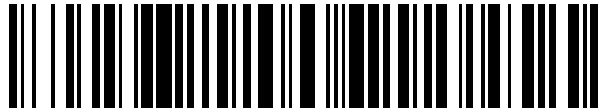


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 487 626**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2010 E 10763317 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.06.2014 EP 2482799**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas en aerosol de formoterol y dipropionato de beclometasona**

30 Prioridad:

02.10.2009 EP 09172083

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

22.08.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BRAMBILLA, GAETANO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 487 626 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulaciones farmacéuticas en aerosol de formoterol y dipropionato de beclometasona

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas para uso en la administración de medicamentos por inhalación. En particular, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que contiene dipropionato de beclometasona y una sal de formoterol para su uso en inhaladores de dosis calibrada (IDC) presurizados.

La invención se refiere también a los procedimientos para la preparación de dichas formulaciones farmacéuticas y con el uso de las mismas en terapia.

Antecedentes de la invención

10 Los inhaladores de dosis calibrada presurizados (IDCp) son dispositivos bien conocidos para administrar principios activos farmacéuticos al tracto respiratorio por inhalación. Consisten en envases que contienen múltiples dosis, *v.g.*, decenas o incluso centenares de dosis, y cada una de estas dosis es suministrada mediante una válvula dosificadora adecuada.

15 Las formulaciones para IDCp típicamente consisten en suspensiones o soluciones de uno o más principios activos en un propulsor licuado, que se utiliza para expeler, respectivamente, partículas sólidas o gotitas que contienen el principio activo hacia el tracto respiratorio en forma de aerosol.

Los propulsores de aerosol más comúnmente utilizados son los hidrofluoroalcanos (HFA, también conocidos como hidrofluorocarbonos o HFC), en particular, el 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) y el 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227).

20 La eficacia de un dispositivo aerosol, tal como un IDCp, es función de la dosis depositada en el sitio apropiado de los pulmones. La deposición resulta afectada por varios factores, de los cuales uno de los más importantes es el tamaño de partícula aerodinámico. Las partículas sólidas y/o las gotitas en una formulación de aerosol pueden caracterizarse por su diámetro aerodinámico medio de la masa (DAMM).

Se considera, en general, que las partículas respirables son aquéllas que tienen un DAMM inferior a 5 micrómetros.

25 Como principios activos comúnmente suministrados por inhalación, se incluyen broncodilatadores, tales como los agonistas de los beta-2 adrenerreceptores y los anticolinérgicos, corticosteroides, antialérgicos y otros principios activos que pueden ser eficazmente administrados por inhalación, aumentando así el índice terapéutico y reduciendo los efectos colaterales del material activo.

30 El formoterol, es decir, la 2'-hidroxi-5'-[(RS)-1-hidroxi-2-[[[(RS)-p-metoxi- α -metilfenetil]amino]etil]formanilida, particularmente su sal fumarato, es un agonista de los beta-2 adrenerreceptores bien conocido actualmente utilizado clínicamente en el tratamiento del asma bronquial y trastornos relacionados.

35 El dipropionato de beclometasona es un potente esteroide antiinflamatorio, denominado propionato de (8*S*,9*R*,10*S*,11*S*,13*S*,14*S*,16*S*,17*R*)-9-cloro-11-hidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-17-[2-(propioniloxi)acetil]-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-17-ilo, disponible bajo un amplio número de marcas para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos respiratorios inflamatorios.

La coadministración de fumarato de formoterol y de dipropionato de beclometasona mediante inhaladores de dosis calibrada presurizados (IDCp) proporciona ventajas significativas en el tratamiento y el control del asma.

La formulación actualmente comercializada contiene ambos principios activos disueltos en una mezcla de HFA134a y etanol como cosolvente.

40 Cuando la formulación está en forma de solución, la contribución volumétrica de las partículas de fármaco suspendidas está ausente y se generan nubes de gotitas líquidas mucho más finas, en gran parte definidas por la concentración del fármaco en la solución.

45 La ventaja principal de dicha formulación en solución se relaciona con la presencia del corticosteroide en solución, ya que las gotitas finas exhiben una mejor deposición en el pulmón y una mejor penetración en la parte distal bronquioloalveolar del árbol respiratorio, donde se sabe que la inflamación juega un papel en las exacerbaciones espontáneas de los síntomas del asma.

50 Sin embargo, aunque tiene el pH aparente ajustado según la enseñanza de WO 01/89480 para mejorar su estabilidad química, debido a la limitada estabilidad del formoterol en solución, dicha formulación puede ser almacenada durante no más de 15 meses a una temperatura de refrigerador (de +2 a +8°C) y durante no más de 5 meses a temperatura ambiente.

Estas características de estabilidad no son óptimas, en particular en países subtropicales y tropicales.

Las formulaciones de HFA en las que el formoterol está presente como partículas suspendidas obviamente encontrarían menos problemas de estabilidad química.

5 Por otra parte, la cantidad de etanol útil para solubilizar el corticosteroide puede no ser apropiada u óptima para asegurar la estabilidad física de un fármaco suspendido. Es ciertamente bien sabido que, si el fármaco suspendido tiene una ligera solubilidad en el medio, un proceso conocido como maduración de Ostwald puede dar lugar a crecimiento del tamaño de las partículas. El efecto de la maduración de Ostwald puede ser particularmente severo para un fármaco tal como el formoterol, que necesita ser formulado a dosis bajas.

10 En vista de los problemas anteriormente mencionados, sería altamente ventajoso disponer de una formulación farmacéutica en aerosol para IDCp que comprendiera formoterol y dipropionato de beclometasona y que fuera estable tanto química como físicamente para permitir una mayor vida útil a temperatura ambiente que la formulación de la técnica anterior.

Resumen de la invención

15 Es un objeto de la invención proporcionar una formulación farmacéutica en aerosol para IDCp que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de formoterol y dipropionato de beclometasona, siendo ambos química y físicamente estables para permitir una mayor vida útil a temperatura ambiente que la formulación de la técnica anterior.

En consecuencia, la invención proporciona una formulación farmacéutica en aerosol para uso en IDCp que comprende:

- 20 (a) de un 0,001 a un 0,05% p/p de un fumarato de formoterol dihidrato;
 (b) de un 0,05 a un 0,16% p/p de dipropionato de beclometasona (BDP);
 (c) de un 2,0 a un 4,8% p/p de etanol;
 (d) HFA 134a,

25 caracterizada por ser el HFA 134a el único propulsor y estar el fumarato de formoterol dihidrato suspendido en forma micronizada, mientras que el dipropionato de beclometasona está totalmente disuelto.

Según otro aspecto, la invención proporciona un inhalador de dosis calibrada presurizado (IDCp) que comprende un recipiente lleno de la formulación farmacéutica de la invención y una válvula dosificadora para suministrar una dosis terapéuticamente efectiva de los principios activos.

30 En otro aspecto, la invención comprende un procedimiento de prevención y/o tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías aéreas, tal como el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en un mamífero, que comprende la administración por inhalación de una cantidad efectiva de la formulación antes descrita.

35 Finalmente, la invención se dirige al uso de un corticosteroide para una formulación en aerosol para inhalación que comprende un fumarato de formoterol dihidrato como principio activo y una mezcla de HFA 134 y etanol como vehículo, para disminuir la solubilidad de dicho fumarato de formoterol dihidrato en dicho vehículo, donde el vehículo tiene una polaridad expresada como constante dieléctrica ϵ_m comprendida entre aproximadamente 9,5 y aproximadamente 11,0, preferiblemente entre aproximadamente 9,5 y aproximadamente 10,5.

Definiciones

40 Los términos "fármaco activo", "ingrediente activo", "activo", "compuesto activo", "sustancia activa" y "agente terapéutico" son utilizados como sinónimos.

El formoterol incluye dos centros asimétricos y por ello puede existir en forma de cuatro diferentes estereoisómeros; además, su sal fumarato puede existir en dos diferentes estequiometrías, *v.g.*, 1:1 y 2:1.

45 El término "fumarato de formoterol" se refiere a la sal en la que el formoterol puede ser cada uno de los posibles isómeros, ya sea en forma substancialmente pura o mezclados en cualquier proporción, preferiblemente como mezcla racémica de los estereoisómeros (R,R) y (S,S).

Las expresiones "% p/p" y "% p/v" significan el porcentaje en peso del componente con respecto al peso total o al volumen total de la composición, respectivamente. El "% p/p" correspondiente al "% p/v" puede ser calculado determinando la densidad del vehículo.

50 "Dosis diaria terapéuticamente efectiva" significa la cantidad de principio activo administrada a la vez por inhalación al accionar el inhalador.

"Accionamiento" significa la liberación del principio activo por el dispositivo mediante una sola activación (v.g., mecánica o por respiración).

"Diámetro aerodinámico medio de la masa" significa el diámetro del 50 por ciento en peso de las partículas aerosolizadas al accionar el inhalador.

5 "Cosolvente" significa una sustancia que tiene una polaridad mayor que la del propulsor.

"Formulación químicamente estable" significa una formulación en la que la estabilidad y la vida útil del principio activo cumplen con los requerimientos de la Directriz ICH Q1A referente a "Pruebas de estabilidad de nuevos principios activos (y productos medicinales)".

10 "Físicamente estable" se refiere a formulaciones en las que el principio activo suspendido no exhibe substancialmente ningún crecimiento en el tamaño de partícula a lo largo de un período prolongado, que son fácilmente redispersables y que, al redispersarse, no floculan tan rápidamente como para evitar su dosificación constante.

"Fracción respirable" se refiere a un índice del porcentaje de partículas activas que alcanzarían la profundidad de los pulmones en un paciente.

15 La fracción respirable, también denominada fracción de partículas finas, es evaluada usando un aparato adecuado *in vitro*, tal como el Impactador de Cascada Multietapa o el Colisionador de Líquido Multietapa (MLSI), según procedimientos indicados en las Farmacopeas comunes. Se calcula por la proporción entre la dosis respirable y la dosis suministrada.

20 La dosis suministrada es calculada a partir de la deposición acumulativa en el aparato, mientras que la dosis respirable (dosis de partículas finas) es calculada a partir de la deposición en las Etapas 3 (S3) en el filtro (AF), correspondiente a las partículas $\leq 4,7$ micrómetros.

25 Según las directrices de Global Initiative for Asthma (GINA) 2002, el "asma persistente leve" se define como una forma caracterizada por síntomas diarios menos de dos veces a la semana, síntomas de asma nocturnos menos de dos veces al mes y un volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) mayor del 80%, con una variabilidad comprendida entre el 20 y el 30%.

La constante dieléctrica ϵ_m de la mezcla de solventes, conociendo el valor ϵ de cada solvente puro, es calculada mediante la siguiente ecuación:

$$\epsilon_m = (\% \text{ solvente}_1/100)\epsilon_1 + (\% \text{ solvente}_2/100)\epsilon_2 + \dots (\% \text{ solvente}_n/100)\epsilon_n$$

30 Las constantes dieléctricas del HFA 134a y del etanol puros son respectivamente 9,51 y 25,7 (Solvay Solkane® HFA13a monograph; Duncan Q. y col., Dielectric Analysis of Pharmaceutical Systems, 1995, Taylor and Francis, London).

Las concentraciones expresadas como p/p son aproximadas, en el sentido de que no compensan la discordancia de densidad entre el HFA13a y el etanol. Sin embargo, los valores precisos pueden ser fácilmente determinados por el experto.

35 **Figura**

Figura - Solubilidad del BDP (% p/p) en HFA134a que contiene una cantidad creciente (% p/p) de etanol.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una formulación farmacéutica en aerosol para uso en IDCp que comprende:

- 40 (a) de un 0,001 a un 0,05% p/p de un fumarato de formoterol dihidrato;
 (b) de un 0,05 a un 0,16% p/p de dipropionato de beclometasona (BDP);
 (c) de un 2,0 a un 4,8% p/p de etanol;
 (d) HFA 134a,

caracterizada por ser el HFA134a el único propulsor y estar la sal de formoterol suspendida en forma micronizada en la formulación, mientras que el dipropionato de beclometasona está totalmente disuelto.

45 Preferiblemente, la formulación comprende como principios activos sólo la combinación de sal de formoterol y dipropionato de beclometasona.

El fumarato de formoterol dihidrato está preferiblemente presente como una mezcla racémica de los estereoisómeros (R,R) y (S,S). También está preferiblemente presente en forma cristalina, más preferiblemente con un grado de cristalinidad superior al 95%, incluso más preferiblemente superior al 98%, determinado según

procedimientos conocidos.

La concentración de fumarato de formoterol dihidrato varía del 0,001 al 0,05% p/p, preferiblemente del 0,002 al 0,03% p/p y más preferiblemente del 0,0025 al 0,01% p/p.

5 Ventajosamente, el dipropionato de beclometasona (BDP) puede ser usado en la forma anhidra o como un solvato, tal como la forma de monohidrato.

La concentración de BDP está comprendida entre el 0,05 y el 0,16% p/p, preferiblemente entre el 0,06 y el 0,12% p/p y más preferiblemente entre el 0,07 y el 0,10% p/p.

10 Se ha visto sorprendentemente que, en una mezcla de etanol y propulsor HFA134a suficiente para disolver una cantidad terapéutica de dipropionato de beclometasona, la presencia de dicho corticosteroide disminuye significativamente la solubilidad del fumarato de formoterol dihidrato, dificultando la aparición del proceso de maduración de Ostwald y por ello el crecimiento del tamaño de partícula.

Este descubrimiento contribuye al aumento de la estabilidad física de las partículas suspendidas de la sal de formoterol a lo largo de un prolongado período de tiempo.

15 La presencia de la sal de formoterol en suspensión hace que la estabilidad química de la formulación dependa substancialmente de la estabilidad química del BPD disuelto, y se ha visto que el BDP en una mezcla de etanol/HFA134a puede ser almacenado a temperatura ambiente sin degradación significativa durante al menos 35 meses.

20 Más aún, el tamaño de partícula de un fármaco suspendido es controlado por el tamaño al que el medicamento sólido se reduce por micronización, mientras que el del fármaco disuelto es controlado por el tamaño de las gotitas generadas al accionar el inhalador.

25 Por lo tanto, la formulación de la invención, al accionar el inhalador, es altamente eficaz, en particular para el tratamiento del asma persistente leve, produciendo partículas de formoterol con un DAMM en el rango de 2-5 μm , que se sabe son broncodilatadores más potentes, y partículas de BDP con un DAMM menor ($<1,5 \mu\text{m}$), que pueden alcanzar fácilmente la parte distal bronquioloalveolar del árbol respiratorio, en la que se sabe que la inflamación tiene un papel en las exacerbaciones espontáneas de los síntomas del asma.

30 Contrariamente a la enseñanza preferida de la técnica anterior, que sugiere el uso del propulsor menos polar HFA227 o de sus mezclas con HFA134a para la preparación de una formulación suspendida, en vista del efecto inesperado del BDP sobre la solubilidad de la sal de formoterol, la formulación en aerosol de la invención podría utilizar HFA134a como el único propulsor que exhibe una mayor presión de vapor. Una mayor presión, a su vez, puede dar lugar a una atomización más eficaz y a sprays más finos.

35 Resumiendo, las ventajas de la invención en algunas o todas de sus realizaciones incluyen el hecho de que la formulación en aerosol de la invención es amistosa con el medio ambiente, es más estable químicamente que la formulación de la técnica anterior, es menos susceptible a la maduración de Ostwald, y por ello físicamente estable, podría suministrar una gran fracción respirable, debido al bajo contenido en etanol, y podría ser fácil y/o económicamente fabricada.

El vehículo de la formulación comprende una mezcla de HFA134a y etanol.

Preferiblemente, la polaridad de dicho vehículo está comprendida entre aproximadamente 9,5 y aproximadamente 11,0, más preferiblemente entre aproximadamente 9,5 y aproximadamente 10,5, expresada como constante dieléctrica.

40 La cantidad de etanol debería estar comprendida entre el 2,0 y el 4,8% p/p. Preferiblemente, dicha cantidad está comprendida entre el 2,2 y el 4,5% p/p, más preferiblemente entre el 2,5% y el 4,0% p/p, incluso más preferiblemente entre el 2,6% y el 3,5% p/p.

En una realización particular, dicha cantidad puede estar comprendida entre el 3,0 y el 3,5% p/p.

45 Ventajosamente, la formulación de la invención puede ser adecuada para suministrar una cantidad terapéutica de fumarato de formoterol dihidrato y dipropionato de beclometasona en uno o dos accionamientos (disparos) del inhalador.

Por ejemplo, las formulaciones serán adecuadas para suministrar 6-12 μg de formoterol (como fumarato dihidrato) por accionamiento, especialmente 6 μg o 12 μg por accionamiento, y 50-200 μg de dipropionato de beclometasona por accionamiento, especialmente 50 o 100 μg por accionamiento.

50 La formulación según la invención será usada en asociación con una válvula dosificadora adecuada. Ventajosamente, la formulación puede ser accionada mediante una válvula dosificadora capaz de suministrar un volumen de entre 50 μl y 100 μl , *v.g.*, 50 μl o 63 μl o 100 μl .

El experto ajustaría la concentración de los principios activos dentro del rango reivindicado dependiendo del volumen de la válvula dosificadora.

5 Por ejemplo, para una dosis de 6 µg de formoterol (como fumarato dihidrato) y una dosis de 50 µg de dipropionato de beclometasona, cuando se usa una válvula dosificadora de 63 µl, la concentración final de fumarato de formoterol dihidrato suministrada por accionamiento sería del 0,0095% (p/v), mientras que la de BDP por accionamiento sería del 0,079% (p/v).

Para una dosis de 6 µg de formoterol (como fumarato dihidrato) y una dosis de 100 µg de dipropionato de beclometasona, cuando se usa una válvula dosificadora de 100 µl, la concentración final de formoterol suministrada por accionamiento sería del 0,006% (p/v), mientras que la de BDP por accionamiento sería del 0,1% (p/v).

10 Para una dosis de 12 µg de formoterol (como fumarato dihidrato) y una dosis de 100 µg de dipropionato de beclometasona, cuando se usa una válvula dosificadora de 100 µl, la concentración final de formoterol suministrada por accionamiento sería del 0,012% (p/v), mientras que la de BDP por accionamiento sería del 0,1% (p/v).

15 Para una dosis de 6 µg de formoterol (como fumarato dihidrato) y una dosis de 50 µg de dipropionato de beclometasona, cuando se usa una válvula dosificadora de 50 µl, la concentración final de formoterol suministrada por accionamiento sería del 0,012% (p/v), mientras que la de BDP por accionamiento sería del 0,1% (p/v).

En la formulación de la invención, la baja cantidad de etanol actúa como cosolvente para disolver el BDP, pero también ayuda a la estabilidad física de la formulación.

Sin embargo, la formulación de la invención puede incluir bajas cantidades de un surfactante con el fin de estabilizar aún más el principio activo suspendido y de lubricar la válvula.

20 Como surfactantes conocidos adecuados, se incluyen polisorbato 20, polisorbato 80, miristato de isopropilo, ácido oleico, trioleato de sorbitán y lecitina.

Por ejemplo, se pueden añadir a la formulación cantidades de lecitina o ácido oleico comprendidas entre el 0,002 y el 0,05% p/p.

25 En una realización, la formulación de la invención puede también incluir otros principios activos adecuados para inhalación, tales como antagonistas de los receptores muscarínicos e inhibidores de PDE4.

30 La formulación farmacéutica según la invención puede ser introducida en recipientes adecuados para suministrar formulaciones farmacéuticas en aerosol. Los recipientes generalmente comprenden un envase, tal como una botella de plástico o de vidrio revestido de plástico o, preferiblemente, un bote metálico, por ejemplo un bote de aluminio, que puede eventualmente estar anodizado, revestido con laca y/o revestido con plástico, cuyo envase se cierra con una válvula dosificadora.

Preferiblemente, se utilizan botes de aluminio, tales como los comercializados, por ejemplo, por Presspart.

Las válvulas dosificadoras incorporan una junta para evitar las fugas de propulsor a través de la válvula.

35 La junta puede comprender cualquier material elastomérico adecuado, tal como, por ejemplo, polietileno de baja densidad, clorobutilo, cauchos de butadieno-acrilonitrilo negros y blancos, caucho de butilo, neopreno, EPDM (v.g., como se describe WO95/02651) y TPE (elastómero termoplástico, v.g., descrito en WO 92/11190). Se prefieren los cauchos de EPDM.

Se dispone comercialmente de válvulas adecuadas de fabricantes conocidos, por ejemplo, de Valois, Francia, Bepak plc, UK, y 3M, Neotechnic Ltd., UK. Preferiblemente, se utilizan las válvulas Bepak vendidas bajo el código 000100200376.

40 Se pueden emplear procedimientos de fabricación a granel convencionales y maquinaria conocida para la preparación de lotes a gran escala para la producción comercial de recipientes llenos.

45 Cada recipiente lleno es convenientemente encajado en un dispositivo de canalización adecuado antes de su uso para formar un inhalador de dosis calibrada para administración del medicamento a los pulmones de un paciente. Los dispositivos de canalización adecuados comprenden, por ejemplo, un accionador de válvula y un paso cilíndrico o de tipo cono a través del cual se puede suministrar el medicamento desde el recipiente lleno y a través de la válvula dosificadora hacia la boca de un paciente, v.g., un accionador de boquilla.

50 En una disposición típica, el vástago de la válvula está asentado en un bloque de boquilla que tiene un orificio que conduce a una cámara de expansión. La cámara de expansión tiene un orificio de salida que se prolonga en la pieza bucal. Son generalmente adecuados orificios accionadores (salida) con un diámetro en el rango de 0,15-0,45 mm y una longitud de 0,30 a 1,7 mm.

Preferiblemente, se puede usar un orificio que tenga un diámetro de 0,2 a 0,44 mm, *v.g.*, 0,22, 0,25, 0,30, 0,33 o 0,42 mm.

En caso de que se haya de evitar el ingreso de agua en la formulación, se puede desear sobreenvolver el producto IDC en un envoltorio flexible capaz de resistir al ingreso de agua.

- 5 También se puede desear incorporar un material en el envase que sea capaz de absorber cualquier propulsor y cosolvente que puedan fugarse del recipiente (*v.g.*, un tamiz molecular).

Eventualmente, el dispositivo IDCp lleno de la formulación de la invención puede ser utilizado junto con dispositivos auxiliares adecuados que favorezcan el correcto uso del inhalador.

- 10 Dichos dispositivos auxiliares están comercializados y, dependiendo de su forma y tamaño, son conocidos como "espaciadores", "reservorios" o "cámaras de expansión".

Volumatic™ es, por ejemplo, uno de los reservorios más conocidos y usados, mientras que Aerochamber™ es uno de los espaciadores más usados y conocidos.

Se describe una cámara de expansión adecuada, por ejemplo, en WO 01/49350.

- 15 El dispositivo IDCp puede también estar equipado con un contador de dosis o un indicador de dosis, que cuenta el número de dosis administradas y exhibe, ya sea numéricamente o por algún otro medio, el número de dosis restantes, de tal forma que el paciente sabrá cuándo ha suministrado el recipiente del fármaco sus contenidos prescritos.

La formulación de la invención puede ser también utilizada con inhaladores activados por la respiración presurizados comunes, tales como los conocidos con las denominaciones registradas de Easi-Breathe™ y Autohaler™.

- 20 La administración de la formulación en aerosol de la invención puede estar indicada para la prevención y/o el tratamiento de síntomas agudos o crónicos leves, moderados o severos o para el tratamiento profiláctico de enfermedades respiratorias, tales como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Otros trastornos respiratorios caracterizados por obstrucción de las vías aéreas periféricas como resultado de la inflamación y de la presencia de mucosidad, tales como la bronquiolitis obstructiva crónica y la bronquitis crónica, pueden también beneficiarse de este tipo de formulación.

- 25 En particular, como se ha mencionado anteriormente, la formulación en aerosol de la invención puede estar indicada para controlar los síntomas en pacientes afectados por asma persistente leve.

La invención es mejor ilustrada mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

- 30 Se determinó la solubilidad del BDP en las mezclas de HFA134a/etanol según el procedimiento descrito en Gupta A. y col., J. Aerosol Medicine 2003, 16(2), 167-174, ligeramente modificado como sigue.

Se prepararon viales que contenían un exceso de BDP a un 2%, 3%, 4% y 5% de etanol en HFA134a.

Tras el equilibrado, se filtraron las muestras a través de un filtro PTFE de 0,2 µm acoplado en línea con recipientes C126 estándar Presspart equipados con EPDM Bepak con un tubo de inmersión.

- 35 Se dan los resultados en el gráfico de la Figura, del que se puede extrapolar la solubilidad del BDP.

Ejemplo 2

Se valoró la solubilidad del fumarato de formoterol dihidrato en HFA134a:etanol 97,3:2,7 (p/p) en presencia y en ausencia de un 0,1% p/p de BDP según el procedimiento del Ejemplo 1.

- 40 La solubilidad del fumarato de formoterol dihidrato a 20°C sin BDP resultó ser de de aproximadamente 0,005 µg/µl, correspondiente a aproximadamente un 0,0005% p/p.

Tras la adición de 50 µl de una solución al 0,1 p/p de BDP, disminuye más de la mitad, es decir, a 0,002 µg/µl, correspondiente a aproximadamente un 0,0002% p/p.

Ejemplo comparativo 3

- 45 Se valoró la solubilidad del fumarato de formoterol dihidrato en HFA227:etanol 92,5:7,5 (p/p) en presencia y en ausencia de BDP según el procedimiento del Ejemplo 2.

La solubilidad del fumarato de formoterol dihidrato a 20°C sin BDP resultó ser de aproximadamente 0,03 µg/µl, correspondientes a un 0,003% p/p, y no cambia en presencia de BDP.

Ejemplo comparativo 4

Se valoró la solubilidad del fumarato de formoterol dihidrato en HFA227:etanol 97,3:2,7 (p/p) en presencia y en ausencia de BDP según el procedimiento del Ejemplo 2.

- 5 La solubilidad del fumarato de formoterol dihidrato a 20°C sin BDP resultó ser de aproximadamente 0,006 µg/µl, correspondiente a un 0,0006% p/p, y no cambia en presencia de BDP.

Ejemplo 5

Se preparó una formulación en aerosol partiendo de fumarato de formoterol dihidrato micronizado obtenido por molienda que tenía un DMM comprendido entre 2 y micrómetros y de dipropionato de beclometasona comercial.

- 10 Dicha formulación tiene la siguiente composición:

Fumarato de formoterol dihidrato	0,0095% p/p
Dipropionato de beclometasona	0,079% p/p
Etanol	2,7% p/p
HFA134	hasta 100%

- 15 Se llenó con esta formulación un recipiente de aluminio bajo presión y se equipó con una válvula dosificadora que tenía una cámara de calibración de 63 µl.

Es adecuada para suministrar 6 µg de formoterol y 50 µg de dipropionato de beclometasona por accionamiento.

- 20 Se valoraron los rendimientos del aerosol usando un Impactador de Cascada Andersen según el procedimiento descrito en la Farmacopea Europea, 6ª edición, 2009 (6.5), parte 2.09.18. Se realizó la cuantificación del dipropionato de beclometasona (BDP) y del fumarato de formoterol dihidrato (FF) usando un procedimiento de HPLC.

Se determinaron los siguientes parámetros:

- 25 i) se calcula la dosis suministrada a partir de la deposición acumulativa en el ICA dividida por el número de accionamientos por experimento;
 ii) se obtiene la dosis respirable (dosis de partículas finas = DPF) a partir de la deposición de las Etapas 3 (S3) en el filtro (AF) del ICA, correspondiente a partículas de diámetro ≤ 4,7 micrómetros, dividida por el número de accionamientos por experimento;
 iii) fracción respirable (fracción de partículas finas = FPF), que es la proporción de porcentajes entre la dosis respirable y la dosis suministrada;
 30 iv) diámetro aerodinámico medio de la masa (DAMM), que es el diámetro alrededor del cual se distribuyen uniformemente los diámetros aerodinámicos de la masa de las partículas emitidas;
 v) Desviación estándar geométrica (GSD), que es una medida de la dispersión de la distribución de tamaños aerodinámicos de las partículas.

Se resumen los resultados en la Tabla.

- 35 Tabla: Resumen de los rendimientos del aerosol. Los datos representan la media (n = 2)

Fármaco	BDP	FF
Dosis suministrada (µg)	46,0	3,9
Dosis de partículas finas (µg)	30,0	2,3
Fracción de partículas finas (%)	64,0	59,3
DAMM (µm)	1,1	2,0
GSD	2,2	1,5

Las soluciones de la invención son capaces de proporcionar, al accionar el dispositivo IDCp en el que están contenidas, una FPF mucho mayor del 50% para ambos principios activos.

Ejemplo 6

- 40 Se prepara una formulación en aerosol con la siguiente composición:

Fumarato de formoterol dihidrato	0,006% p/p
Dipropionato de beclometasona	0,1% p/p
Etanol	3,0% p/p
HFA134	hasta 100%

- 45

Se llena con esta formulación un recipiente de aluminio bajo presión y se equipa con una válvula dosificadora que tiene una cámara de calibración de 100 µl.

Ejemplo 7

Se puede preparar una formulación en aerosol con la siguiente composición:

5	Fumarato de formoterol dihidrato	0,012% p/p
	Dipropionato de beclometasona	0,1% p/p
	Etanol	3,0% p/p
	HFA134	hasta 100%

10 Se llena con esta formulación un recipiente de aluminio bajo presión y se equipa con una válvula dosificadora que tiene una cámara de calibración de 50 µl.

Ejemplo 8

Se prepara una formulación en aerosol con la siguiente composición:

15	Fumarato de formoterol dihidrato	0,019% p/p
	Dipropionato de beclometasona	0,16% p/p
	Etanol	4,7% p/p
	HFA134	hasta 100%

Se llena con esta formulación un recipiente de aluminio bajo presión y se equipa con una válvula dosificadora que tiene una cámara de calibración de 63 µl.

Ejemplo 9

20 Se prepara una formulación en aerosol con la siguiente composición:

	Fumarato de formoterol dihidrato	0,0095% p/p
	Dipropionato de beclometasona	0,079% p/p
	Etanol	2,0% p/p
	HFA134	hasta 100%

25 Se llena con esta formulación un recipiente de aluminio bajo presión y se equipa con una válvula dosificadora que tiene una cámara de calibración de 63 µl.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica en aerosol para su uso en inhaladores de dosis calibrada presurizados que comprende:
- 5 (a) de un 0,001 a un 0,05% p/p de un fumarato de formoterol dihidrato,
(b) de un 0,05 a un 0,16% p/p de dipropionato de beclometasona,
(c) de un 2,0 a un 4,8% p/p de etanol y
(d) HFA 134a,
- caracterizada porque** el 1,1,1,2-tetrafluoroetano es el único propulsor y el fumarato de formoterol dihidrato está suspendido en forma micronizada en la formulación, mientras que el dipropionato de beclometasona está totalmente disuelto.
- 10 2. La formulación reivindicada en la reivindicación 1, que comprende como principios activos sólo la combinación de fumarato de formoterol dihidrato y dipropionato de beclometasona.
3. La formulación reivindicada en la reivindicación 1 o 2, en la que la cantidad de etanol está comprendida entre el 2,5 y el 4,5% p/p.
- 15 4. La formulación reivindicada en la reivindicación 3, en la que dicha cantidad está comprendida entre el 2,5% y el 4,0% p/p.
5. Un inhalador de dosis calibrada presurizado, que comprende un recipiente lleno de la formulación farmacéutica en aerosol de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y una válvula dosificadora para suministrar dosis terapéuticamente efectivas de los principios activos.
- 20 6. El inhalador de dosis calibrada presurizado reivindicado en la reivindicación 5, en el que la dosis de fumarato de formoterol dihidrato es de 6 o 12 microgramos.
7. El inhalador de dosis calibrada presurizado reivindicado en la reivindicación 5 o 6, en el que la dosis de dipropionato de beclometasona es de 50 o 100 microgramos.
- 25 8. La formulación farmacéutica en aerosol de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en la prevención y/o el tratamiento de síntomas agudos o crónicos leves, moderados o severos o en el tratamiento profiláctico de una enfermedad respiratoria.
9. La formulación según la reivindicación 8, en la que la enfermedad es asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- 30 10. El uso de un corticosteroide para una formulación en aerosol para inhalación que comprende una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de formoterol como principio activo y una mezcla de HFA134 y etanol como vehículo, para disminuir la solubilidad de dicha sal de formoterol en dicho vehículo, en el que el vehículo tiene una polaridad expresada como constante dieléctrica ϵ_m comprendida entre aproximadamente 9,5 y aproximadamente 11,0.
- 35 11. El uso según la reivindicación 10, en el que el corticosteroide está seleccionado entre el grupo que consiste en dipropionato de beclometasona y sus solvatos, budesonida y sus epímeros, fluticasona y sus ésteres, furoato de mometasona, flunisolida y ciclesonida.
12. El uso según la reivindicación 11, en el que el corticosteroide es dipropionato de beclometasona.

Figura

