, que es la suma de la dosis suministrada a través del aparato de Andersen más el residuo de ingrediente activo depositado sobre el accionador del dispositivo; la cantidad acumulativa de las partículas activas depositada sobre varias etapas en el ACI; la cantidad sobre el accionador; la cantidad en el adaptador y en el cuello (adp/cuello); la dosis de partículas finas o dosis respirable (FPD), que es la cantidad de partículas depositadas sobre las etapas 3 para filtrar el ACI y corresponde a la cantidad de partículas de un tamaño inferior a 4,7  $\mu\text{m}$ ; la fracción de partículas finas o fracción respirable, que es la relación entre la dosis respirable y la dosis suministrada desde el accionador.

Los ejemplos de formulaciones de acuerdo con la invención comprenden:

30 - ésteres de apomorfina en un propulsor HFA seleccionado entre HFA 134a, HFA 227 y sus mezclas y un codisolvente seleccionado entre un alcohol, un poliol y sus mezclas. En una realización particular, la formulación comprende hasta 1% p/v de diisobutirilapomorfina, hasta 5% p/p de etanol, de 0 a 0,1% p/p de glicerol y HFA 134a.

#### Ejemplo 1

#### Estudios de solubilidad de diisobutirilapomorfina, características de suministro del aerosol y estabilidad de sus correspondientes formulaciones para IDMp

35 La solubilidad de diisobutirilapomorfina se investigó produciendo formulaciones para IDMp a diversos porcentajes de etanol en HFA 134a o en HFA 127.

Los resultados revelaron que las formulaciones que contenían hasta 1% p/v de diisobutirilapomorfina son solubles en HFA 134a o HFA 127.

#### Estudios sobre las características de suministro del aerosol

40 Se prepararon formulaciones de soluciones al 0,5% y 1% p/v (250  $\mu\text{g}$  o 500  $\mu\text{g}/50$   $\mu\text{l}$ , respectivamente) de diisobutirilapomorfina en HFA 134a que contenían 5% p/p de etanol y 0,1% p/p de glicerol. Los botes estaban provistos de accionadores con un diámetro del orificio de 0,22 mm.

Con cada formulación se hicieron dos determinaciones de depósito en ACI. En el ACI se descargaron 20 disparos.

45 Las formulaciones de diisobutirilapomorfina preparadas de acuerdo con la invención presentaban un DAMM de aproximadamente 2,0  $\mu\text{m}$ , una fracción de partículas finas (FPF) de como mínimo 70-75%, mientras que la cantidad de partículas activas de los tamaños incluidos en el intervalo de 0,43 a 3,3  $\mu\text{m}$  era de como mínimo 60%.

#### Estudio de estabilidad

Se inició un estudio de estabilidad en una formulación preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 almacenando a 25°C verticalmente hacia arriba e invertidos botes de aluminio revestidos.

La recuperación de diisobutirilapomorfinina se determinó por HPLC.

A lo largo de una evaluación durante 6 meses, la recuperación del ingrediente activo fue excelente y se presentó una degradación mínima. No había diferencia significativa entre los botes puestos verticalmente hacia arriba y los invertidos.

5 Ejemplo 2 (Ejemplo de referencia)

Estudios de solubilidad de acetato de leuprolida, características de suministro de aerosol y estabilidad de sus correspondientes formulaciones para IDMp

La solubilidad del acetato de leuprolida se investigó produciendo formulaciones para IDMp a diversos porcentajes de etanol en HFA 134a o en HFA 127.

10 Los resultados revelaron que las formulaciones que contenían hasta 0,26% p/v de acetato de leuprolida son solubles en sistemas de etanol, agua, HFA 134a.

Cuando se añadió agua se obtuvo un aumento significativo de la solubilidad del acetato de leuprolida en los sistemas de etanol/HFA 134a.

Estudio de las características de suministro de aerosol

15 Se preparó una formulación de solución al 0,04% p/v (40 µg/100 µl) de acetato de leuprolida en HFA 134a que contenía 15% p/p de etanol y 2% p/p de agua. Los botes estaban provistos de accionadores con un diámetro del orificio de 0,14 mm.

Con la formulación se hicieron dos determinaciones de depósito en ACI. En el ACI se descargaron 20 disparos.

20 La formulación de acetato de leuprolida preparada de acuerdo con la invención presentaba un DAMM de aproximadamente 1,0 µm, una fracción de partículas finas (FPF) de como mínimo 72%, mientras que la cantidad de partículas activas de los tamaños incluidos en el intervalo de 0,43 a 3,3 µm era de como mínimo 61%.

Se preparó otra formulación de un solución de HFA 134a que contenía 0,08% p/v (80 µm/100 µl) de acetato de leuprolida, 18% p/p de etanol y 3% p/p de agua. Los botes estaban provistos de accionadores con un diámetro del orificio de 0,14 mm.

25 Con la formulación se hicieron dos determinaciones de depósito en ACI. En el ACI se descargaron 20 disparos.

La formulación de acetato de leuprolida preparada de acuerdo con la invención presentaba un DAMM de aproximadamente 1,3 µm, una fracción de partículas finas (FPF) de como mínimo 59%, mientras que la cantidad de partículas activas de los tamaños incluidos en el intervalo de 0,43 a 3,3 µm era de como mínimo 52%.

Estudios de estabilidad

30 Se iniciaron los estudios de estabilidad en soluciones de 100 µg de leuprolida/50 µl de HFA 134a para IDMp que contenían 30% p/p de etanol y 5% p/o de agua almacenando a 25°C verticalmente hacia arriba e invertidos botes de aluminio revestidos.

El contenido de acetato de leuprolida se determinó por HPLC.

Se observó una estabilidad excelente a lo largo del estudio de 6 meses.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un inhalador de aerosol lleno de una formulación farmacéutica para administración de aerosol de diisobutirilapomorfina, estando la diisobutirilapomorfina disuelta en una solución de un propulsor hidrofluoroalcano, que incluye la diisobutirilapomorfina, uno o varios hidrofluoroalcanos seleccionados entre HFA 134a y HFA 227, etanol en una cantidad de hasta 5% p/p y glicerol en una cantidad de 0 a 0,1% p/p.
2. Un inhalador de aerosol de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la fracción de partículas finas del medicamento suministrado al accionar el inhalador es de como mínimo 70-75% de la dosis suministrada.
3. Un inhalador de aerosol de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el diámetro aerodinámico medio en masa es de 2,0  $\mu\text{m}$ .
- 10 4. Un inhalador de aerosol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el tamaño de partícula es de como mínimo 60% de partículas de 0,43 a 3,3  $\mu\text{m}$ .
5. Un inhalador de aerosol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el accionador tiene un diámetro del orificio de 0,22 mm.