

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 468 835**

51 Int. Cl.:

A61P 11/06 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2010 E 10799028 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2014 EP 2515853**

54 Título: **Terapia combinada para EPOC**

30 Prioridad:

23.12.2009 EP 09180670

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

17.06.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BONELLI, SAURO;
ZAMBELLI, ENRICO y
USBERTI, FRANCESCA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 468 835 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

Terapia combinada para EPOC

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas en disolución en forma de aerosol previstas para su uso con inhaladores presurizados de dosis medida, que comprenden cloruro de glicopirronio y formoterol o una de sus sales. La invención se refiere además al uso de dichas formulaciones en la prevención y la terapia de trastornos respiratorios, entre los que se incluye EPOC.

Antecedente de la invención

10 El bromuro de glicopirronio (también conocido como glicopirrolato) es un agente anticolinérgico muscarínico M3 utilizado para reducir la salivación asociada con la administración de determinados anestésicos, y como terapia complementaria para úlceras pépticas. Se ha notificado que también es eficaz en el tratamiento de síntomas asmáticos (Hansel y col., Chest 2005; 128:1974-1979).

El documento WO 2005/107873 se refiere al uso del glicopirrolato para el tratamiento del asma infantil.

15 El documento WO 01/76575 divulga una formulación de liberación controlada para la administración pulmonar de glicopirrolato. La formulación está prevista para su uso en el tratamiento de enfermedades respiratorias, en particular de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La solicitud se centra en formulaciones de polvo seco adecuadas para su administración mediante un inhalador de polvo seco (IPS).

El documento WO 2005/074918 divulga combinaciones de glicopirrolato con fármacos glucocorticoides, y su uso para tratar enfermedades del tracto respiratorio.

20 El documento WO 2005/110402 se refiere a combinaciones de glicopirrolato y un agonista beta-2 de la clase del indano o de derivados de benzotiazol-2-ona para el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias.

25 El documento WO 2006/105401 se refiere a combinaciones de un agente anticolinérgico, un corticoesteroide y un agonista beta de acción prolongada en la prevención y el tratamiento de enfermedades respiratorias, inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias. El anticolinérgico es opcionalmente glicopirrolato.

De acuerdo con los documentos WO 2007/057223 y WO 2007/057222, las combinaciones de bromuro de glicopirronio respectivamente con un esteroide antiinflamatorio y, en particular, con furoato de mometasona proporciona una ventaja terapéutica en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias.

30 Los documentos WO 2007/057221 y WO 2007/057219 se refieren a combinaciones de una sal de glicopirronio con un agonista beta-2 derivado de indanilo (o un análogo) y respectivamente con un esteroide antiinflamatorio y, en particular, con furoato de mometasona.

Se han mencionado otros contraiones (incluyendo entre otros el ion cloruro) como posibles alternativas al contraión bromuro del glicopirronio. El documento WO 2006/100453 propone el uso de sales de yoduro, acetato y sulfato como alternativa al bromuro de glicopirronio debido a las dificultades de molienda asociadas a este último.

35 El documento WO 00/07567 A1 en su Ejemplo 4 divulga una formulación medicinal en forma de aerosol (suspensión) en la que a una mezcla de fumarato de formoterol micronizado, bromuro de glicopirronio micronizado y cromoglicato de sodio micronizado, se añade una mezcla propulsora de HFA, monóxido de dinitrógeno, y un 2% en peso de etanol.

40 La monografía de Martindale de enero de 2002 sobre el bromuro de glicopirronio muestra que en las investigaciones sobre la compatibilidad de esta sustancia con disoluciones de infusión para inyecciones y aditivos mostró que la estabilidad del bromuro de glicopirronio es dudosa por encima de pH 6 debido a la hidrólisis del éster.

El documento US 2002/025299 A1 divulga formulaciones en disolución en forma de aerosol presurizado de diferentes principios activos entre los cuales se encuentra formoterol o su combinación con beclometasona dipropionato acidificado mediante HCl almacenado en un tipo especial de bote.

45 El documento WO 2005/074900 A2 divulga una combinación inhalable de un anticolinérgico y un mimético beta-2 para el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, tales como EPOC. En la descripción del glicopirrolato racémico, uno de sus enantiómeros (R,R-glicopirrolato) o sus diastereoisómeros y sales se citan de forma general, sin embargo, en los Ejemplos solamente se divulgan la formulación DPI y la formulación de la suspensión pMDI del enantiómero R,R combinado con formoterol.

50 El documento WO 2008/000482 A1 divulga un procedimiento para preparar formulaciones en forma de polvo seco de una sal de glicopirronio con un agente antiadherente (estearato metálico y/o azúcar cristalino) y premezclando partículas portadoras.

El documento EP 1 894 568 A1 divulga un medicamento que comprime una sal de glicopirronio, un agonista beta-2 (tal como formoterol) y un corticoesteroide para la administración secuencial o separada para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructivas de las vías respiratorias. El medicamento, en forma inhalable, puede ser una disolución o dispersión (suspensión) en forma de aerosol en un propulsor, una composición acuosa nebulizable, una composición de polvo seco (IPS). Los ejemplos se dirigen a formulaciones IPS o solamente a dispersiones de los principios activos micronizados en mezclas de HFA etanol en presencia de lactosa y/o ácido oleico, si es necesario.

El documento US 2006/0257324 divulga la administración de una combinación de dos o más fármacos disueltos en un sistema codisolvente-propulsor HFA con sustancialmente la misma distribución del tamaño de partícula que permite su deposición simultánea en el mismo tracto de la región pulmonar. La formulación comprende un agonista beta-2 (formoterol o carmoterol como ejemplo) y un corticoesteroide (beclometasona dipropionato como ejemplo), o un anticolinérgico como bromuro de ipratropio, oxitropio, tiotropio o glicopirronio (solamente se cita de forma genérica).

Hasta la presente divulgación, no existe evidencia publicada de que el cloruro de glicopirronio sea tanto clínicamente eficaz como capaz de formularse de una forma adecuada para su administración a pacientes con enfermedad respiratoria. Los presentes inventores han observado que el cloruro de glicopirronio tiene varias ventajas sobre el bromuro de glicopirronio con respecto a las formulaciones farmacéuticas. En particular, el cloruro de glicopirronio tiene mejores propiedades de solubilidad que el bromuro de glicopirronio, y también se ha encontrado que tiene mejor compatibilidad con otros principios activos, especialmente con formoterol.

Formoterol es un fármaco beta-2 agonista que puede relajar la musculatura lisa de los bronquios y para abrir las vías respiratorias para reducir las condiciones en las que se produce tos. Se utiliza habitualmente en la gestión del asma y otras afecciones respiratorias.

Recientemente, una terapia combinada eficaz que comprende fumarato de formoterol y beclometasona dipropionato (un corticoesteroide) está a disposición con el nombre comercial Foster®. Foster® está diseñado para administrarse mediante aerosol a los pulmones usando un inhalador presurizado de dosis medida (pMDI). Se ha sabido durante mucho tiempo que las disoluciones en forma de aerosol de fumarato de formoterol son relativamente inestables y tienen una vida útil corta cuando se almacena en condiciones que no son óptimas. La formulación Foster® incorpora una cantidad de ácido inorgánico destinado a estabilizar el componente de formoterol (como se describe en el documento EP 1157689).

Sería deseable proporcionar un producto combinado en forma de aerosol que combine las ventajas terapéuticas del formoterol y el cloruro de glicopirronio, de manera opcional con beclometasona dipropionato. Dicho producto se debería formular de una forma tal que cada principio farmacéuticamente activo individual se administre a los pulmones con una dosis eficaz y consistente durante una vida prolongada del producto, e idealmente sin necesidad de almacenamiento en condiciones especiales de temperatura o humedad.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona una formulación farmacéutica en forma de aerosol que comprende:

- (a) cloruro de glicopirronio en una dosificación comprendida en el intervalo de 0,5-100 µg por activación; y
- (a) formoterol o una de sus sales en una dosificación comprendida en el intervalo de 1-25 µg por activación;

disuelta en un propulsor de HFA y un codisolvente, caracterizada por que dicha composición contienen una cantidad de HCl 1 M en el intervalo de 0,1-0,3 µg/µl. De manera opcional, la formulación comprende además beclometasona dipropionato.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un producto de combinación que comprende cloruro de glicopirronio y formoterol o una de sus sales para la prevención o el tratamiento de EPOC y otras enfermedades respiratorias.

En otro aspecto más, la invención proporciona un bote para su uso con un pMDI que comprende:

- (a) cloruro de glicopirronio en una dosificación comprendida en el intervalo de 0,5-100 µg por activación; y
- (a) formoterol o una de sus sales en una dosificación comprendida en el intervalo de 1-25 µg por activación;

disueltos en una mezcla de un propulsor de HFA y un codisolvente caracterizada por que dicha composición contienen una cantidad de HCl 1 M en el intervalo de 0,1-0,3 µg/µl.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Cuando se hicieron intentos de formular un producto de formulación en disolución en combinación que comprende cloruro de glicopirronio y formoterol se ha descubierto sorprendente que el componente de formoterol experimenta una degradación significativa durante su almacenamiento en condiciones de elevada temperatura y elevada humedad relativa, en una medida que convierte el producto en no viable desde el punto de vista clínico y comercial. Esto es a pesar de la presencia de ácido en la formulación, que normalmente será adecuado para establecer el componente de formoterol.

También se evidenció que el cloruro de glicopirronio es normalmente inestable en formulaciones en aerosol basadas en HFA y codisolvente, pero se estabiliza por la inclusión de ácido en la formulación.

5 Tras análisis posterior, se ha demostrado que, en presencia de cloruro de glicopirronio, una parte del componente de formoterol experimenta degradación a una gama de productos diferentes. En condiciones por debajo del óptimo, las cantidades de estos productos de degradación pueden superar los umbrales de notificación de identificación y cualificación para los nuevos productos farmacológicos (como se define en la ICH Guideline Q3B(R2)). De esta manera, resulta claro que la formulación se debe alterar para mejorar la estabilidad del formoterol y reducir los niveles de productos de degradación indeseados.

10 La experimentación posterior ha revelado que una hipótesis de éxito para evitar los problemas de estabilidad es la inclusión de una cantidad óptima de ácido en la formulación, de manera que ambos componentes formoterol y cloruro de glicopirronio queden estabilizados. En particular, los presentes inventores han descubierto que la inclusión de una cantidad de HCl 1 M en el intervalo de 0,1-0,3 µg/µl, preferiblemente 0,15-0,28 µg/µl, más preferiblemente 0,18-0,26 µg/µl, incluso más preferiblemente 0,20-0,23 µg/µl en la disolución es suficiente para favorecer la estabilización del cloruro de glicopirronio y del formoterol en un plazo extendido de almacenamiento por debajo del óptimo, garantizando de esta forma una dosis consistente de cloruro de glicopirronio y de formoterol en cada actuación del pMDI que contiene en la formulación en disolución. La cantidad de ácido incluida en las formulaciones se define convenientemente en términos de la cantidad de ácido añadido en lugar de en términos del pH resultante, ya que este último está mal definido en sistemas no acuosos como las disoluciones basadas en propulsores.

20 Un descubrimiento significativo adicional es que la eliminación de oxígeno de la parte superior del bote estabiliza adicionalmente el formoterol para todas las concentraciones analizadas de HCl 1 M.

25 El cloruro de glicopirronio, que se define químicamente como cloruro de 3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio, tiene dos centros quirales que corresponden a cuatro estereoisómeros posibles diferentes con configuraciones (3R, 2'R)-, (3S,2'R)-, (3R,2'S)- y (3S,2'S)-. El cloruro de glicopirronio en la forma de cualquiera de estos enantiómeros o diastereómeros puros o en cualquier combinación de los anteriores se puede utilizar para llevar a la práctica la presente invención. En una realización de la invención, se prefiere la mezcla racémica de cloruro de (3S,2'R),(3R,2'S)-3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio. El cloruro de glicopirronio está presente en la formulación en una cantidad comprendida entre 0,005 y 0,83% (p/p), preferiblemente de 0,010 a 0,13% (p/p), más preferiblemente de 0,015 a 0,04% (p/p), donde % (p/p) significa la cantidad en peso del componente expresada en porcentaje con respecto al peso total de la composición.

30 El cloruro de glicopirronio se puede preparar mediante cualquier técnica de síntesis adecuada, tal como se describe en una solicitud pendiente de aprobación presentada por Chiesi Farmaceutici SpA.

35 El componente propulsor de la composición puede ser cualquier propulsor licuado presurizado y es preferiblemente un hidrofluoroalcano (HFA) o una mezcla de diferentes HFA, seleccionados más preferiblemente del grupo que consiste en HFA 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano), HFA 227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano), y mezclas de los mismos. El HFA preferido es HFA134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano). Los HFA pueden estar presente en la formulación en una cantidad comprendida entre 75 y 95% (p/p), preferiblemente de 85 a 90% (p/p).

El componente de formoterol de la formulación puede estar en la forma de base libre, o en forma de sal o un solvato. Preferiblemente, el formoterol se proporciona en la forma de fumarato de formoterol. El fumarato de formoterol, por ejemplo, se puede utilizar en la formulación en una cantidad de 0,005-0,07% p/p, preferiblemente 0,01-0,02% (p/p).

40 El codisolvente incorporado en la formulación tiene mayor polaridad que el propulsor, y puede incluir una o más sustancias tales como un alcohol farmacéuticamente aceptable, en particular etanol, o un poliol como propilenglicol o polietilenglicol.

Ventajosamente, el codisolvente se selecciona entre el grupo de alcoholes alquílicos (C₁-C₄) inferiores ramificados o lineales tales como etanol y alcohol isopropílico. Preferiblemente, el codisolvente es etanol.

45 La concentración del codisolvente variará dependiendo de la concentración final del principio activo en la formulación y del tipo de propulsor. Por ejemplo, el etanol se puede utilizar en una concentración comprendida en el intervalo de 5 a 25% (p/p), preferiblemente de 8 a 20% (p/p), más preferiblemente de 10 a 15% (p/p). En una de las realizaciones preferidas, la concentración de etanol es 12% (p/p).

La relación entre propelente y codisolvente en la formulación está comprendida en el intervalo de 50:50 a 95:5 (p/p).

50 Se prefiere que los principios activos farmacéuticos de la composición estén disueltos en la mezcla de propulsor y codisolvente de una forma sustancialmente completa y homogénea, es decir, la composición es preferiblemente una formulación en disolución.

55 Opcionalmente, las composiciones de formulación en disolución pueden comprender otros excipientes o aditivos conocidos. En particular, las composiciones de la invención pueden comprender uno o más componentes de baja volatilidad. Los componentes de baja volatilidad son útiles para aumentar el diámetro aerodinámico promedio en masa

(MMAD, por sus siglas en inglés) de las partículas de aerosol después de la actuación del inhalador y/o para mejorar la solubilidad del principio activo en la mezcla de propulsor/codisolvente.

5 El componente de baja volatilidad, cuando está presente, tiene una presión de vapor a 25°C inferior a 0,1 kPa, preferiblemente inferior a 0,05 kPa. Los ejemplos de componentes de baja volatilidad son ésteres tales como miristato de isopropilo, miristato de ascorbilo, ésteres de tocoferol; glicoles tales como propilenglicol, polietilenglicol, glicerol; y tensioactivos tales como ácidos carboxílicos orgánicos saturados (por ejemplo, ácido láurico, mirístico, esteárico) o ácidos carboxílicos insaturados (por ejemplo, ácido oleico o ascórbico).

La cantidad de componente de baja volatilidad puede variar de 0,1 a 10% p/p, preferiblemente de 0,5 a 5% (p/p), más preferiblemente entre 1 y 2% (p/p).

10 En otra realización, la cantidad de agua comprendida entre 0,005 y 0,3% (p/p) se puede añadir opcionalmente a las formulaciones con el fin de alterar favorablemente la solubilidad del principio activo sin aumentar el MMAD de las gotículas de aerosol después de la actuación.

De maneja ventajosa, la formulación de la invención está exenta de excipientes (tales como tensioactivos) que no sean el codisolvente, el propulsor, y una cantidad estabilizante de un ácido.

15 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender además otros principios activos farmacéuticos adicionales para uso independiente, secuencial o simultáneo. Los componentes farmacéuticamente activos de la composición, opcionales, adicionales, incluyen cualquier compuesto conocido para la profilaxis o el tratamiento de las enfermedades respiratorias y sus síntomas. Los ejemplos de estos componentes activos son: beta-agonistas tales como salbutamol, fenoterol, carmoterol (TA-2005), indacaterol, milveterol, vilanterol (GSK642444) terbutalina, salmeterol, bitolterol, y metaproterenol en forma de estereoisómeros individuales o bien de mezclas de los mismos o sales de los mismos; corticoesteroides tales como beclometasona dipropionato, fluticasona propionato, butixocort, mometasona furoato, triamcinolona acetona, budesonida y su epímero 22R, ciclesonida, flunisolida, loteprednol, y rofleponida; otros fármacos antimuscarínicos como metscopolamina, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio y bromuro de tiotropio; inhibidores de la fosfodiesterasa IV tales como: cilomilast, roflumilast, y tetomilast.

20

25 En una realización preferida, las composiciones de la invención comprenden beclometasona dipropionato (BDP) como principio activo además de los componentes de formoterol y cloruro de glicopirronio. En dicha realización, el BDP está presente preferiblemente en una cantidad de 0,07-0,41% p/p, preferiblemente 0,1-0,3% (p/p).

30 Las composiciones de la invención se pueden inhalar desde cualquier dispositivo MDI presurizado conocido. Las dosis deseadas de los componentes farmacéuticamente activos individuales de la formulación dependen de la identidad del componente y del tipo y gravedad del estado patológico, pero preferiblemente son tales que una cantidad terapéutica del principio activo se administra en una o dos pulsaciones. Hablando de manera general, las dosis del principio activo están comprendidas entre aproximadamente 0,5 µg-1000 µg por actuación, por ejemplo aproximadamente 1-100 µg/actuación, y a veces aproximadamente 5-50 µg/actuación. La persona experta en el campo sabe cómo determinar la dosificación adecuada para cada principio farmacéuticamente activo individual.

35 En referencia al formoterol, la dosificación está entre 1 y 25 µg por actuación, y más preferiblemente de aproximadamente 5 a 15 µg por actuación. En una realización específica, la dosis de fumarato de formoterol es de aproximadamente 6 o 12 µg /actuación.

40 En referencia al cloruro de glicopirronio, la dosificación preferida es de aproximadamente 0,5-100 µg por actuación, preferiblemente aproximadamente 1-40 µg por actuación, y más preferiblemente de aproximadamente 5-26 µg por actuación. En una realización específica, la dosis de cloruro de glicopirronio es de aproximadamente 25 µg /actuación.

En referencia al componente opcional beclometasona dipropionato, la dosificación preferida es de aproximadamente 10 a 2000 µg por actuación, preferiblemente de aproximadamente 20 a 1000 µg por actuación y más preferiblemente de aproximadamente 50-250 µg por actuación. En una realización específica, la dosis de beclometasona dipropionato es de aproximadamente 50, 100, 200 µg/actuación.

45 La formulación farmacéutica de la invención se introduce en dispositivos pMDI conocidos. Dichos dispositivos comprenden un bote provisto de una válvula de dosificación. La actuación de la válvula de dosificación permite liberar una pequeña parte del producto en forma de pulverización.

50 Parte o todo el bote puede estar hecho de metal, por ejemplo aluminio, aleación de aluminio, acero inoxidable o aluminio anodizado. Alternativamente, el bote puede ser un envase de plástico o una frasco de vidrio revestido de plástico.

55 Los botes de metal pueden tener parte o toda su superficie interna revestida con un revestimiento orgánico inerte. Los ejemplos de revestimientos preferidos son resinas de epoxifenol, polímeros perfluorados tales como perfluoroalcoxialcano, perfluoroalcoxialquileno, perfluoroalquilenos tales como politetrafluoruro de etileno (Teflón), etileno-propileno fluorado (FEP), poliéter sulfona (PES) o mezclas de poliéter sulfona de etileno-propileno fluorados (FEP-PES) o sus combinaciones. Otros revestimientos adecuados podrían ser poliamida, poliimida, poliamidaimida,

sulfuro de polifenilo o sus combinaciones.

En determinadas realizaciones, se pueden utilizar botes que tienen sus superficies internas revestidas con FEP-PES o Teflón.

En otras realizaciones particulares, se pueden utilizar botes hechos de acero inoxidable.

5 El recipiente está cerrado con una válvula de dosificación para administrar una dosis terapéuticamente eficaz diaria del principio activo. En general, el conjunto de válvula de dosificación comprende una contera que tiene una abertura formada en la misma, un cuerpo de moldeo unido a la contera que aloja la cámara de dosificación, un vástago que consiste en un núcleo y una extensión del núcleo, un precinto interno y externo alrededor de la cámara de dosificación, un resorte alrededor del núcleo, y una junta para evitar la fuga de propulsor a través de la válvula.

10 La junta y los precintos alrededor de la válvula de dosificación pueden comprender material elastomérico tal como EPDM, caucho de clorobutilo, caucho de bromobutilo, caucho de butilo, o neopreno. Los cauchos EPDM se prefieren especialmente. La cámara de medición, el núcleo y la extensión del núcleo se fabrican usando materiales adecuados tales como acero inoxidable, poliésteres (por ejemplo poli(ftalato de butileno) (PBT)), o acetales. El resorte se fabrica con acero inoxidable que, en su caso, incluye titanio. La contera puede estar hecha de metal, por ejemplo aluminio, aleación de aluminio, acero inoxidable o aluminio anodizado. Las válvulas adecuadas están disponibles de fabricantes tales como Valois, Bepak plc y 3M-Neotech Ltd.

El pMDI se acciona mediante una válvula de dosificación que puede administrar un volumen de 25-100 µl, preferiblemente 40-70 µl, y de manera opcional de aproximadamente 50 µl, o aproximadamente 63 µl por actuación.

20 Cada bote relleno va insertado convenientemente en un dispositivo de canalización adecuado antes del uso para constituir un inhalador de dosis medida para administrar el medicamento a los pulmones de un paciente. Los dispositivos de canalización adecuados comprenden, por ejemplo, una válvula actuadora y un paso cilíndrico o de tipo cónico a través del cual el medicamento se puede administrar desde el bote lleno mediante la válvula de dosificación hasta la boca del paciente, por ejemplo, un actuador de tipo boquilla.

25 En una disposición típica, el vástago de la válvula está asentado en un bloque de pulverización que tiene un orificio que conduce a una cámara de expansión. La cámara de expansión tienen un orificio de salida que se extiende al interior de la boquilla. Los orificios del pulsador (salida) que tienen un diámetro comprendido en el intervalo 0,15 - 0,45 mm y una longitud de 0,30 a 1,7 mm son por lo general adecuados. Preferiblemente, se utiliza un orificio que tiene un diámetro de 0,2 a 0,44 mm, por ejemplo, 0,22, 0,25, 0,30, 0,33 o 0,42 mm.

30 En determinadas realizaciones de la invención, puede ser útil utilizar orificios del pulsador que tengan un diámetro comprendido entre 0,10 y 0,22 mm, en particular de 0,12 a 0,18 mm como el descrito en el documento WO 03/053501. El uso de este tipo de orificios finos también puede aumentar la duración de la generación de la nube y, de este modo, puede facilitar la coordinación de la generación de la nube con la inspiración lenta del paciente.

35 En caso de que se deba evitar la introducción de agua en la formulación, puede desearse envolver el producto MDI en un envase flexible que pueda resistir la introducción de agua. Puede ser también deseable incorporar dentro del envase un material que pueda absorber el posible propulsor y codisolvente que pueda escaparse del bote (por ejemplo, un tamiz molecular).

40 De manera opcional, el dispositivo MDI relleno con la formulación de la invención se puede utilizar junto con cualquier dispositivo auxiliar que favorezca el uso correcto del inhalador. Dichos dispositivos auxiliares están comercialmente disponibles y, dependiendo de su forma y de su tamaño, se conocen como "separadores", "depósitos" o "cámaras de expansión". Volumatic™ es, por ejemplo, uno de los depósitos más ampliamente conocidos y utilizados, mientras que Aerochamber™ es uno de los separadores más ampliamente conocidos y utilizados. En el documento WO 01/49350 se notifica una cámara de expansión adecuada.

La formulación de la invención también se puede utilizar con inhaladores habituales activados por la respiración tales como los que se conocen con los nombres registrados de Easi-Breathe™ y Autohaler™.

45 La eficacia de un dispositivo MDI depende de la dosis depositada en el lugar adecuado de los pulmones. La deposición se ve afectada por la distribución del tamaño aerodinámico de las partículas de la formulación que se puede caracterizar in vitro mediante varios parámetros.

50 La distribución del tamaño aerodinámico de las partículas de la formulación de la invención se puede caracterizar mediante el uso de un impactador en cascada de acuerdo con el procedimiento descrito en la Farmacopea Europea, 6ª edición, 2009 (6,5), parte 2.09.18. Se puede utilizar un aparato E, que funciona con un caudal de 30 l/min a 100 l/min o un aparato impactador D en cascada Andersen (ACI), que funciona con un caudal de 28,3 l/min. La deposición del fármaco en cada placa del ACI se determina mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

Se pueden determinar los siguientes parámetros de las partículas emitidas por un MDI presurizado:

- i) diámetro aerodinámico promedio en masa (MMAD) que es el diámetro alrededor del cual los diámetros

aerodinámicos en masa de las partículas emitidas están uniformemente distribuidos;

ii) la dosis administrada se calcula a partir de la deposición acumulada en el ACI, dividida por el número de pulsaciones por experimento;

5 iii) la dosis respirable (dosis de partículas finas = FPD) se obtiene a partir de la deposición de las Etapas 3 (S3) al filtro (AF) del ACI, que corresponde a las partículas con un diámetro $\leq 4,7$ micrómetros, dividida por el número de pulsaciones por experimento;

iv) la fracción respirable (fracción de partículas finas = FPF) que es el cociente porcentual entre la dosis respirable y la dosis administrada.

10 v) la dosis "superfina" se obtiene a partir de la deposición de las Etapas 6 (S6) al filtro, que corresponde a las partículas con un diámetro $\leq 1,1$ micrómetros, dividida por el número de pulsaciones por experimento;

Las disoluciones de la invención pueden proporcionar, después de la actuación del dispositivo pMDI donde están contenidas, un FPF total superior a 40%, preferiblemente superior al 50%, más preferiblemente superior al 60%.

15 Además, las formulaciones de la invención pueden proporcionar, tras la actuación, una fracción mayor o igual al 30% de las partículas emitidas con un diámetro igual o inferior a 1,1 micrómetros, tal como se ha definido mediante el contenido de las etapas S6-AF de un impactador de cascada Andersen, con respecto a la dosis total de partículas finas recogidas en las etapas S3-AF del impactador. Preferiblemente, la fracción de partículas emitidas con un diámetro igual o inferior a 1,1 micrómetros es mayor o igual al 40%, más preferiblemente superior al 50%, incluso más preferiblemente superior al 60%, lo más preferiblemente superior al 70%.

20 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un método para rellenar un inhalador en forma de aerosol con una composición de la invención. Los procedimientos convencionales y los equipos de fabricación a granel del campo de la fabricación de aerosoles farmacéuticos se pueden utilizar en la preparación de lotes a gran escala para la producción comercial de botes rellenos.

Un primer procedimiento comprende:

25 a) preparar una disolución de cloruro de glicopirronio y fumarato de formoterol (y opcionalmente beclometasona dipropionato) en un codisolvente opcional (por ejemplo, etanol), ácido mineral, propulsor que comprende un HFA y opcionalmente un componente de baja volatilidad a una temperatura de -50 a -60°C a la que la formulación no se vaporiza;

b) rellenar en frío el inhalador con la disolución preparada; y

c) colocar la válvula en el bote vacío y engastar.

30 Un procedimiento alternativo comprende:

a) preparar una disolución de cloruro de glicopirronio y fumarato de formoterol (y opcionalmente beclometasona dipropionato) en un codisolvente (por ejemplo, etanol), ácido mineral, y opcionalmente un componente de baja volatilidad;

35 b) rellenar el bote abierto con la disolución a granel;

c) colocar la válvula en el bote y engastar; y

d) llenar a presión el bote con el propulsor HFA a través de la válvula.

Un procedimiento alternativo adicional comprende:

40 a) preparar una disolución de cloruro de glicopirronio, fumarato de formoterol (y opcionalmente beclometasona dipropionato) y ácido mineral en un codisolvente opcional (por ejemplo, etanol), componente de baja volatilidad opcional y propulsor HFA usando un recipiente presurizado;

b) colocar la válvula en el bote vacío y engastar; y

c) llenar a presión el bote con el propulsor HFA a través de la válvula.

45 En una realización de la invención, el oxígeno se elimina de la parte superior del bote de aerosol usando técnicas convencionales para estabilizar adicionalmente el componente de formoterol, especialmente en concentraciones elevadas de ácido. Esto se puede conseguir de varias formas, dependiendo del procedimiento para rellenar el recipiente. La purga se puede conseguir mediante engaste a vacío o mediante el uso de un propulsor, por ejemplo. En una realización preferida el segundo procedimiento de rellenado descrito anteriormente se modifica para incorporar una purga de oxígeno en la etapa (c) mediante engaste a vacío.

50 Las formulaciones envasadas de la invención son estables durante periodos prolongados de tiempo cuando se almacenan en condiciones normales de temperatura y humedad. En realizaciones preferidas, las formulaciones envasadas son estables durante al menos 6 meses a 25°C y un 60% de HR, más preferiblemente durante al menos 1 año, lo más preferiblemente durante al menos 2 años. La estabilidad se evalúa midiendo el contenido de principio activo residual. Una formulación "estable" tal como se define en el presente documento significa una que retenga al menos aproximadamente un 85%, preferiblemente al menos aproximadamente 90%, y los más preferiblemente al menos aproximadamente 95% del contenido residual de cada principio activo en un punto temporal dado, tal como se mide mediante HPLC-UV VIS.

Las formulaciones estables optimizadas cumplen las especificaciones requeridas en la ICH Guideline Q1B o CPMP/QWP/ 122/02 Rev.1 relevante para los análisis de estabilidad de producto farmacológico para los fines de registro farmacológico.

5 La combinación de composiciones de producto de la invención se pueden utilizar con fines profilácticos o terapéuticos o para el alivio sintomático de una amplia gama de condiciones y, en un aspecto, la invención se refiere por tanto al uso de cualquiera de estas composiciones farmacéuticas como un medicamento. En particular, los productos combinados de la invención son útiles en la prevención o el tratamiento de varios trastornos respiratorios, tales como asma de todos los tipos y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

10 En otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para prevenir o tratar una enfermedad respiratoria, tal como EPOC, que comprende administrar a un paciente necesitado de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

La invención también proporciona el uso de composiciones farmacéuticas de la invención para el tratamiento terapéutico o paliativo o para la prevención de enfermedades respiratorias y sus síntomas.

15 Los trastornos respiratorios para los que también pueden ser beneficiosas las composiciones farmacéuticas de la invención son los caracterizados por la obstrucción de las vías respiratorias periféricas como resultado de la inflamación y la presencia de moco, tal como la bronquiolitis obstructiva crónica, bronquitis crónica, enfisema, lesión pulmonar aguda (LPA), fibrosis cística, rinitis, y síndrome de estrés respiratorio en el adulto o agudo (ARDS, por sus siglas en inglés).

Ejemplos

20 1) Estabilidad de formulaciones en disolución en forma de aerosol en combinaciones únicas, simples, dobles y triples

Se llevó a cabo un estudio para investigar la estabilidad de una combinación triple de fumarato de formoterol (FF), cloruro de glicopirronio (GLY) y beclometasona dipropionato (BDP) en una formulación en disolución en forma de aerosol, envasado en un bote en diferentes condiciones de almacenamiento:

25 Además de la combinación triple, las combinaciones dobles (FF + BDP; FF + GLY) y el monoagente (GLY) se incluyeron en el estudio para evaluar si existía alguna interacción potencial entre los principios activos que pudiera afectar a la estabilidad del fármaco. GLY como monoagente se formuló con y sin HCl 1 M para evaluar el efecto estabilizante del ácido.

Las composiciones del lote se resumen en la Tabla 1:

Tabla 1

Formulación de la unidad teórica (µg/actuación de una válvula de 63 µl)							
Descripción del lote	BDP	FF	GLY	Etanol anhidro	HCl 1 M	HFA 134a	Total
FF + GLY	-	6	25	8856	14	64899	73800
FF + GLY + BDP	100	6	25	8856	14	64799	73800
GLY	-	-	25	8856	-	64919	73800
GLY + ácido	-	-	25	8856	14	64905	73800
FF + BDP	100	6	-	8856	14	64824	73800

30 Los lotes de muestra se almacenaron en orientación invertida en las siguientes condiciones y se analizaron dos botes para determinar el contenido en cada punto de control (después de 1, 2, y 3 meses de almacenamiento):

- +5°C
- +25°C/humedad relativa del 60% (condiciones de almacenamiento aceleradas)
- 35 +30°C/humedad relativa del 65%
- + 40°C/humedad relativa del 75%

El contenido residual de principio activo se midió usando protocolos normalizados de cromatografía.

Resultados

40 Con respecto a la combinación triple, el contenido de los botes con BDP y GLY no se vio afectado significativamente por el tiempo y la temperatura. Por el contrario, el contenido del bote con FF es muy dependiente de las condiciones de

almacenamiento: el % de residuo con respecto al tiempo cero disminuye con el tiempo y la temperatura.

Cuando la formulación de la combinación triple se almacenó durante 3 meses a 25°C/humedad relativa del 60%, la cantidad respectiva de porcentaje residual de los principios activos, comparada con su cantidad correspondiente a tiempo 0, se determinaron y notificaron en la siguiente Tabla 2:

5

Tabla 2

Principio activo	Cantidad de % residual \pm desviación estándar	Número de botes (N)
FF	96,6 \pm 0,7	4
Gly	96,4 \pm 1,3	4
BDP	94,5 \pm 0,3	4

Con respecto a la combinación doble de FF + GLY, el componente GLY permanece estable en todas las condiciones ensayadas. Al igual que en la combinación triple, el contenido del bote con fumarato de formoterol es muy dependiente del tiempo y la temperatura.

10 Por el contrario, el contenido de formoterol en la combinación doble FF + BDP no disminuye rápidamente con el tiempo en ninguna de las diferentes condiciones de almacenamiento. Estas observaciones diferenciadas llevan a la conclusión de que la presencia de GLY combinado con FF tiene el efecto de desestabilizar el fumarato de formoterol.

Cuando la formulación de las combinaciones dobles se almacenó durante 3 meses a 25°C/humedad relativa del 60%, la cantidad respectiva de porcentaje residual de los principios activos, comparada con su cantidad correspondiente a tiempo 0, se determinaron y notificaron en la siguiente Tabla 3:

15

Tabla 3

Combinación	Principio activo	Cantidad de % residual \pm desviación estándar	Número de botes (N)
FF+Gly	FF	96,7 \pm 0,2	4
FF+Gly	Gly	96,0 \pm 0,1	4
FF + BDP	FF	97,0 \pm 0,7	4
FF + BDP	BDP	98,9 \pm 0,6	4

Se ha comprobado que la formulación de monoagente que contiene GLY se mantiene con un contenido constante en presencia de HCl 1 M, pero que era muy dependiente del tiempo y la temperatura del almacenamiento si se omitía el ácido. Se puede ver en la siguiente Tabla 4 los datos cuando la formulación de monoagente se almacenó durante 3 meses a 25°C/humedad relativa del 60% con o sin la misma cantidad de ácido.

20

Tabla 4

Principio activo	Cantidad de % residual \pm desviación estándar	Número de botes (N)
Gly (sin ácido)	90,4 \pm 1,2	4
Gly (con ácido)	94,4 \pm 0,2	4

2) Análisis de impurezas/productos de degradación

25 Todas las formulaciones conservadas a 25°C/HR 60% se ensayaron mediante un procedimiento HPLC/UV VIS convencional para determinar las impurezas no quirales y los productos de degradación de los principios activos. Un detector MS se utilizó para confirmar los pesos moleculares de las impurezas/productos de degradación detectados que se encuentran en los botes con FF+ BDP y FF + GLY + BDP.

Resultados:

30 Cuando se analizaron mediante el procedimiento de HPLC/UV, estas formulaciones que comprenden tanto formoterol como GLY tienen elevados niveles de productos de degradación relacionados con el fumarato de formoterol. También

se observó que la cantidad de cada producto de degradación aumenta con la temperatura.

Cuando la formulación de la combinación triple se almacenó durante 3 meses a 25°C/humedad relativa del 60%, la cantidad total porcentual de impurezas y/o productos de degradación expresados comparada con la cantidad inicial del correspondiente principio activo se determinaron y notificaron en la siguiente Tabla 5:

5

Tabla 5

Principio activo	%impurezas totales vs Principio activo	Número de botes (N)
FF	1,1	2
Gly	0,75	2
BDP	0,21	2

Cuando la formulación de la combinación doble se almacenó durante 3 meses a 25°C/humedad relativa del 60%, la cantidad total porcentual de impurezas y/o productos de degradación expresados comparada con la cantidad inicial del correspondiente principio activo se determinaron y notificaron en la siguiente Tabla 6:

10

Tabla 6

Combinación	Principio activo	%impurezas totales vs Principio activo	Número de botes (N)
FF+Gly	FF	1,3	2
FF+Gly	Gly	0,48	2
FF + BDP	FF	0,80	2
FF + BDP	BDP	0,20	2

Se ha comprobado que la formulación de monoagente que contiene GLY se mantiene con un contenido constante en presencia de HCl 1 M, pero que era muy dependiente del tiempo y la temperatura del almacenamiento si se omitía el ácido. Tal como se observa en la siguiente Tabla 7, los datos de la cantidad total porcentual de impurezas y/o productos de degradación expresados comparada con la cantidad inicial del principio activo cuando la formulación de monoagente se almacenó durante 3 meses a 40°C/humedad relativa del 75% con o sin la misma cantidad de ácido.

15

Tabla 7

Principio activo	%impurezas totales vs Principio activo	Número de botes (N)
Gly (sin ácido)	14,2	2
Gly (con ácido)	1,0	2

3) Valoración del contenido de ácido

20 Puesto que los resultados del análisis de estabilidad e impurezas destacan la importancia del ácido en las formulaciones para estabilizar el fumarato de formoterol en presencia de cloruro de glicopirronio, se prepararon una serie de formulaciones de la combinación triple con adición de HCl 1 M comprendida entre 0,191 µg/µl y 0,254 µg/µl. En cada par de muestras de ensayo, a una se le extrajo el oxígeno mediante engaste a vacío para investigar la influencia del oxígeno sobre el proceso de degradación.

25 Después de tres meses a 25°C/HR 60%, las muestras se analizaron para determinar el contenido residual del bote de los principios activos, así como las principales impurezas/productos de degradación. Los componentes GLY y BDP son estables durante el periodo de 3 meses, y experimentaron poca degradación.

30 En comparación con las muestras cuyo oxígeno se había extraído, se observó una reducción consistente en la degradación de FF, ya que el contenido en ácido aumentó de 0,191 µg/µl a 0,222 y a 0,234 µg/µl. El % de productos de degradación con estos valores de ácido está por debajo de los niveles de identificación/cuantificación para registro farmacológico.

En resumen, basándose en los actuales resultados, un producto de combinación doble o triple que comprende cloruro

ES 2 468 835 T3

de glicopirronio y fumarato de formoterol (y opcionalmente beclometasona dipropionato) se podría estabilizar de forma óptima para fines clínicos y comerciales por inclusión de HCl 1M en una cantidad entre 0,191 y 0,254 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$, preferiblemente entre 0,22 y 0,23 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ en una formulación en disolución de la que se ha extraído el oxígeno.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:
 - (a) cloruro de glicopirronio en una dosificación comprendida en el intervalo de 0,5-100 µg por actuación; y
 - (b) formoterol o una de sus sales en una dosificación comprendida en el intervalo de 1-25 µg por actuación;
- 5 disuelta en un propulsor de HFA y un codisolvente, **caracterizada por que** dicha composición contienen una cantidad de HCl 1 M en el intervalo de 0,1 - 0,3 µg/µl.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el intervalo de HCl 1 M es 0,15 - 0,28 µg/µl.
3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el codisolvente es etanol.
- 10 4. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquier reivindicación anterior que comprende además uno o más principios farmacéuticamente activos seleccionados entre el grupo que consiste en agonistas beta-2, corticoesteroides, agentes antimuscarínicos, e inhibidores de la fosfodiesterasa (IV).
5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el corticoesteroide es beclometasona dipropionato.
- 15 6. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que (a) el cloruro de glicopirronio está en una dosificación comprendida en el intervalo de 5-26 µg por actuación y (b) el formoterol o una de sus sales está en una dosificación comprendida en el intervalo de 5-15 µg por actuación.
7. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que (a) el cloruro de glicopirronio está en una dosificación de 25 µg por actuación y (b) el fumarato de formoterol está en una dosificación de 6 o 12 µg por actuación.
- 20 8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en la que beclometasona dipropionato está en una dosificación comprendida en el intervalo de 50-250 µg por actuación.
9. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que se ha purgado sustancialmente de oxígeno.
- 25 10. Un bote de aerosol que comprende la composición farmacéutica como se ha definido en cualquier reivindicación anterior.
11. Un bote de acuerdo con la reivindicación 10, cuyo contenido en oxígeno de la parte superior se ha eliminado sustancialmente.
- 30 12. Un procedimiento para rellenar el bote definido en la reivindicación 10 o la reivindicación 11, que comprende las etapas de:
 - (a) preparar una disolución de cloruro de glicopirronio, fumarato de formoterol y opcionalmente beclometasona dipropionato en un codisolvente al que se ha añadido HCl 1M en una cantidad de 0,19 - 0,25 µg/µl de la disolución final;
 - (b) rellenar el bote de aerosol con dicha disolución;
 - (c) colocar la válvula en el bote y engastar (a vacío); y
 - (d) llenar a presión el recipiente con propulsor HFA a través de la válvula.
- 35 13. Un kit de piezas que comprende la composición farmacéutica como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y que comprende además uno o más principios farmacéuticamente activos para su administración separada, secuencial o simultánea, en la que dichos principios farmacéuticamente activos se han seleccionado del grupo que consiste en beta agonistas, corticoesteroides, agentes antimuscarínicos, e inhibidores de la fosfodiesterasa (IV).
- 40 14. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en la prevención o tratamiento del asma y la EPOC.