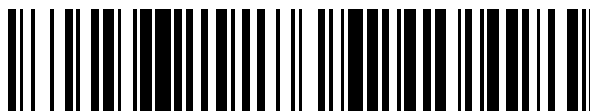


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 733**

51 Int. Cl.:

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 31/37 (2006.01)

A61K 31/46 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2006 E 06701649 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2013 EP 1843750**

54 Título: **Formulación del nebulizador**

30 Prioridad:

31.01.2005 GB 0501956

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

06.02.2014

73 Titular/es:

**BREATH LIMITED (100.0%)
88 MOUNT PLEASANT
BIGGIN HILL, KENT TN16 3TR, GB**

72 Inventor/es:

**MCAFFER, IAN GARDNER CAMERON y
TASKO, PETER ERNEST**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 441 733 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

Formulación del nebulizador

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se relaciona con una formulación del nebulizador, particularmente una formulación del nebulizador y un método de tratamiento para enfermedades tales como Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y asma usando la formulación.

10 Los nebulizadores proporcionan un medio para administrar los fármacos a las vías respiratorias de un paciente mientras el paciente respira a una velocidad aproximadamente normal. Están particularmente indicados para los pacientes que no pueden, ya sea debido a la edad o lesión o de cualquier otra forma, inhalar a las velocidades mucho mayores requeridas para la administración de fármacos a través de inhaladores de dosis medida o inhaladores de polvo seco y para los pacientes que por cualquier razón no pueden coordinar la activación del inhalador de dosis medida con su inhalación de aire. El aparato nebulizador crea un vapor que contiene partículas de fármaco y el paciente respira el vapor a través de una boquilla o máscara unida al nebulizador. Típicamente, los nebulizadores se usan para suministrar fármacos para el
15 tratamiento de trastornos de las vías respiratorias tales como el asma y la EPOC.

20 De acuerdo con los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos, la EPOC es actualmente la cuarta causa principal de muerte en los Estados Unidos (detrás de la enfermedad cardíaca, cáncer y accidente cerebrovascular), cobrando la vidas de más de 100,000 estadounidenses cada año. Un estimado de 16 millones de estadounidenses se han diagnosticado con alguna forma de EPOC, y hasta otros 16 millones tienen la afección, pero aún no se han diagnosticado. La EPOC se considera por tanto como una amenaza importante y creciente para el cuidado de la salud en los Estados Unidos y por todo el resto del mundo.

25 Una formulación conocida para el tratamiento de EPOC comprende albuterol (conocido además como salbutamol) e ipratropio en una ampollita que contiene 3.0 ml de solución, y se describe en WO 03/037159 y la patente equivalente de Estados Unidos 6632842. En el uso, el contenido de la ampollita se vierte en la cámara del nebulizador y el paciente respira después el vapor generado hasta que se usa el contenido de la ampollita. El tratamiento se requiere típicamente hasta 4 veces al día, en intervalos regulares.

30 Un método conocido para tratar los trastornos de las vías respiratorias y para aumentar el cumplimiento del paciente que comprende proporcionar un nebulizador que contiene unidades separadas de levalbuterol e ipratropio se describe en US 6,571,790. El perfil terapéutico favorable de levalbuterol comparado con albuterol racémico se conoce de Berger 2003, Annals of Allergy Asthma and Immunology, 90:583-592, mientras que una terapia que combina levalbuterol e ipratropio se conoce de Truitt y otros 2003, Chest, 123:128-135.

35 El bajo cumplimiento por parte del paciente es generalmente un problema conocido con los fármacos nebulizados, ya que el período de nebulización requerido para administrar una dosis es largo, típicamente decenas de minutos, quizá media hora para una dosis típica. Los niños y adultos pueden aburrirse durante este período. Los pacientes que detienen prematuramente la nebulización no reciben una dosis completa. Esto puede a su vez conducir además a un cumplimiento reducido del paciente como la dosis inadecuada falla para proporcionar la terapia adecuada, desalentando además el uso.

40 Es un objeto de la presente invención proporcionar formulaciones y sus usos que superan o al menos mejoran uno o más de los problemas identificados anteriormente.

Resumen de la invención

45 La presente invención proporciona formulaciones nuevas del nebulizador, adecuadas para el tratamiento de EPOC, asma y otras afecciones asociadas con la obstrucción reversible de las vías respiratorias. Las formulaciones se pueden utilizar en una variedad de aparatos nebulizadores conocidos con un desperdicio reducido de ingredientes y/o cumplimiento aumentado del paciente.

50 La invención proporciona un método de tratamiento de EPOC, asma y otras afecciones asociadas con la obstrucción reversible de las vías respiratorias que comprende administrar a través de un nebulizador, una formulación que contiene levalbuterol e ipratropio en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Más específicamente, la presente invención proporciona un método de tratamiento de EPOC, asma y otras afecciones

asociadas con la obstrucción reversible de las vías respiratorias, que comprende proporcionar un nebulizador y una ampollita que contiene no más de 2.2 ml de una formulación que comprende levalbuterol e ipratropio, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y administrar la formulación usando el nebulizador.

5 Una ampollita llena de la invención contiene una formulación de levalbuterol e ipratropio, y una ampollita más específica contiene una formulación del nebulizador, en donde la formulación contiene de 1.0 a 1.5 mg de levalbuterol, y de 0.4 a 0.70 mg de ipratropio, en un volumen total de 0.3 a 2.2 ml.

10 La invención proporciona además un método para aumentar el cumplimiento del paciente en el uso de una formulación del nebulizador, que comprende proporcionar un nebulizador, y una ampollita que contiene dicha formulación, en donde la formulación comprende levalbuterol e ipratropio en un vehículo farmacéuticamente aceptable y en donde la ampollita contiene no más de 2.2 ml y no menos de 0.3 ml de dicha formulación, y administrar la formulación usando el nebulizador.

Un estuche de la invención comprende una formulación de la invención con instrucciones sobre cómo usarlo.

15 Descripción detallada de las modalidades preferidas

La invención permite el uso de formulaciones del nebulizador sin el límite inferior en el volumen típicamente asociado con la técnica. El agonista beta se formula con y administra y con ipratropio.

20 La referencia a estos agentes activos en la presente descripción se pretende referir además a derivados farmacéuticamente aceptables de éstos, tales como, pero sin limitarse a sales, ésteres, éteres de enol, ésteres de enol, ácidos, bases, solvatos, hidratos o profármacos de éstos. El ipratropio es un agente anticolinérgico y tiene un efecto broncodilatador, y puede así ayudar al suministro de, y actuar en sinergia con el efecto broncodilatador de levalbuterol. Así, la referencia a ipratropio incluye, pero sin limitarse a, cualquier forma de ipratropio, que tiene un efecto anticolinérgico en los pacientes que sufren de EPOC, que incluyen, pero sin limitarse a, todas las formas automáticas, formas de enantiómeros, estereoisómero, anhídridos, sales de adición de ácido, sales de bases, solvatos, análogos y derivados de ipratropio.

25 Existen algunas sales aceptables de ipratropio y para la invención estas pueden incluir, pero sin limitarse a, sales de haluro, tales como bromuro, cloruro y yoduro, descritas por ejemplo en la patente de Estados Unidos núm. 3,505,337, que se incorpora en la presente como referencia.

30 Un método de tratamiento de EPOC o asma que usa las enseñanzas de la invención comprende administrar a un paciente humano a través de un nebulizador, una formulación que contiene cantidades eficaces de levalbuterol e ipratropio en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y se espera lograr, usando esta formulación de la ampollita, una mejor aceptación de la medicina y mejorar el cumplimiento del paciente.

35 Una ventaja adicional anticipada es que la concentración de los ingredientes activos se puede aumentar, con el resultado que las ampollitas de la invención pueden contener un volumen reducido mientras que conservan sustancialmente la misma unidad de dosificación del fármaco que se administra. En una modalidad de la invención la concentración total de la ampollita (es decir que incluye los ingredientes activos e inactivos) es sustancialmente la misma que en las formulaciones anteriores, pero el volumen de la ampollita es aproximadamente la mitad. Con un volumen reducido, hay tiempo de nebulización reducido. Esto mejorará además el cumplimiento del paciente ya que hay menos tiempo, por ejemplo, para los pacientes que se aburren o se distraen mientras que usan el nebulizador.

45 En modalidades preferidas de la invención, se reduce el volumen de la ampollita, lo que permite un tiempo de nebulización reducido, ya que se reduce la concentración ampollita.

50 Las composiciones proporcionadas en la presente descripción se usan para tratar, prevenir, o mejorar uno o más síntomas de un trastorno broncoconstrictor o enfermedad en un sujeto humano. En una modalidad, el método incluye la administración del nebulizador a un sujeto de una cantidad eficaz de una composición que contiene levalbuterol e ipratropio, por lo cual la enfermedad o trastorno se trata o previene.

55 La invención se refiere particularmente a formulaciones para el tratamiento de EPOC y asma, que incluyen, pero sin limitarse a, bronquitis crónica, enfisema, y cor pulmonale asociado (enfermedad cardíaca secundaria a la enfermedad de los pulmones y sistemas respiratorias) con hipertensión pulmonar, hipertrofia ventricular derecha e insuficiencia cardíaca derecha, y además asma bronquial, asma alérgico y asma intrínseco, por ejemplo, asma tardío e hipersensibilidad de las vías respiratorias.

Las formulaciones de la presente invención se diseñan para la administración por nebulizador. Una solución nebulizada es

una que se dispersa en el aire para formar un aerosol, y un nebulizador genera gotas de líquido muy finas adecuadas para la inhalación en el pulmón. Los nebulizadores usan típicamente aire comprimido, ondas ultrasónicas, o una malla vibrante para crear una niebla de las gotas y pueden tener además un deflector para eliminar las gotas más grandes de la niebla por impacto. Una variedad de nebulizadores están disponibles para este propósito, tales como nebulizadores ultrasónicos, nebulizadores a chorro y nebulizadores accionados por la respiración. En el uso, las boquillas o máscaras se unen típicamente a un paciente para ayudar al suministro de la solución nebulizada.

En modalidades preferidas de la invención, las formulaciones son para el suministro con y los pacientes se tratan usando un nebulizador de alta eficiencia, particularmente, uno que puede suministrar al menos 15%, preferentemente al menos 25%, con mayor preferencia al menos 35% de la sustancia fármaco a los pulmones del paciente.

En modalidades específicas de la invención, las formulaciones se suministran usando un nebulizador a chorro de alta eficiencia, un nebulizador ultrasónico de alta eficiencia o un nebulizador de malla vibrante de alta eficiencia, el uso de estos dispositivos que permite y/o mejora el uso de las formulaciones de la invención de volumen reducido. Los nebulizadores a chorro se prefieren particularmente, y un ejemplo es el nebulizador PARI LC Plus (marca comercial registrada, Pari GmbH, Alemania)

La invención es de particular aplicación para la EPOC. Específicamente, un método de tratamiento de EPOC de acuerdo con la presente invención comprende por tanto:-

(1) proporcionar:-

a) un nebulizador, y

b) una ampolla que contiene no más de 2.2 ml de una formulación que comprende levalbuterol e ipratropio en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y

(2) administrar la formulación usando el nebulizador.

Preferentemente, la invención proporciona y usa ampollas que contienen no menos de 0.5 ml de la formulación, con mayor preferencia de 1.0 a 2 ml de dicha formulación, y muy preferentemente de 1.5 ml a 2 ml de dicha formulación. Estos volúmenes reducidos pueden conducir a reducciones significativas en los tiempos de tratamiento, con las esperadas ventajas explicadas.

Las formulaciones y composiciones de la invención comprenden generalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo es preferentemente un vehículo líquido. Además, el vehículo preferentemente comprende agua y puede comprender otros componentes.

Una ampolla llena de la invención contiene una formulación de levalbuterol e ipratropio. Esto es generalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable y tamponado para uso humano a un pH de 3.5 - 5.5. Las formulaciones de los ejemplos se tamponan aproximadamente a pH 4. El levalbuterol se usa en los ejemplos como la sal de HCl, aunque otras sales son adecuadas, y el ipratropio se usa generalmente como su sal de HBr, aunque son adecuadas de nuevo otras sales. El HCl se usa convenientemente para el ajuste de pH. Las formulaciones están libres de conservantes, lo que es una ventaja tal y como algunos conservantes se pueden asociar con efectos broncoconstrictores - el efecto opuesto que se requiere por la formulación. El agua se usa para proporcionar el vehículo y se prefiere agua para inyección debido a su pureza.

Uno o más agentes de ajuste de la tonicidad se pueden añadir para proporcionar la fuerza iónica deseada. Los agentes de ajuste de la tonicidad para usar en la presente descripción incluyen aquellos que no muestran actividad farmacológica o sólo una actividad insignificante después de la administración. Se pueden usar agentes de ajuste de la tonicidad orgánicos e inorgánicos. Las composiciones de la invención pueden incluir además excipientes y/o aditivos. Ejemplos de estos son los tensioactivos, estabilizadores, agentes formadores de complejos, antioxidantes, o conservantes que prolongan la duración del uso de la formulación farmacéutica terminada, aromatizantes, vitaminas, u otros aditivos conocidos en la técnica. Los agentes formadores de complejos incluyen, pero sin limitarse a, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o una sal del mismo, tal como la sal disódica, ácido cítrico, ácido nitrilotriacético y las sales de estas. En una modalidad, el agente formador de complejos es EDTA. Los conservantes incluyen, pero sin limitarse a, aquellos que protegen la solución de la contaminación con partículas patógenas, que incluyen el cloruro de benzalconio o ácido benzoico o benzoatos tales el benzoato de sodio. Los antioxidantes incluyen, pero sin limitarse a, vitaminas, provitaminas, ácido ascórbico, vitamina E o sales o ésteres de los mismos.

Las formulaciones como se describen en esta invención se pueden preparar fácilmente por una persona de experiencia en la técnica. En un método, una solución de NaCl se prepara con concentración aproximadamente de 9g/l. Para esto se añaden bromuro de ipratropio a una concentración según se desea, pero típicamente aproximadamente de 0.25mg/ml y levalbuterol, de nuevo a la concentración deseada, pero típicamente aproximadamente de 0.625 mg/ml. HCl se añade después para dar un pH final aproximadamente de 4.0. Esta formulación se puede llenar en ampolletas usando tecnología de soplado, llenado y sellado (descrito en más detalle más abajo) para producir ampolletas con el volumen extraíble requerido de formulación.

La referencia a una ampolleta con un volumen especificado y al volumen extraíble de una ampolleta se refiere al volumen de solución que se puede extraer de la ampolleta en el uso normal, por ejemplo, rompiéndola y vertiendo el contenido sin lavar activamente la ampolleta o llevar a cabo métodos de extracción científica. Hay adicionalmente alguna tolerancia en los volúmenes enumerados según varían en su exactitud las máquinas de llenado. A modo de ilustración, "una ampolleta que contiene 3 ml de solución" y una "ampolleta de 3 ml" dicen que, ambos se refieren a una ampolleta que contiene aproximadamente 3.1 a aproximadamente 3.2, generalmente aproximadamente 3.15 ml de solución y que, cuando se abre y vierte en los nebulizadores resulta en aproximadamente 3 ml de solución que se transfiere en el nebulizador. Por tanto, los volúmenes enumerados se refieren a la cantidad de solución que se puede extraer fácilmente a partir de la ampolleta en vez de la cantidad que se llena la ampolleta.

Las modalidades preferidas de la invención proporcionan métodos y ampolletas para adultos, para los que la dosis típica de levalbuterol es aproximadamente 1.25 miligramos. Una dosis típica de ipratropio es aproximadamente 0.5 miligramos. Las ampolletas contienen así adecuadamente dichas cantidades de ingredientes activos en su volumen extraíble.

Las ampolletas de la invención tienen un volumen reducido, y contienen 2.2 ml o menos de dicha formulación, preferentemente 2.0 ml o menos de dicha formulación o 1.0 a 2 ml de dicha formulación. Las modalidades específicas de la invención, expuestas en detalle más abajo, proporcionan ampolletas de aproximadamente 2 ml. Otros volúmenes adecuados de ampolleta son aproximadamente 1.5 ml, aproximadamente 1.0 ml y aproximadamente 0.5 ml.

En el uso de las formulaciones de la invención, es posible suministrar una dosis suficiente de ipratropio y levalbuterol en un período corto de tiempo que es necesario para las formulaciones de combinación conocidas. Por tanto, la invención en otro aspecto proporciona un método para aumentar el cumplimiento del paciente en el uso de una formulación del nebulizador, que comprende

(1) proporcionar:-

a) un nebulizador, y

b) una ampolleta que contiene dicha formulación, en donde la formulación comprende levalbuterol e ipratropio en un vehículo farmacéuticamente aceptable y en donde la ampolleta contiene no más de 2.2 ml y no menos de 0.3 ml de dicha formulación, y

(2) administrar la formulación usando el nebulizador.

El volumen de la ampolleta se puede reducir siguiendo las enseñanzas de la invención. Sin embargo, hay un límite práctico para la concentración del contenido de ampolletas de la invención en tanto que cantidades muy pequeñas de líquidos altamente concentrados se derraman fácilmente y no son fáciles para dispensar con precisión. En los métodos y formulaciones preferidas, las ampolletas no contienen más de 2 ml y no menos de 0.5 ml de dicha formulación.

La formulación usada en el método contiene típicamente de 0.75-2.0 mg de levalbuterol, preferentemente de 1.0 a 1.5 mg de levalbuterol. La formulación contiene además típicamente de 0.25 a 1.0 mg de ipratropio, preferentemente de 0.4 a 0.70 mg de ipratropio. Estas formulaciones tienen preferentemente volúmenes de aproximadamente 2.0 ml, aproximadamente 1.5 ml, aproximadamente 1.0 ml o aproximadamente 0.5 ml.

Una ampolleta específica contiene una formulación del nebulizador de:-

a) de 1.0 a 1.5 mg de levalbuterol, y

b) de 0.40 a 0.70 mg de ipratropio,

en un volumen de 0.3 a 2.2 ml.

El volumen total es preferentemente de 0.5ml a 2 ml, y con mayor preferencia tiene un volumen total de aproximadamente 2 ml o aproximadamente 1.5ml.

5

En el uso de la invención, la concentración aumentada de los ingredientes activos, ipratropio y levalbuterol, permite volúmenes más pequeños de la formulación que se usa. Generalmente, el levalbuterol está presente en aproximadamente 0.57 mg/ml o superior, aproximadamente 0.63 mg/ml o superior, o aproximadamente 0.83 mg/ml o superior. Una ampolleta con un volumen extraíble de 0.5 ml puede contener levalbuterol en aproximadamente 2.5mg/ml. El ipratropio está generalmente presente a una concentración de aproximadamente 0.23 mg/ml o superior, aproximadamente 0.25 mg/ml o superior, o aproximadamente 0.33 mg/ml o superior. Una ampolleta con un volumen extraíble de 0.5 ml puede contener ipratropio en aproximadamente 1 mg/ml.

10

Por tanto se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen levalbuterol y un agente anticolinérgico para la administración a través de la nebulización. Las composiciones preferentemente se filtran estériles y llenan en ampolletas o frascos, que incluyen frascos de dosis unitaria, que proporcionan formulaciones de dosis unitarias estériles para uso en un nebulizador.

15

En una modalidad adicional, la presente invención proporciona un envase que contiene un frasco, que comprende una dosis unitaria única de una cantidad terapéuticamente eficaz de levalbuterol e ipratropio en una solución estéril o una pluralidad de dichos frascos.

20

El volumen extraíble de cada dosis unitaria de una modalidad específica de la invención comprende aproximadamente 1.25 mg de levalbuterol (o cantidad equivalente de un derivado de este) y aproximadamente 0.5 mg de bromuro de ipratropio (o cantidad equivalente de un derivado de este) en una solución acuosa, estéril. La solución contiene cloruro de sodio a aproximadamente 9mg/ml para hacer que la solución sea isotónica y ácido clorhídrico para ajustar el pH de la solución a aproximadamente 4.0. Es opcional incluir un agente quelante, tal como EDTA. El volumen preferentemente es aproximadamente 2.0 ml o aproximadamente 1.5 ml.

25

La invención proporciona además estuches para uso en el tratamiento de las enfermedades descritas en la presente. Los estuches comprenden:-

30

(1) un envase que contiene una dosis unitaria única de una cantidad terapéuticamente eficaz de levalbuterol más ipratropio; e

(2) instrucciones sobre cómo se usa la dosis.

35

La dosis unitaria única es adecuadamente como se describe en otro lugar en la presente descripción en relación con las formulaciones de la invención. Las instrucciones indican al paciente acerca de cómo se debe usar la dosis junto con un nebulizador, tal como abrirlo y transferir su contenido en el nebulizador, cómo opera el nebulizador y cuánto se debe continuar nebulizando para completar la administración de la dosis.

40

Los estuches de la invención pueden contener una pluralidad de dosis unitarias únicas. Un estuche comprende al menos 120 o al menos 125 dosis unitarias únicas que se diseñan para proporcionar el valor de dosis de un mes que se deben tomar 4 veces por día. Otro estuche comprende al menos 25 o al menos 28 dosis unitarias únicas, diseñadas para el suministro de una semana a 4 por día. Otros estuches pueden contener útilmente 30 o 60 dosis unitarias únicas.

45

Para las modalidades de la invención en la que el volumen extraíble es 2.2 ml o menos, especialmente donde el volumen es 2.0 ml o 1.5 ml o menos, las instrucciones pueden explicar que la presente formulación se puede administrar en menos tiempo que la formulación previamente conocida, tal como una formulación de 3 ml conocida, reforzando por tanto esta ventaja de la invención y mejorando las perspectivas para el cumplimiento aumentado del paciente. Preferentemente, las instrucciones explican que el paciente debe continuar administrado la dosis hasta que se administre la dosis completa.

50

Las formulaciones de la invención son adecuadas para llenar en ampolletas usando métodos "soplado, llenado y sellado" (BFS). El principio es que un parison plástico se extruye a partir del polímero, se forma en un envase, se llena y se sella en una operación aséptica única. BFS es ahora el método preferido para la fabricación aséptica de ampolletas debido a la flexibilidad en el diseño del envase, calidad total del producto, salida de producto y bajos costos operacionales. Precisiones de llenado mejores que $\pm 5\%$ se han observado para volúmenes de envase tan pequeños como 0.5 ml y por tanto BFS es adecuado para la fabricación de ampolletas de acuerdo con la invención.

55

Una operación BFS incluye el proceso de múltiples etapas de moldeo por soplado, llenado aséptico y sellado hermético de los productos líquidos con volúmenes de llenado que oscilan de 0.1 ml a 1,000 ml, aunque son más comunes para volúmenes de ampollitas en el intervalo de 0.5 ml a 5 ml. Una variedad de polímeros se pueden usar en el proceso; polietileno y polipropileno de baja y alta densidad son los más populares

5 Además, el flujo del proceso BFS se afecta normalmente sólo por dos materias primas - producto y polímero- que se procesan cada uno en línea, y de ese modo hacen el proceso susceptible a grandes tamaños de lotes ininterrumpidos, algunos en exceso de 500,000 o 1,000,000 unidades, y duraciones de llenado de hasta 120 horas.

10 En una operación típica, para formar el envase, termoplástico se extruye continuamente en un molde tubular. Cuando el tubo alcanza la longitud adecuada, se cierra el molde y se corta el parison. La parte inferior del parison se aprieta, cierra y la parte superior se mantiene en su lugar con un conjunto de mordazas de sostenimiento. El molde se transfiere después a una posición debajo de la estación de llenado. Para llenar el envase, el ensamblaje de la boquilla baja en el parison hasta que las boquillas forman un sello con el cuello del molde. La formación del envase se completa aplicando vacío en el lado del molde del envase y soplando aire filtrado estéril en el interior del envase. El sistema de llenado suministra una dosificación precisa de producto en el envase. Las boquillas se retraen en su posición original. Por último, para sellar el envase, después de finalizado el proceso de llenado, la parte superior del envase permanece semi-fundida. Los moldes separados sellados se cierran para formar la parte superior y sellar herméticamente el envase. Los moldes abiertos y el envase se transporta después fuera de la máquina. Todo el proceso anterior se opera en condiciones de procesamiento aséptico farmacéutico.

20 Las máquinas BFS están disponibles comercialmente de un número de proveedores, que incluyen Weiler Engineering, Inc. (Estados Unidos) y rommelag USA Inc (Estados Unidos).

25 La invención se ilustra ahora en los ejemplos no limitantes siguientes.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se preparó una formulación del nebulizador a granel que tiene la siguiente composición:-

| Componente | Cantidad/Concentración |
|--------------------------------|------------------------|
| Levalbuterol | 0.625 mg/ml |
| Ipratropio | 0.25 mg/ml |
| solución NaCl (para inyección) | 9mg/ml |
| HCl | Ajustar pH a 4.0 |

30 La formulación se cargó en ampollitas plásticas de 2 ml con torsión en la parte superior (volumen extraíble).

Ejemplo 2

Se preparó una formulación del nebulizador a granel que tiene la siguiente composición:-

| Componente | Cantidad / Concentración |
|--------------------------------|--------------------------|
| Levalbuterol | 0.83 mg/ml |
| Ipratropio | 0.33 mg/ml |
| solución NaCl (para inyección) | 9mg/ml |
| HCl | Ajustar pH a 4.0 |

35 La formulación se cargó en ampollitas plásticas de 1.5 ml con torsión en la parte superior (volumen extraíble).

La invención proporciona por tanto formulaciones del nebulizador y sus usos

REIVINDICACIONES

- 5
1. Uso de una formulación que comprende levalbuterol e ipratropio en un vehículo farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de EPOC o asma en donde el medicamento se administra a través de una ampolla de nebulizador que contiene no más de 2.2 ml de dicha formulación.
2. El uso de la reivindicación 1, en donde la ampolla contiene no menos de 0.5 ml de dicha formulación.
3. El uso de la reivindicación 1, en donde la ampolla contiene 1.0 a 2 ml de dicha formulación.
- 10
4. El uso de la reivindicación 1, en donde la ampolla contiene 1.5 ml a 2 ml de dicha formulación.
5. El uso de la reivindicación 1, en donde el medicamento es para el tratamiento del asma.
- 15
6. El uso de la reivindicación 1, en donde el medicamento es para el tratamiento de la EPOC.
7. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la formulación contiene aproximadamente 1.25 miligramos de levalbuterol.
- 20
8. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la formulación contiene aproximadamente 0.5 miligramos de ipratropio.
9. Una ampolla llena que contiene una formulación que comprende levalbuterol e ipratropio, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde la ampolla contiene no más de 2.2 ml de dicha formulación.
- 25
10. La ampolla llena de la reivindicación 9, que contiene 2.0 ml o menos de dicha formulación.
11. La ampolla llena de la reivindicación 9, que contiene 1.0 a 2.0 ml de dicha formulación.
- 30
12. Uso de una formulación que comprende levalbuterol e ipratropio en un vehículo farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para aumentar el cumplimiento del paciente en el uso de una formulación del nebulizador en donde el medicamento se administra a través de una ampolla que contiene no más de 2.2 ml y no menos de 0.3 ml de dicha formulación.
- 35
13. El uso de la reivindicación 12, en donde la ampolla contiene no más de 2 ml y no menos de 0.5 ml de dicha formulación.
14. El uso de la reivindicación 12, en donde la formulación contiene 0.75 a 2.0 mg de levalbuterol.
- 40
15. El uso de la reivindicación 12, en donde la formulación contiene 1.0 a 1.5 mg de levalbuterol.
16. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 12-15, en donde la formulación contiene de 0.25 a 1.0 mg de ipratropio.
17. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 12-15, en donde la formulación contiene de 0.4 a 0.7 mg de ipratropio.
- 45
18. Un estuche que comprende:-
(1) una ampolla, que contiene una dosis unitaria única de 2.2 ml o menos en volumen de una cantidad terapéuticamente eficaz de levalbuterol e ipratropio, y un vehículo farmacéuticamente aceptable; e
(2) instrucciones sobre cómo se usa la dosis.
- 50
19. El estuche de la reivindicación 18, en donde las instrucciones explican que la dosis unitaria única se puede administrar en menos tiempo que una formulación previamente conocida.
20. El estuche de la reivindicación 18 o 19, en donde las instrucciones explican que el paciente debe continuar administrando la dosis hasta que se administre la dosis completa.
- 55
21. El estuche de cualquiera de las reivindicaciones 18-20, en donde la dosis unitaria única es aproximadamente 2.0 ml en volumen.
22. El estuche de la reivindicación 21, en donde el volumen es aproximadamente 1.5ml.

23. El estuche de cualquiera de las reivindicaciones 18-22, que comprende las instrucciones para suministrar la dosis usando un nebulizador de alta eficiencia.
- 5 24. El estuche de la reivindicación 21 en donde el nebulizador es un nebulizador a chorro.
25. El estuche de cualquiera de las reivindicaciones 18-24, que comprende al menos 25 de dichas dosis unitarias únicas.
- 10 26. El estuche de la reivindicación 25, que comprende al menos 120 de dichas dosis unitarias únicas.
27. Una formulación que comprende levalbuterol e ipratropio en un vehículo farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento de la EPOC o asma en donde el medicamento se administra a través de una ampolla de nebulizador que contiene no más de 2.2 ml de dicha formulación.
- 15