

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 790**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/12** (2006.01)

**A61K 31/4704** (2006.01)

**A61K 31/56** (2006.01)

**A61K 31/57** (2006.01)

**A61K 31/46** (2006.01)

**A61M 15/00** (2006.01)

**B65D 83/14** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **10166800 .2**

96 Fecha de presentación: **18.05.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **2223682**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.09.2010**

54 Título: **Formulaciones de solución farmacéutica estable para inhaladores de dosis medidas presurizados**

30 Prioridad:  
**22.05.2000 WO PCT/EP00/04635**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**18.05.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**18.05.2012**

73 Titular/es:  
**CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.  
VIA PALERMO, 26/A  
43100 PARMA, IT**

72 Inventor/es:  
**Lewis, David;  
Ganderton, David;  
Meakin, Brian;  
Brambilla, Gaetano y  
Ferraris, Alessandra**

74 Agente/Representante:  
**Lehmann Novo, Isabel**

ES 2 380 790 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 solución farmacéutica estable para inhaladores de dosis medidas presurizados

5 La invención se refiere a una solución farmacéutica estable a utilizar con inhaladores de dosis medidas (MDIs) presurizados, adecuados para administración de aerosoles. En particular, la invención se refiere a una solución a utilizar con inhaladores de dosis medidas (MDIs) presurizados, adecuados para administración de aerosoles que contienen agonistas  $\beta_2$  y que son estables a la temperatura ambiente durante una vida útil farmacéuticamente aceptable.

Los inhaladores de dosis medidas presurizados son dispositivos bien conocidos para administrar productos farmacéuticos a las vías respiratorias por inhalación.

10 Fármacos suministrados comúnmente por inhalación incluyen broncodilatadores tales como agonistas  $\beta_2$  y anticolinérgicos; corticosteroides, anti-leucotrienos, antialérgicos y otros materiales que pueden ser administrados eficazmente por inhalación, aumentando con ello el índice terapéutico y reduciendo los efectos secundarios del material activo.

15 El MDI utiliza un propelente para expeler gotitas que contienen el producto farmacéutico a las vías respiratorias como un aerosol. Las formulaciones para administración de aerosoles por MDIs pueden ser soluciones o suspensiones. Las formulaciones de solución ofrecen la ventaja de ser homogéneas con el ingrediente activo y los excipientes disueltos completamente en el vehículo propelente o su mezcla con co-disolventes adecuados tales como etanol. Las formulaciones de solución obvian también los problemas de estabilidad física asociados con las formulaciones de suspensión, asegurando con ello una administración uniforme y más consistente de la dosis.

20 Durante muchos años, los propelentes preferidos utilizados en aerosoles para uso farmacéutico han sido un grupo de clorofluorocarbonos que se conocen comúnmente como Freones o CFCs, tales como  $\text{CCl}_3\text{F}$  (Freón 11 o CFC-11),  $\text{CCl}_2\text{F}_2$  (Freón 12 o CFC-12), y  $\text{CClF}_2\text{-CClF}_2$  (Freón 114 o CFC-114).

Recientemente, los propelentes de clorofluorocarbonos (CFC) tales como Freón 11 y Freón 12 han sido implicados en la destrucción de la capa de ozono, y su producción está siendo suprimida progresivamente.

25 Los hidrofluoroalcanos [(HFAs), conocidos también como hidro-fluoro-carbonos (HFCs)] no contienen cantidad alguna de cloro, y están considerados como menos destructivos para el ozono, habiéndose propuesto éstos como sustitutos para los CFCs.

30 Los HFAs y en particular 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227) han sido reconocidos como los candidatos óptimos para propelentes exentos de CFC, y se han descrito numerosas formulaciones medicinales de aerosoles que utilizan tales sistemas propelentes de HFA.

Debido a la mayor polaridad de los propelentes de HFA, en particular del HFA 134a (constante dieléctrica  $D \geq 9,5$ ), con respecto a los vehículos de CFC ( $D \leq 2,3$ ), las formulaciones de solución de HFA pueden experimentar en mayor grado problemas de estabilidad química con respecto a las formulaciones de CFC correspondientes.

35 La preparación de formulaciones de solución de HFA estables es aún más crítica cuando se trata de agonistas  $\beta_2$  broncodilatadores pertenecientes a la clase de los derivados de fenilalquilamino; dichos fármacos, como formoterol, 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]-etil]-2(1H)-quinolinona (a la que se hace referencia en lo sucesivo como TA 2005), y salbutamol (albuterol) y otros, pueden adolecer de problemas inherentes de estabilidad química debido a su sensibilidad a las condiciones oxidantes; además, teniendo en cuenta la presencia de algunos grupos funcionales tales como formamida, una mayor polaridad del vehículo puede acelerar la velocidad de reacciones de solvólisis.

40 Por lo que respecta al formoterol, la formulación de solución de CFC comercializada actualmente (Foradil®) exhibe una vida útil limitada, a saber, 12 meses a la temperatura del frigorífico,  $4 \pm 2^\circ\text{C}$ , y sólo 3 meses a la temperatura ambiente.

45 Por lo que concierne al salbutamol, no existe actualmente en el mercado formulación alguna como solución de HFA para administración de aerosoles.

En el caso de TA 2005, actualmente no está disponible formulación alguna para administración de aerosol.

Considerando los problemas reseñados, sería sumamente ventajoso proporcionar una formulación en forma de una solución de HFA a administrar por MDIs encaminada a proporcionar dosis farmacéuticas de agonistas  $\beta_2$  caracterizadas por una vida útil adecuada.

## Objeto de la invención

Es un objeto de la invención proporcionar una formulación en forma de solución de HFA para ser administrada por MDIs para proporcionar dosis farmacéuticas de agonistas  $\beta_2$  a las vías respiratorias inferiores de pacientes que sufren enfermedades pulmonares tales como asma, caracterizada por una vida útil adecuada. En particular, es un objeto de la invención proporcionar una formulación en forma de solución de HFA a administrar por MDIs para proporcionar dosis farmacéuticas de formoterol con una vida útil mayor que la de la formulación que se encuentra actualmente en el mercado.

De acuerdo con la invención, se proporciona una composición farmacéutica según la reivindicación 1.

La composición de la invención debe estar contenida en un MDI presurizado que tiene parte o la totalidad de sus superficies metálicas internas hechas de acero inoxidable, aluminio anodizado o revestidas interiormente con recubrimiento orgánico inerte.

De hecho, se ha encontrado que, en el caso de ciertos ingredientes activos tales como agonistas  $\beta_2$ , su estabilidad química en formulaciones de solución de HFA podría mejorarse espectacularmente por una selección apropiada y combinada del tipo de los botes así como del intervalo de pH aparente. Se utiliza el calificativo 'aparente' dado que el pH es característico realmente de líquidos acuosos en los cuales el componente dominante es el agua (Fracción Molar > 0,95). En disolventes relativamente apróticos tales como los vehículos de HFA-etanol utilizados en estos estudios, los protones no están hidratados; sus coeficientes de actividad difieren significativamente de aquellos en solución acuosa. Aunque es aplicable la ecuación de Nernst con respecto a la EMF, y el sistema de electrodos de vidrio del pH-metro generará una salida en milivoltios variable de acuerdo con la concentración de protones y la polaridad del vehículo, la lectura del "medidor de pH" no es un valor de pH verdadero. La lectura del medidor representa un pH o función de acidez aparente (pH').

Cuando se valoró fumarato de formoterol con un ácido fuerte en un sistema de vehículo modelo disponible comercialmente (HFA 43-10MEE, Vertrel XF, DuPont), de acuerdo con un método desarrollado por la solicitante, el perfil de pH' exhibe un valor débilmente negativo hasta aproximadamente pH' = 5,5; después de ello, la función de acidez disminuye de manera brusca. Sorprendentemente, las formulaciones de HFA correspondientes resultaban mucho más estables por debajo de pH' 5,5. Por lo que concierne a TA 2005, el perfil de pH' exhibe un valor débilmente negativo hasta aproximadamente pH' = 5,0; después de ello, la función de acidez disminuye bruscamente.

Por otra parte, el uso de recipientes inertes permite evitar la lixiviación de iones metálicos o de álcali como consecuencia de la acción del ácido contenido en la formulación sobre las paredes interiores de los botes. Iones metálicos tales como  $Al^{3+}$  o álcali que se derivan respectivamente de los botes convencionales de aluminio o vidrio podrían catalizar a su vez reacciones oxidativas por radicales u otras reacciones químicas del ingrediente activo que dan lugar a la formación de productos de degradación.

Se describe también en los ejemplos de referencia una composición farmacéutica que contiene adicionalmente un componente de baja volatilidad de manera tal para aumentar el diámetro aerodinámico mediano másico (MMAD) de las partículas de aerosol sobre la actuación del inhalador.

La expresión '% p/p' significa el porcentaje en peso del componente con respecto al peso total de la composición.

Podría predecirse que la vida útil de la formulación introducida en el dispositivo de la invención sea mayor que dos años a la temperatura del frigorífico (4-10°C) y tres meses a la temperatura ambiente.

Sin embargo, una persona suficientemente experta en la técnica puede aplicar fácilmente la doctrina de la presente invención a la preparación de formulaciones de solución de HFA que contienen otros ingredientes activos que llevan grupos funcionales sensibles a reacciones hidrolíticas y/u oxidativas, tales como formamida y catecol respectivamente.

Los documentos WO 97/47286, EP 513127, EP 504112, WO 93/11747, WO 94/21228, WO 94/21229, WO 96/18384, WO 96/19198, WO 96/19968, WO 98/05302, WO 98/34595 y WO 00/07567 describen formulaciones de HFA en forma de suspensiones en las cuales se ilustran y/o reivindican agonistas  $\beta_2$  tales como formoterol y salbutamol.

El documento WO 99/65464 se refiere a formulaciones de HFA que contienen dos o más ingredientes activos en las cuales al menos uno se encuentra en suspensión. Las formulaciones preferidas comprenden sulfato de salbutamol en suspensión.

En WO 98/34596, la Solicitante describía composiciones de solución para uso en un inhalador de aerosoles, que comprenden un material activo, un propelente que contiene un hidrofluoroalcano (HFA), un codisolvente y que comprenden adicionalmente un componente de baja volatilidad para aumentar el diámetro aerodinámico mediano

másico (MMAD) de las partículas de aerosol en el accionamiento del inhalador. Dicha solicitud no aborda el problema técnico de la estabilidad química del ingrediente activo, sino que se refiere más bien al suministro del fármaco a los pulmones.

5 En la solicitud internacional nº PCT/EP99/09002, presentada el 23 de noviembre de 1999 y publicada en fecha 2 de junio de 2000 como WO 00/30608, la Solicitante ha descrito MDI's presurizados para dispensar una solución de un ingrediente activo en un propelente de hidrofluorocarbono, un co-disolvente y opcionalmente un componente de volatilidad baja caracterizado porque parte o la totalidad de las superficies internas de dichos inhaladores están constituidas por acero inoxidable, aluminio anodizado, o están recubiertas con un recubrimiento orgánico inerte. Los ejemplos se refieren únicamente a esteroides y agentes anticolinérgicos. Como se demuestra en el ejemplo 1 de la presente solicitud, el uso de recipientes recubiertos, incluso en presencia de un ácido orgánico, no es suficiente para proporcionar formulaciones de solución estables de un derivado de fenilalquilamino tal como salbutamol.

10 El documento EP 673240 propone el uso de ácidos como estabilizantes que previenen la degradación química del ingrediente activo en formulaciones de solución de aerosoles que comprenden HFAs. La mayoría de los ejemplos se refieren a bromuro de ipratropio, un fármaco anticolinérgico, y sólo se presenta un ejemplo para un agonista  $\beta_2$ , a saber, fenoterol. Aunque se reivindica salbutamol, no se proporcionan formulaciones ilustrativas. Además, los datos de estabilidad se consignan únicamente para ipratropio, y el propietario de la patente no establece diferencia alguna entre el uso de ácidos orgánicos e inorgánicos. De hecho es evidente por los datos consignados en el ejemplo 1 de la presente solicitud, que el salbutamol no puede estabilizarse en absoluto por adición de ácidos orgánicos, incluso cuando se guarde en botes recubiertos. Adicionalmente, aparte de bromuro de ipratropio, en EP 673240 no se da orientación alguna con respecto a la cantidad de ácido que debe añadirse a fin de estabilizar los medicamentos sin poner en compromiso la estabilidad de la composición total contenida en el bote. El único indicio puede encontrarse en la página 5, líneas 15 a 16, donde se dice que debería añadirse una cantidad de ácido inorgánico para obtener un valor de pH de 1 a 7, es decir, un intervalo muy amplio y genérico.

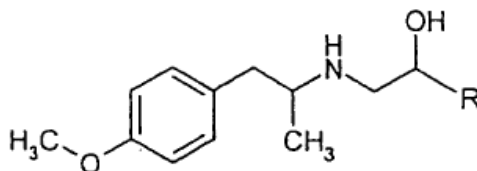
25 WO 98/34596 se refiere a formulaciones de solución que contienen un propelente y un polímero fisiológicamente aceptable que podía ayudar a la solubilización y asimismo a la estabilidad de los ingredientes activos.

30 WO 00/06121 se refiere a mezclas propelentes para un aerosol de monóxido de dinitrógeno y un hidrofluoroalcano en la preparación de suspensiones y solución. El uso de monóxido de dinitrógeno puede mejorar la estabilidad en el almacenamiento de los ingredientes activos sensibles a la oxidación. Por lo que respecta a agonistas  $\beta_2$  tales como sulfato de levosalbutamol, fumarato de formoterol y xinafoato de salmeterol, se consignan únicamente ejemplos referidos a suspensiones.

WO 99/65460 reivindica MDI's presurizados que contienen formulaciones estables de un fármaco agonista  $\beta$  en suspensión o solución. Los ejemplos se refieren a soluciones de fumarato de formoterol que contienen un propelente de HFA y etanol como co-disolvente, envasadas en botes convencionales de aluminio o vidrio revestido con plástico.

35 Las muestras almacenadas en condiciones aceleradas (40°C, 75% de humedad relativa) durante un periodo de tiempo muy corto, un mes, exhibían aproximadamente 10% de pérdida de fármaco. De acuerdo con las directrices farmacéuticas referentes a estabilidad, la pérdida de 10% de ingrediente activo no satisface los criterios de aceptación. Además, como resulta evidente por los datos consignados en el Ejemplo 2 de la presente solicitud, de acuerdo con la doctrina de WO 99/65460, no se pueden proporcionar formulaciones estables de solución de formoterol. La Solicitante ha demostrado de hecho que la presencia de componentes de volatilidad baja no afecta sustancialmente a la estabilidad química de las composiciones. En algunos casos, podrían incluso mejorarla.

40 El ingrediente activo es un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada que pertenece a la fórmula representada a continuación



en la que R es 1-formilamino-2-hidroxi-fen-5-ilo (formoterol) o uno de sus estereoisómeros correspondientes.

45 Se prefiere que la formulación sea adecuada para suministrar una cantidad terapéutica del ingrediente activo en uno o dos accionamientos. Preferiblemente, la formulación será adecuada para suministrar 6-12  $\mu\text{g}$ /dosis de fumarato de formoterol en combinación.

Por "dosis" se entiende la cantidad de ingrediente activo suministrada por un solo accionamiento del inhalador.

- Las formulaciones de la invención estarán contenidas en botes que tienen parte o la totalidad de las superficies internas hechas de aluminio anodizado, acero inoxidable, o revestidas con un recubrimiento orgánico inerte. Ejemplos de recubrimientos preferidos son resinas epoxi-fenólicas, perfluoroalcoialcanos, perfluoroalcoialquilenos, perfluoroalquilenos tales como politetrafluoroetileno, etileno-propileno fluorado, poliéter-sulfona y un copolímero de etileno-propileno-poliéter-sulfona fluorado. Otros recubrimientos adecuados podían ser poliamida, poliimida, poliamidaimida, poli(sulfuro de fenileno) o sus combinaciones.
- 5 Para mejorar adicionalmente la estabilidad, se utilizan botes que tienen un reborde plegado y preferiblemente un reborde dado la vuelta parcial o totalmente.
- 10 La formulación se acciona por una válvula dosificadora capaz de suministrar un volumen comprendido entre 50  $\mu$ l y 100  $\mu$ l.
- Pueden utilizarse preferiblemente válvulas dosificadoras provistas de empaquetaduras hechas de cauchos basados en cloropreno, para reducir la entrada de humedad que, como se ha mencionado previamente, puede afectar de modo adverso a la estabilidad del fármaco durante el almacenamiento. Opcionalmente, puede conseguirse una protección adicional empaquetando el producto en un saquito de aluminio sellado.
- 15 El propelente de hidrofluorocarbono es HFA 134a.
- El co-disolvente es etanol.
- El componente de volatilidad baja, cuando está presente en el ejemplo de referencia, tiene una presión de vapor a 25°C inferior a 0,1 kPa, con preferencia inferior a 0,05 kPa. Ventajosamente, se selecciona de glicerol o miristato de isopropilo.
- 20 La función del componente de volatilidad baja en los ejemplos de referencia es modular el MMAD de las partículas de aerosol.
- El intervalo de pH aparente está comprendido ventajosamente entre 3,0 y 3,5. Se utiliza ácido clorhídrico para ajustar el pH aparente.
- 25 La cantidad de ácido a añadir para alcanzar el pH aparente deseado se pre-determinará en el vehículo modelo consignado anteriormente, y dependerá del tipo y concentración del ingrediente activo. En el caso de las formulaciones preferidas de fumarato de formoterol y su combinación con dipropionato de beclometasona, debería añadirse una cantidad comprendida entre 3 y 3,5  $\mu$ l de ácido clorhídrico 1,0 M.
- Los ejemplos siguientes ilustran adicionalmente la invención.
- Ejemplo 1 de Referencia
- 30 Estabilidad de una solución de salbutamol (100  $\mu$ g/dosis)-HFA 134a como tal y en presencia de diferentes ácidos orgánicos.
- Composiciones que contenían 24 mg de salbutamol (100  $\mu$ g/dosis), 10-20% (p/p) de etanol en HFA 134a envasadas en botes de 12 ml barnizados con resina epoxi-fenólica, con o sin adición de diferentes ácidos orgánicos, se almacenaron a 40-50°C.
- 35 Los resultados, en términos de estabilidad expresada como porcentaje de fármaco remanente determinado por HPLC, se consignan en la Tabla 1.

Tabla 1

Ácido	% SALBUTAMOL	
	t = 42 días	t = 1,5 meses a 4°C
Ninguno	69%	-
Oleico	69-70%	-
Xinafoico	70%	-
Cítrico (0,41 p/p)	-	40,0
Cítrico (0,02 p/p)	-	55,1
Ácido acético al 30% (0,4% p/p)	-	49,6
Ácido acético al 30% (0,14% p/p)	-	73,8

Los resultados demuestran que la adición de ácidos orgánicos no mejora la estabilidad del salbutamol incluso cuando se utilizan botes recubiertos.

#### 5 Ejemplo 2 de Referencia

Estabilidad de composiciones de formoterol (12 µg/100 µl)-HFA 134a en botes barnizados con resina epoxi-fenólica.

Se prepararon formulaciones de solución disolviendo 1,44 mg de fumarato de formoterol en HFA 134a que contenía a su vez 15% p/p de etanol y 1,3% p/p de glicerol. Se guardaron los pMDIs en posición vertical en el intervalo de 4-50°C durante hasta 28 días. Se determinó el contenido de formoterol por HPLC, y se calcularon las concentraciones residuales en porcentaje con relación a la dosificación nominal de 12 µg/dosis. La concentración de formoterol residual porcentual se consigna en la Tabla 2. Se utilizaron los parámetros de Arrhenius derivados para estimar las constantes de velocidad a temperatura ambiente (18-25°), y las soluciones se guardaron en un frigorífico doméstico (4-10°); estas constantes de velocidad se utilizaron para calcular la vida útil predicha para 5% y 10% de degradación de formoterol (Tabla 3).

15 Los datos de vida útil calculados en la Tabla 3 indican que el formoterol no es estable en este vehículo de HFA 134a-etanol-glicerol.

Tabla 2: Datos de Tasa de Degradación para soluciones de Formoterol-HFA 134a en pMDI (12 µg/100 µl)

Vehículo: HFA 134a con 1,3% p/p de glicerol, 15,0% p/p de etanol.

Botes barnizados con epoxi-fenol mantenidos verticalmente

Tiempo (días)	Porcentaje de Conc. Residual de Formoterol				
	50°C	43°C	40°C	25°C	4°C
Inicial	99,7	99,7	99,7	99,7	99,7
2	92,5	-	-	-	-
4	87,2	89,4	-	-	-
6	80,6	-	-	-	-
7	-	-	89,0	-	-
10	74,9	-	-	-	-
12	72,1	79,4	-	-	-
14	67,0	-	81,7	92,0	-

16	64,4	75,7	-	-	-
18	59,5	-	-	-	-
20	59,5	74,5	-	-	-
24	54,6	68,6	-	-	-
28	47,2	63,3	71,3	86,6	96,7
r	0,995	0,989	0,993	0,997	-
Constante de velocidad (día <sup>-1</sup> x 10 <sup>2</sup> )	2,53	1,49	1,17	0,51	0,11
Parámetros de la gráfica de Arrhenius: $K = Ae^{E/RT}$ A = 2,28 x 10 <sup>6</sup> día <sup>-1</sup> : E = 49,4 kJmol <sup>-1</sup> ; r = 0,9985					

Tabla 3: Datos de Vida Útil Predichos para Soluciones de Formoterol-HFA 134a en pMDI (12 µg/100 µl)  
Vehículo: HFA 134a con 1,3% p/p de glicerol, 15% p/p de etanol.  
Botes barnizados con epoxi-fenol mantenidos verticalmente

Temperatura	Constante de Velocidad (día <sup>-1</sup> x 10 <sup>3</sup> )	Vida Útil (días)	
		t <sub>10%</sub>	t <sub>5%</sub>
4°C	1,10	95	47
10°C	1,74	60	29
20°C	3,51	30	15
25°C	4,93	21	10

5

Ejemplo 3 de Referencia

Efecto del ácido clorhídrico sobre el pH' en solución (función de acidez)

10 (a) Se añadió ácido clorhídrico 1,0 M por incrementos a 50 ml de HFA 43-10MEE (Vertrel XF) que contenía 20% p/p de etanol y se midió el pH' después de la adición de cada parte alícuota de ácido. La Figura 1 muestra la curva de valoración resultante normalizada para el volumen de llenado usual de un bote pMDI (12 l). El perfil de pH' exhibe una pendiente ligeramente negativa hasta aproximadamente pH' = 5,5; después, la función de acidez disminuye bruscamente.

15 (b) Se repitió el experimento (a) con formulaciones de formoterol que contenían una concentración menor de etanol (12% p/p) y con la adición de 1,0% de miristato de isopropilo. El perfil de pH resultante, para soluciones a granel replicadas, representado en la Figura 2, es similar en forma, comenzando de nuevo la disminución brusca en pH' por unidad de incremento de ácido a aproximadamente pH' = 5,5. Sin embargo, se requiere sólo aproximadamente la mitad del ácido para alcanzar la misma reducción en pH'. Esto se debe en gran parte a la reducción en el contenido de etanol; la Figura 2 muestra también semejanza en los perfiles obtenidos con y sin miristato de isopropilo.

Ejemplo 4 de Referencia

Efecto del pH' sobre la estabilidad de las soluciones de formoterol en HFA 43-10MEE que contiene 20% p/p de etanol

Se añadieron partes alícuotas de ácido clorhídrico 1,0 M a 12 ml de solución de formoterol en viales de vidrio. Después de medir el pH, las válvulas se engarzaron y los viales se guardaron en posición vertical a 50°C. Se ensayaron muestras de viales que contenían concentraciones diferentes de ácido en busca de formoterol residual después de 10 y 20 días de almacenamiento. El pH' de un tercer vial se determinó después de 40 días de almacenamiento. Los resultados se muestran en la Tabla 4. La Tabla 4 muestra los cambios en el pH durante el almacenamiento; esto está asociado probablemente en gran parte con una lixiviación de álcali del vidrio blando de los viales. Sin embargo, una consideración global de los datos de pH' y contenido de formoterol implica que la estabilidad de una formulación de solución del fármaco en HFA puede mejorarse por la adición de ácido mineral para proporcionar una formulación con pH' entre 2,5 y 5,0.

Tabla 4: pH' y contenido de formoterol de soluciones formoterol-Vertrel XF/HFA (12 µg/100 µl)

Vehículo: Vertrel XF/HFA con 20% de etanol y ácido clorhídrico

Viales de vidrio St. Gobain almacenados verticalmente

Función de Acidez (pH')		Porcentaje Conc. Residual de Formoterol		
Inicial	40 días	Inicial	10 días	20 días
1,8	2,8	100	4,8	Nada
2,1	4,4	100	75,1	70,7
2,6	4,2	100	97,2	86,7
3,3	4,2	100	97,1	89,9
5,6	6,6	100	95,8	92,1
7,4	6,7	100	85,4	67,2

15

Ejemplo 5 de Referencia

Estabilidad de soluciones de formoterol-HFA 134a acidificadas en botes anodizados

Se prepararon formulaciones de formoterol (12 µg/100 µl) disolviendo 1,44 mg de fumarato de formoterol en HFA 134a que contenía 12% p/p de etanol con y sin 1,0% p/p de miristato de isopropilo. El último se incluyó como excipiente no volátil con el potencial de aumentar el MMAD si así se desea. También mejora la solubilidad del formoterol en el vehículo y reduce la polaridad del vehículo en comparación con la adición de glicerol.

Se almacenaron botes pMDI que contenían 3,1-3,4 µl de ácido clorhídrico 1,0 M, en posición vertical e invertidos, a 4°C hasta 50°C, y se tomaron muestras para análisis del contenido de formoterol a intervalos apropiados.

Los datos de estabilidad obtenidos después de 70 días de almacenamiento se dan en la Tabla 5.

Se preparó una matriz de formulaciones que contenían 1,44 mg (12 µg/100 µl) de fumarato de formoterol en HFA 134a que contenía 12,0% p/p de etanol, con o sin 1,0% p/p de miristato de isopropilo como excipiente no volátil. Se transfirieron partes alícuotas de concentrado de fármaco a botes anodizados y se prepararon 3,15-3,35 µl de ácido clorhídrico 1,0 M añadido antes del engarce con válvulas de 50 µl y gasificar entre 22 y 28 réplicas a cada concentración de ácido.

Para determinar el formoterol residual, se descargaron 30 dosis de 50 µl en tubos DUSA. El intervalo de ácido seleccionado se anticipó para dar valores de pH' de 3,0-3,5 y para determinar la sensibilidad de la formulación a pequeños cambios en la concentración de ácido. Los botes se guardaron en posición vertical e invertidos (con la válvula hacia arriba y hacia abajo respectivamente) a 25-50°C.



## ES 2 380 790 T3

La Tabla 5 muestra los resultados obtenidos a 40° y 50° después de 11-40 días de almacenamiento. Cada valor (expresado como concentración porcentual nominal de fármaco) se obtiene de un bote diferente.

5 Se obtuvieron valores iniciales para dos botes de cada concentración de ácido. El examen de los datos muestra que todos los valores de ensayo están dentro de la reproducibilidad del ensayo de HPLC y son independientes de la concentración de ácido. Se llegó a una conclusión similar para las réplicas de los tiempos de almacenamiento, es decir, con independencia de la concentración de ácido (3,2-3,3 µl) o de si los botes se almacenaban derechos o invertidos. Por consiguiente, para el cálculo cinético se utilizó el valor medio de los puntos de tiempo inicial (n = 10) y subsiguientes (n = 6).

10 En la Tabla 6 se consignan los parámetros de Arrhenius junto con las vidas útiles estimadas a 4, 10 y 25°C. Se predice que el valor t<sub>5%</sub> es mayor que 3 meses a la temperatura ambiente, y aproximadamente 2 años a 4°C.

Tabla 5: Datos de estabilidad para las soluciones de fumarato de formoterol (12 µg/100 µl) en HFA 134a que contiene 12,0% de etanol ± 1,0% de miristato de Isopropilo (los valores se expresan como porcentaje nominal)

Botes anodizados provistos de válvulas de 50 µl/30 dosis recogidas por bote

15 Se evalúan botes diferentes para cada condición

Los botes se almacenan verticalmente (\* invertidos)

HCl 1,0 M µl por bote	CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO/Sin miristato de isopropilo							
	Inicial		40°C; 40 días		50°C; 11 días		50°C; 33 días	
	Bote 1°	Bote 2°	Bote 1°	Bote 2°	Bote 1°	Bote 2°	Bote 1°	Bote 2°
3,15	99,8	99,6	-	-	-	-	-	-
3,20	100,8	99,7	96,0	93,2*	96,7	96,5	88,5	89,9*
3,25	97,9	98,8	93,9	94,3*	96,4	96,5	92,2	91,5*
3,30	97,3	98,9	93,7	93,7*	97,0	89,1	90,9	92,8*
3,35	100,0	98,3	-	-	-	-	-	-
Valor medio	99,1		94,1		95,4		91,0	
C.V.	1,1%		1,0%		3,2%		1,8%	
CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO/Con 1% de miristato de isopropilo								
HCl 1,0 M µl por bote	Inicial		40°C; 33 días		50°C; 11 días		50°C; 31 días	
	Bote 1°	Bote 2°	Bote 1°	Bote 2°	Bote 1°	Bote 2°	Bote 1°	Bote 2°
3,15	101,1	99,3	-	-	-	-	-	-
3,20	97,0	100,2	94,4	93,2*	93,8	93,6	90,6	92,7*
3,25	101,4	100,2	98,6	95,0*	96,1	95,9	91,6	89,7*
3,30	99,9	100,8	92,8	95,3*	95,6	95,7	90,0	89,6*
3,35	99,2	97,2	-	-	-	-	-	-

ES 2 380 790 T3

Valor medio	99,6	94,9	95,1	90,7
C.V.	1,5%	2,2%	1,2%	1,4%

Tabla 6: Predicción de la vida útil para solución de fumarato de formoterol acidificada (12 µg/100 µl) en HFA 134a que contiene 12% p/p de etanol ± 1,0% p/p de miristato de isopropilo (IPM)

Botes de aluminio anodizado

TIEMPO (días)	FUMARATO DE FORMOTEROL (porcentaje nominal)					
	Sin IPM		40°C			
	Sin IPM	1% IPM	Sin IPM	1% IPM		
0	99,1	99,6	99,1	99,6		
11	95,4	95,1	-	-		
31	-	90,7	-	-		
33	91,0	-	-	94,9		
40	-	-	94,1	-		
Const. Veloc. (día <sup>-1</sup> x 10 <sup>3</sup> )	2,52	2,94	1,29	1,46		
Parámetros de Arrhenius		Factor de frecuencia (día <sup>-1</sup> )		Energía de activación (kJ mol <sup>-1</sup> )		
Sin IPM		3,19 x 10 <sup>6</sup>		56,3		
1% p/p de IPM		9,63 x 10 <sup>6</sup>		58,9		
TEMPERATURA	Sin IPM			1,0% p/p de IPM		
	Const. Veloc. (día <sup>-1</sup> )	t <sub>10%</sub> (días)	t <sub>5%</sub> (días)	Const. Veloc. (día <sup>-1</sup> )	t <sub>10%</sub> (días)	t <sub>5%</sub> (días)
4°C	7,8 x 10 <sup>-5</sup>	1344	657	7,8 x 10 <sup>-5</sup>	1360	664
10°C	1,3 x 10 <sup>-4</sup>	802	392	1,3 x 10 <sup>-4</sup>	789	386
25°C	4,4 x 10 <sup>-4</sup>	240	117	4,4 x 10 <sup>-4</sup>	225	110

5

Ejemplo 6 de Referencia

Estabilidad de soluciones acidificadas de formoterol/BDP-HFA 134a en botes recubiertos con un polímero de fluorocarbono (DuPont 3200-200).

10 Se prepararon formulaciones de combinación de formoterol y BDP equivalentes a dosis de 6 µg/50 µl y 100 µg/50 µl, respectivamente, disolviendo 1,44 mg de fumarato de formoterol y 24 mg de BDP en HFA 134a que contenía 12% p/p de etanol y 0,4% p/p de miristato de isopropilo. Se guardaron invertidos a 4°C botes recubiertos pMDI que contenían 3,25 µl de ácido clorhídrico 1,0 M, y se tomaron muestras para análisis de los contenidos de formoterol y BDP a intervalos apropiados.

## ES 2 380 790 T3

Los datos de estabilidad obtenidos se dan en la Tabla 7.

Cada valor se expresa como porcentaje de concentración nominal de fármaco.

Los resultados indican que la formulación es estable durante al menos 4 meses a 4°C.

Ejemplo 7 de Referencia

- 5 Estabilidad de soluciones acidificadas de TA 200-HFA 134a en botes recubiertos con un polímero de fluorocarbono (DuPont 3200-200).

10 Se preparó TA 2005 (3,5 µg/50 µl) disolviendo 0,84 mg del ingrediente activo en HFA 134a que contenía 12% p/p de etanol y 1,0% p/p de miristato de isopropilo. Se guardaron, en posición vertical a 50°C, botes recubiertos pMDI que contenían 1,0, 1,4 y 1,8 µl de ácido clorhídrico 0,08 M (que corresponden respectivamente a un pH aparente de aproximadamente 4,8, 3,2 y 2,9), y se tomaron muestras para análisis de los contenidos de TA2005 a intervalos apropiados.

Los datos de estabilidad obtenidos se dan en la Tabla 8.

Cada valor se expresa como porcentaje de concentración nominal de fármaco.

- 15 Los resultados indican que las formulaciones en las que el pH aparente está comprendido entre 3,0 y 5,0 son estables (es decir, dan lugar a una pérdida de fármaco mucho menor que 10%) durante casi tres meses a 50°C, mientras que las correspondientes a un pH aparente inferior a 3 no lo son.

Tabla 7: Formulaciones de combinación de formoterol/BDP del Ej. 6 – Datos de estabilidad a 4°C

	Condición de almacenamiento		
	Inicial	4°C; 64 días invertida	4°C; 123 días invertida
Formoterol	104,7	95,10	99,9
BDP	99,4	100,10	102,6

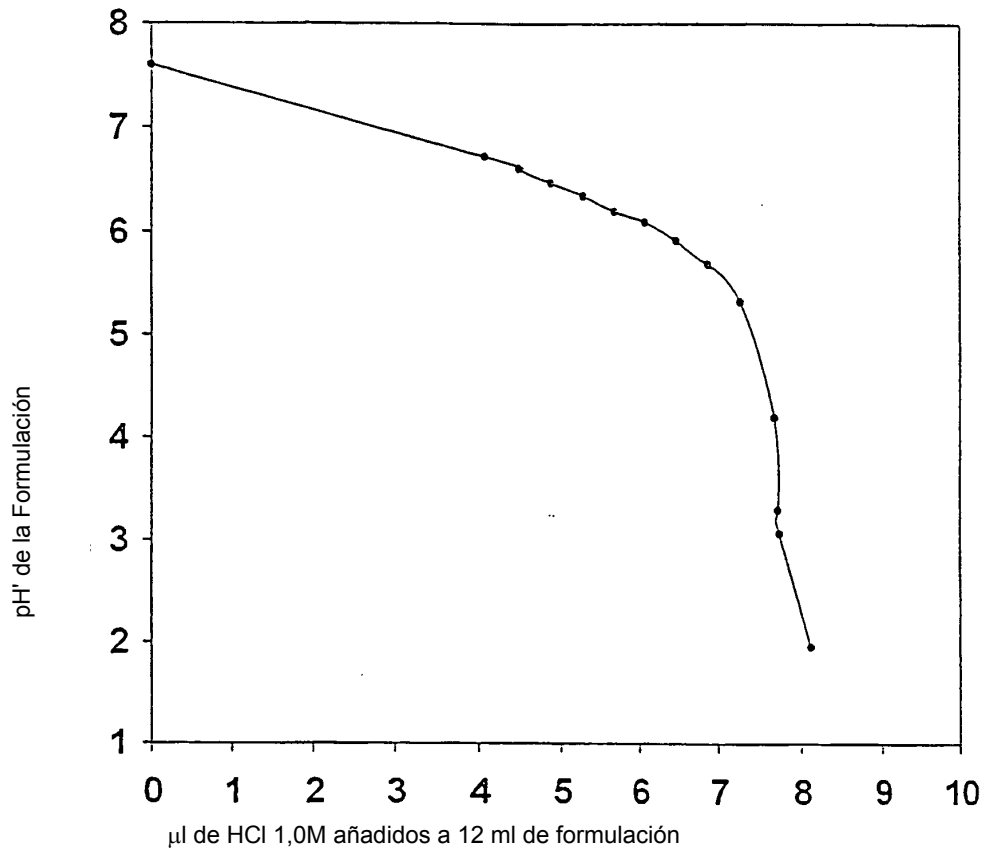
Tabla 8: Formulaciones de TA 2005 del Ejemplo 7 – Datos de Estabilidad a 50°C

HCl 0,08 M, µl por bote	Condición de almacenamiento		
	Inicial	50°C; 22 días vertical	50°C; 83 días vertical
1,0	100,0	98,3	99,4
1,4	100,0	98,2	98,8
1,8	100,0	90,2	88,1

**REIVINDICACIONES**

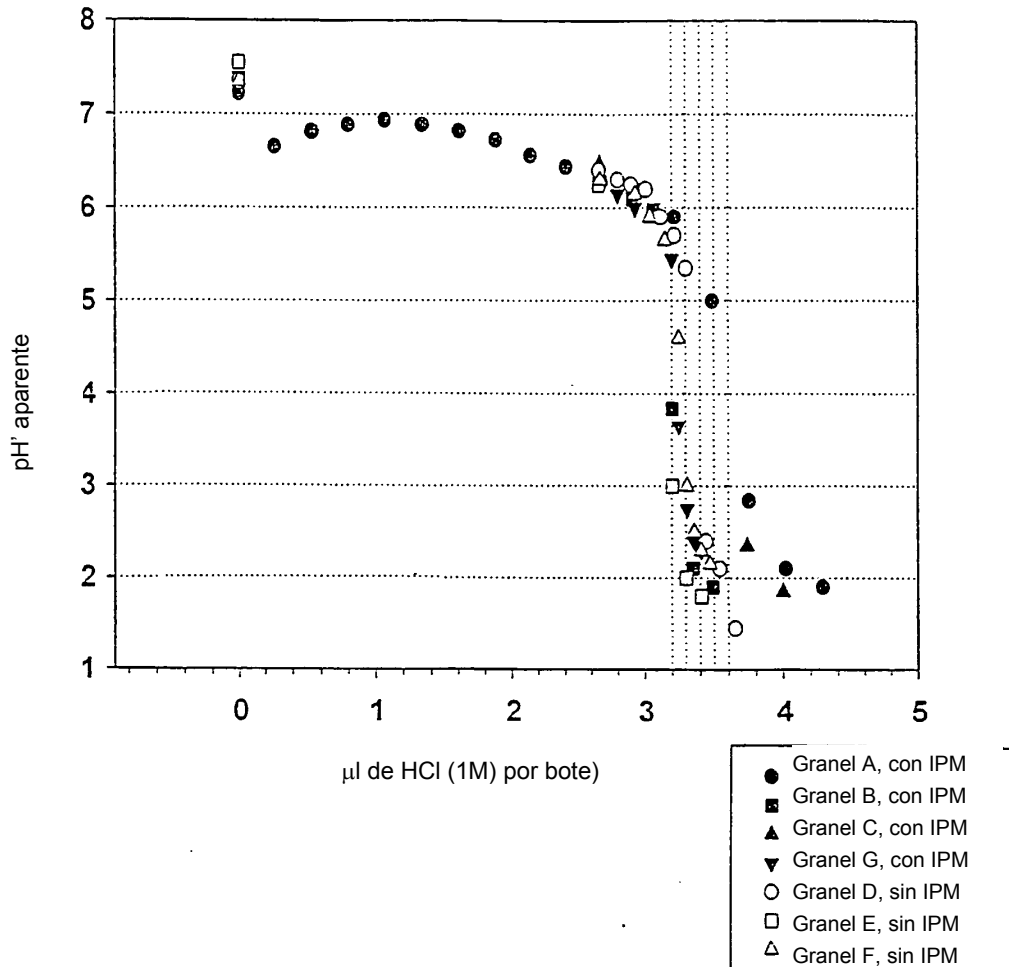
1. Una composición para aerosol que consiste en fumarato de formoterol como ingrediente activo, en combinación con dipropionato de beclometasona, en una solución de un propelente licuado de HFA 134<sup>a</sup> y 12% p/p de etanol como codisolvente, y ácido clorhídrico en una cantidad tal que la solución tiene un pH aparente entre 3,0 y 3,5.
- 5 2. Una composición para aerosol según la reivindicación 1, que comprende ácido clorhídrico 1,0 M en una cantidad entre 3 y 3,5  $\mu$ l.
3. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, que se introduce en un recipiente que tiene parte o la totalidad de sus superficies metálicas internas hechas de acero inoxidable, aluminio anodizado, o revestidas interiormente con recubrimiento orgánico inerte.
- 10 4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el recipiente está forrado con un recubrimiento orgánico inerte seleccionado de resinas epoxi-fenólicas, perfluoroalcoxialcano, perfluoroalcoxialquileno, perfluoroalquilenos tales como politetrafluoroetileno, etileno-propileno fluorado, poliéter-sulfona, y un copolímero de etileno-propileno-poliéter-sulfona fluorado.

Fig. 1



Efecto del ácido clorhídrico sobre la función de acidez (pH') de la solución de fumarato de formoterol (12 µg/100 µl) en Vertrel XF/HFA que contiene 20% p/p de etanol.

Fig. 2



Efecto del ácido clorhídrico sobre la función de acidez ( $\text{pH}^{\text{a}}$ ) de la solución de fumarato de formoterol ( $12 \mu\text{g}/100 \mu\text{l}$ ) en Vertrel XF/HFA que contiene 12% p/p de etanol.

(IPM = Miristato de Isopropilo)