(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 424 753**

(51) Int. CI.:

A61K 31/57 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2007 E 07724357 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2013 EP 2010190**

(54) Título: **Formulaciones en disolución farmacéuticas para inhaladores de dosis medidas presurizados**

(30) Prioridad:

21.04.2006 US 408026

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.10.2013

(73) Titular/es:

CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)
Via Palermo, 26/A
43100 Parma, IT

(72) Inventor/es:

LEWIS, DAVID ANDREW;
MEAKIN, BRIAN JOHN y
BRAMBILLA, GAETANO

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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 en disolución farmacéuticas para inhaladores de dosis medidas presurizados

Campo de la invención

La invención se refiere al uso de una formulación en disolución para inhaladores de dosis medidas presurizados (IDMp) capaces de proporcionar dosis terapéuticas de dos principios activos al pulmón para la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una enfermedad broncopulmonar grave en la que sustancialmente todas las partículas líquidas emitidas en la descarga de dicho inhalador contienen dichos dos principios activos en una relación que es sustancialmente igual a dicha relación predeterminada de dichos dos principios activos en dicho medicamento, además de que los dos principios activos se administran con sustancialmente la misma distribución del tamaño de partícula.

Antecedentes de la invención

El tratamiento de enfermedades broncopulmonares tales como asma y EPOC con fármacos en aerosol inhalados ofrece ventajas con respecto a la terapia sistémica, que incluye una aparición más rápida y efectos adversos reducidos, debido a la elección directa como diana de los pulmones.

Los inhaladores de dosis medidas presurizados (IDMp) son dispositivos muy conocidos para administrar productos farmacéuticos a las vías respiratorias por inhalación. El IDM usa un propelente para expulsar gotitas que contienen el producto farmacéutico a las vías respiratorias como un aerosol. Formulaciones para administración en aerosol mediante IDM pueden ser disoluciones o suspensiones. Las formulaciones en disolución ofrecen la ventaja de ser homogéneas con el principio activo y excipientes completamente disueltos en el vehículo propelente o su mezcla con co-disolventes adecuados tales como etanol. Las formulaciones en disolución también obvian los problemas de estabilidad física asociados a las formulaciones en suspensión, asegurando así una administración de la dosificación uniforme más coherente.

Los fármacos comúnmente administrados por inhalación para tratar enfermedades broncopulmonares incluyen agonistas beta$_2$ de acción corta y de acción prolongada, anticolinérgicos/agentes antimuscarínicos y corticosteroides en propelente de hidrofluoroalcano (HFA).

En particular, los agonistas β_2 de acción prolongada (LABA), tales como formoterol y salmeterol, y los agentes antimuscarínicos, tales como antagonistas de receptores muscarínicos 3M selectivos, en combinación con corticosteroides inhalados (ICS), se han propuesto para la prevención y/o el tratamiento de dichas enfermedades.

Sin embargo, a pesar del moderno tratamiento de mantenimiento, algunos pacientes todavía están insuficientemente tratados, particularmente cuando la enfermedad broncopulmonar está en una forma grave.

El documento EP 1157689 enseña el uso de una formulación en disolución para IDM que contiene dipropionato de beclometasona y formoterol en una relación predeterminada disuelta en un propelente de HFA (tal como HFA 134a) y un co-disolvente tal como etanol en una concentración tal como del 12% peso/peso.

El documento EP 1415647 desvela el uso de una combinación de un agonista β_2 de acción prolongada tal como fumarato de formoterol y un esteroide tal como dipropionato de beclometasona para la prevención/tratamiento de pacientes con enfermedades broncopulmonares graves tales como asma grave y EPOC crónica grave.

Por tanto, todavía existe la necesidad sin satisfacer de medicamentos más eficaces para la prevención o tratamientos de formas graves de enfermedades broncopulmonares, en particular de formas graves de asma y EPOC. Como se explica en detalle en lo sucesivo, se obtienen medicamentos más eficaces proporcionando formulaciones en disolución presurizadas de dos principios activos que, tras la descarga del inhalador, administran los principios activos en una relación que es sustancialmente igual a la relación predeterminada de dichos principios activos en el medicamento y los principios activos se administran con sustancialmente la misma distribución del tamaño de partícula.

De esta forma se obtiene una co-deposición dentro del pulmón de la combinación de los principios activos que produce una respuesta clínica de la función pulmonar que es mayor que la suma de la respuesta de los fármacos individuales administrados.

Sumario de la invención

Es un objeto de la presente invención proporcionar el uso de una formulación en disolución presurizada para inhaladores de dosis medidas que contienen dos principios activos en una relación predeterminada disuelta en un propelente de HFA y etanol como co-disolvente para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedades broncopulmonares graves, en la que sustancialmente todas las partículas líquidas emitidas en la descarga de dicho inhalador contienen dichos dos principios activos en una relación que es

sustancialmente igual a dicha relación predeterminada de dichos dos principios activos en dicho medicamento, en el que sustancialmente todas las partículas líquidas emitidas en la descarga de dicho inhalador contienen dichos dos principios activos en una relación que es sustancialmente igual a dicha relación predeterminada de dichos dos principios activos en dicho medicamento y los dos principios activos se administran con sustancialmente la misma distribución del tamaño de partícula.

La invención también se refiere a un procedimiento para prevenir o tratar una enfermedad broncopulmonar grave, comprendiendo dicho procedimiento la administración de una combinación de dos principios activos al tracto de la región del pulmón de dicho sujeto por descarga de un inhalador de dosis medidas únicas presurizado que contiene dichos dos principios activos en una relación predeterminada y disueltos en un propelente de HFA y etanol como co-disolvente, en el que sustancialmente todas las partículas líquidas emitidas en la descarga de dicho inhalador contienen dichos dos principios activos en una relación que es sustancialmente igual a dicha relación predeterminada de dichos dos principios activos en dicho medicamento y dichos dos principios activos se administran con sustancialmente la misma distribución del tamaño de partícula.

La invención se refiere adicionalmente al uso de una formulación en disolución presurizada para inhaladores de dosis medidas que contienen dos principios activos en una relación predeterminada disuelta en un propelente de HFA y no más del 20% peso/peso de etanol como co-disolvente en la que sustancialmente todas las partículas líquidas emitidas en la descarga de dicho inhalador contienen dichos dos principios activos en una relación que es sustancialmente igual a dicha relación predeterminada de dichos dos fármacos activos, además de que los dos principios activos se administran con sustancialmente el mismo tamaño de partícula para mejorar la co-deposición de dichos fármacos en el tracto pulmonar de un paciente y, por tanto, su interacción sinérgica.

Preferentemente, los principios activos comprenden un compuesto broncodilatador y/o antiinflamatorio, más preferentemente un agonista beta$_2$ de acción prolongada y un corticosteroide inhalado.

Definición

Como se usa en el presente documento, la expresión 'sustancialmente todas las partículas líquidas emitidas en la descarga de dicho inhalador contienen dichos dos principios activos en una relación que es sustancialmente igual a dicha relación predeterminada de dichos dos principios activos en dicho medicamento' significa que la desviación estándar relativa (DER) de la relación de las cantidades de fármacos medidas a lo largo de las etapas de un impactador de cascada de Andersen (ICA) es inferior al 5,0%, preferentemente al 3,5%, más preferentemente inferior al 2,0%, cuando al menos uno de los principios activos se administra a una dosis comprendida entre 4 y 16 µg, mientras que es inferior al 15%, preferentemente inferior al 12%, cuando al menos uno de los principios activos se administra a una dosis superior a 0,5 pero inferior a 4 µg. La desviación estándar relativa (DER) se calcula por la fórmula:

(DE/media)*100.

Como se usa en el presente documento, la expresión 'los dos principios activos se administran con sustancialmente el mismo tamaño de partícula' significa que la distribución del tamaño de partícula de los fármacos determinada a lo largo de las etapas de un impactador de cascada de Andersen (ICA) no es significativamente estadísticamente diferente ($p<0,05$).

Como se usa en el presente documento, el término “dosis” significa la cantidad de principio activo administrada por una única descarga del inhalador.

Como se usa en el presente documento, la expresión '% peso/peso' significa el porcentaje en peso del componente con respecto al peso total de la composición.

Según la Iniciativa Global para el Asma (GINA), el asma persistente grave se define como una forma caracterizada por síntomas diarios, exacerbaciones frecuentes, frecuentes síntomas de asma nocturno, limitación de actividades físicas, volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF_1) igual a o inferior al 60% predicho y con una variabilidad superior al 30%.

Según la Iniciativa Global para las pautas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GOLD), la EPOC grave es una forma caracterizada por una relación entre VEF_1 y la capacidad vital forzada (CVF) inferior a 0,7 y VEF_1 entre el 30% y el 50% predicho. La forma muy grave se caracteriza adicionalmente por fallo respiratorio crónico.

Los datos de distribución del tamaño de partícula (DTP) de las formulaciones de IDMp han sido obtenidos usando un impactador de cascada de Andersen (ICA) según la Farmacopea europea 5ª edición de 2007, parte 2.9.18, página 3109 y en particular según el procedimiento descrito en detalle en el Ejemplo 1.

El nivel de co-deposición puede monitorizarse por un estudio escintigráfico que permite evaluar la distribución de las sustancias activas a lo largo de las diversas áreas del pulmón, es decir, de las vías respiratorias centrales a las

periféricas.

Las formulaciones, que tras la descarga del inhalador de dosis medidas presurizado, con la evaporación de la mezcla de propelente, caracterizan un tamaño de partícula promedio de los dos principios activos igual o inferior a 1,1 micrómetros también se denominan en este caso extrafinas.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra el % acumulado de distribuciones de masa fina de BDP y FF para la muestra como se determina en el Ejemplo 1; y

la Figura 2 de referencia muestra el porcentaje de deposición etapa por etapa de ICA (de dosis medida) de LABA y ICS (las barras representan la media ± DE (n=6)) como se mide en el Ejemplo 2.

Descripción detallada de la invención

Los medicamentos de la presente invención se obtienen proporcionando formulaciones en disolución de dos principios activos que van a usarse con inhaladores de dosis medidas presurizados (IDMp) que, tras la descarga del inhalador, administran los principios activos en una relación que es sustancialmente igual a la relación predeterminada de dichos principios activos en el medicamento y los principios activos se administran con sustancialmente la misma distribución del tamaño de partícula en las etapas. De hecho, esto permite alcanzar una co-deposición dentro del pulmón de la combinación de los principios activos que produce una respuesta clínica de la función pulmonar que es mayor que la suma de la respuesta de los fármacos individuales administrados. De hecho, la co-deposición en la misma región pulmonar maximiza los efectos sinérgicos, con una gran mejora en la función pulmonar de los pacientes.

La formulaciones en disolución que van a usarse con IDMp de la presente invención (en lo sucesivo formulaciones en disolución presurizadas), comprenden una formulación en disolución basada en etanol/propelente de HFA para administración por aerosol que contiene una combinación de dos principios activos, en la que dichos principios activos están completamente disueltos en la formulación, cada partícula líquida generada durante el procedimiento de atomización de IDM contiene concentraciones de fármaco de acuerdo con las propiedades líquidas de la formulación en disolución del producto. Esta coherencia se mantiene para las partículas residuales tras la evaporación del excipiente.

Además, se ha encontrado que cada gotita de la niebla de aerosol emitida en la descarga del inhalador que contiene una disolución de diferentes principios activos se seca para dar partículas de los materiales activos con distribuciones de tamaño idénticas en la relación correcta.

Esta característica se mantiene durante toda la vida del dispositivo inhalador.

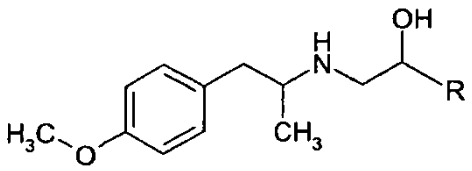
Ahora se ha encontrado sorprendentemente una formulación en disolución presurizada para un IDM que comprende fumarato de formoterol en combinación con dipropionato de beclometasona como sustancias activas disueltas en una mezcla que consiste en propelente HFA134a y una cantidad de etanol del 12% peso/peso como codisolvente y 0,024% peso/peso de ácido clorhídrico (1M)

en la que, tras la descarga de dicho inhalador, se administran 50 µl de dicha disolución que comprende fumarato de formoterol a una dosis por descarga de 6 µg y dipropionato de beclometasona a una dosis de 100 µg por descarga.

Esto es particularmente útil para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad broncopulmonar grave, especialmente asma persistente grave y EPOC grave.

Se prefiere que la formulación en disolución sea adecuada para administrar las dosis diarias terapéuticas de los principios activos en una o dos descargas.

El primer principio activo es un agonista beta$_2$ de acción prolongada que pertenece a la fórmula dibujada a continuación



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

La formulación en disolución será adecuada para administrar 6 µg/dosis de fumarato de formoterol en combinación.

El principio activo es dipropionato de beclometasona y la formulación será adecuada para administrar 100 µg/dosis.

El propelente de hidrofluorocarburo es HFA 134a.

Ventajosamente, la cantidad de etanol en la formulación en disolución es del 12% peso/peso.

Preferentemente, la formulación en disolución de la presente invención puede administrar, con la descarga del inhalador, una fracción de partículas promedio de los principios activos igual a o inferior a 1,1 micrómetros, permitiendo que los fármacos alcancen la región de las vías respiratorias periféricas pequeñas en las que ejercen sus efectos farmacológicos. Las formulaciones que caracterizan estas características se definirán en el presente documento como extrafinas.

Las formulaciones en disolución de la invención pueden estar contenidas en un IDM presurizado que tiene parte de todas las superficies metálicas internas hechas de aluminio anodizado, acero inoxidable o revestidas de un recubrimiento orgánico inerte. Ejemplos de recubrimientos preferidos son resinas de epoxi-fenol, perfluoroalcoxialcano, perfluoroalcoxialquileno, perfluoroalquilenos tales como politetrafluoroetileno, etileno-propileno fluorado, poliétersulfona y una mezcla de etileno-propileno fluorado y poliétersulfona. Otros recubrimientos adecuados podrían ser poliamida, poliimida, poliamidaimida, poli(sulfuro de fenileno) o sus combinaciones.

Según una realización particular, la invención proporciona un IDM presurizado que consiste en un recipiente de aluminio lleno de una formulación que consiste en una disolución extrafina de fumarato de formoterol en combinación con dipropionato de beclometasona en HFA 134a como propelente, a su vez que contiene 12% peso/peso de etanol como co-disolvente, habiéndose ajustado el pH aparente de dicha disolución a entre 3,0 y 5,0 mediante la adición de una cantidad adecuada de ácido clorhídrico.

Ventajosamente, todas las formulaciones en disolución presurizadas de la presente invención se envasan en un dispositivo, tal como un inhalador de aerosol, según un procedimiento que comprende las siguientes etapas:

(a) preparar una disolución de uno o más principios activos en uno o más co-disolventes;

(b) llenar el dispositivo con dicha disolución;

(c) opcionalmente añadir una cantidad pre-determinada de un ácido mineral fuerte;

(d) añadir un propelente que contiene un hidrofluoroalcano (HFA); y

(e) engastar con válvulas y formación de gas.

La formulación es activada por una válvula de dosificación que puede administrar un volumen de entre 50:1 y 100:1.

Válvulas de dosificación dotadas de juntas fabricadas de cauchos basados en cloropreno pueden usarse preferentemente para reducir el acceso de humedad que, como se menciona previamente, puede afectar adversamente la estabilidad del fármaco durante el almacenamiento. Opcionalmente, la protección adicional puede lograrse envasando el producto en una bolsa de aluminio cerrada.

Las formulaciones en disolución presurizadas que tienen las características descritas en la presente invención son útiles en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad broncopulmonar grave, en particular asma persistente grave y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave y muy grave .

Otras características de la invención serán evidentes en el transcurso de las siguientes descripciones de realizaciones a modo de ejemplo que se facilitan para ilustración de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1. Distribución del tamaño de partícula para fumarato de formoterol y dipropionato de beclometasona dentro de un IDMp de HFA con disolución basada en etanol por impactador de cascada de Andersen (ICA).

La formulación en disolución contuvo BDP (100 µg/dosis) y FF (6 µg/dosis) en 50 µl en el vehículo propelente HFA 134a con 12% peso/peso de etanol como codisolvente y 0,024% peso/peso ácido de clorhídrico (1 M) como estabilizador. La formulación se envasó en latas dotadas de mitades de 50 µl y se accionaron usando un actuador de 0,30 mm. Las evaluaciones del tamaño de partícula aerodinámico se realizaron usando un impactador de cascada de Andersen dotado de un puerto de introducción USP al principio y al final de la vida en uso de la lata de cada uno de dos lotes. Cada determinación se obtuvo muestreando 15 dosis consecutivas a una velocidad de flujo de muestreo de 28,3 l/min. Para cada lata probada, la dosis administrada se determinó usando metodología DUSA (aparato de espray de dosis unitaria, de Dosis Unit Spray Apparatus) al principio, mitad y final de la vida de uso de la lata. La cuantificación de BDP y FF dentro de las muestras de prueba se realizó usando un procedimiento de HPLC. Se calcularon dosis medida, dosis administrada, dosis de partículas finas, fracción de partículas finas, mediana del diámetro aerodinámico de la masa (MMAD) y desviación estándar geométrica (DEG) para cada medición del impactador.

Los rendimientos del aerosol derivados de las mediciones del impactador se resumen en la Tabla 1. Para BDP y FF respectivamente, los valores de dosis media administrada obtenidos de las mediciones de impactador estuvieron dentro del 95 al 100% y del 91 al 101% de los valores medios obtenidos usando metodología DUSA. La coherencia en la fracción de partículas finas (ambas ≤ 5 µm y ≤ 1 µm), MMAD y DEG para BDP y FF es una consecuencia de distribuciones del tamaño de partícula similares de los dos fármacos como se muestra en la Fig. 1 (no estadísticamente significativamente diferente).

Tabla 1: Resumen de rendimientos del aerosol. Los datos representan media ± DE (n = 4)

Fármaco	BDP	FF
Dosis medida, DM (µg)	94,5 ± 2,3	5,4 ± 0,3
Dosis administrada (µg)	87,0 ± 2,2	4,9 ± 0,3
Dosis de partículas finas ≤ 5 µm (µg)	34,5 ± 1,1	1,9 ± < 0,1
Fracción de partículas finas ≤ 5 µm (%)	39,7 ± 2,2	38,6 ± 2,2
Dosis de partículas finas ≤ 1 µm (µg)	11,1 ± 0,2	0,6 ± < 0,1
Fracción de partículas finas ≤ 1µm (%)	12,8 ± 0,4	11,8 ± 0,5
MMAD (µm)	1,4 ± <0,1	1,5 ± <0,1
DEG	2,0 ± 0,1	2,0 ± 0,1
Peso de disparo (mg)	54,0 ± 1,3	

La Tabla 2 presenta la deposición de fármaco media para las muestras que contienen > 5% de la dosis medida, siendo el total representativo del 94,5 ± 5,4% de la masa de fármaco medida total. La relación de BDP con respecto a FF presentada en la Tabla 2, expresada como media y desviación estándar, es 17,6 ± 0,3, que está de acuerdo con la relación de BDP y FF medida (17,6 ± 0,6). La coherente relación de masas del fármaco con respecto a las fracciones de tamaño implica que cada partícula generada durante el procedimiento de atomización contiene concentraciones de fármaco de acuerdo con las propiedades líquidas de la formulación en disolución del producto, y que esta coherencia se mantiene para las partículas residuales tras la evaporación del excipiente, de forma que las distribuciones medidas del tamaño de partícula para ambos fármacos residentes son idénticos.

Tabla 2: Deposición etapa por etapa de ICA. Los datos representan media ± DE (n=4)

Sitio de deposición	BDP (µg)	FF (µg)		Relación: BDP/FF
Actuador	7,5 ± 0,3	0,43 ± 0,03		17,6
Puerto de inducción	49,5 ± 3,2	2,89 ± 0,23		17,1
Etapa 4 (2,1 -3,3 µm)	5,9 ± 0,3	0,33 ± 0,01		17,8
Etapa 5 (1,1 - 2,1 µm)	14,2 ± 0,8	0,80 ± 0,03		17,7
Etapa 6 (0,65 - 1,1 µm)	6,4 ± 0,3	0,36 ± 0,01		17,8
Total:	83,6 ± 4,9	4,82 ± 0,32	Media ± DE:	17,6 ± 0,3

REIVINDICACIONES

1. Una formulación en disolución presurizada para un inhalador de dosis medidas que comprende fumarato de formoterol en combinación con dipropionato de beclometasona como sustancias activas disueltas en una mezcla que consiste en propelente de HFA134a y una cantidad de etanol del 12% peso/peso como co-disolvente y 0,024% peso/peso de ácido clorhídrico (1 M) para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad broncopulmonar grave seleccionada de asma persistente grave o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave o muy grave,

en la que, tras la actuación de dicho inhalador, se administran 50 µl de dicha disolución que comprende fumarato de formoterol a una dosis por actuación de 6 µg y dipropionato de beclometasona a una dosis de 100 µg por actuación.

2. La formulación en disolución según la reivindicación 1 en la que el inhalador está fabricado de aluminio.

Figura 1: % acumulado de distribuciones de masa fina de BDP y FF

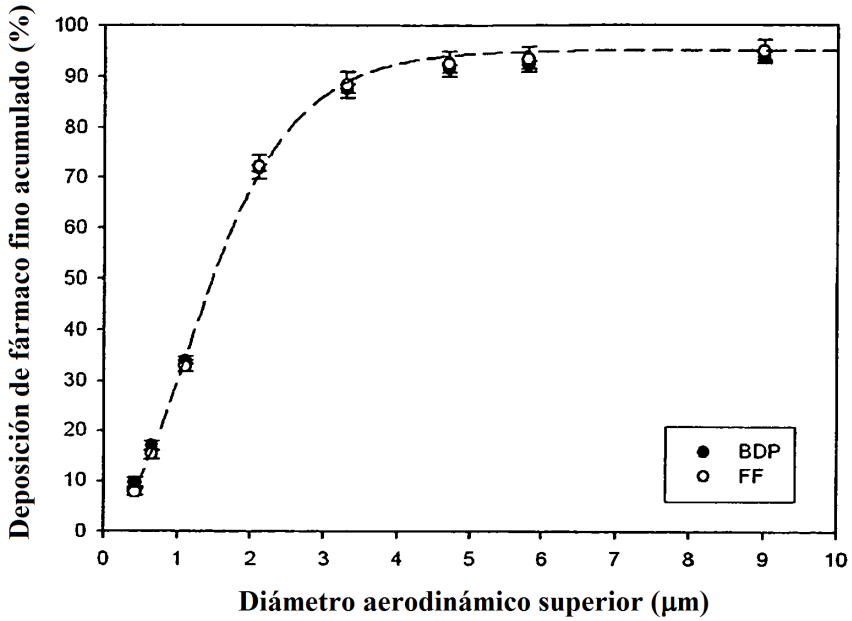
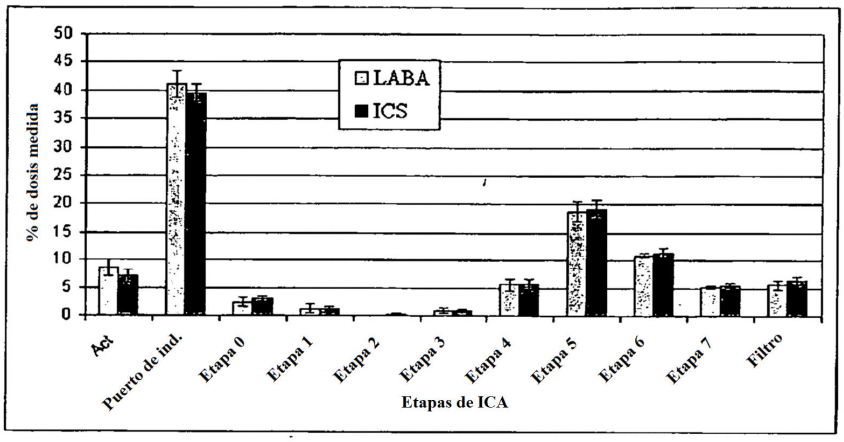



Figura 2 de referencia: Porcentaje de deposición etapa por etapa de ICA (de dosis medida) de LABA e ICS. Las barras representan media ± DE (n=6)