

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 604**

51 Int. Cl.:

A61K 31/57 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2011** **E 11703620 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014** **EP 2536412**

54 Título: **Una composición farmacéutica inhalable**

30 Prioridad:

16.02.2010 US 304998 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.01.2015

73 Titular/es:

**TEVA BRANDED PHARMACEUTICAL PRODUCTS
R & D, INC. (100.0%)
425 Privet Rd
Horsham, PA 19044, US**

72 Inventor/es:

**DORINSKY, PAUL MICHAEL y
PRICE, DAVID**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 527 604 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

Una composición farmacéutica inhalable

Campo técnico de la invención

Esta invención se refiere a una composición farmacéutica inhalable y, particularmente, a un aerosol inhalable de disolución farmacéutica que comprende dipropionato de beclometasona.

Antecedentes de la invención

El asma es una enfermedad inflamatoria común en la que las vías aéreas del sistema respiratorio resultan crónicamente estrechadas y constreñidas por un edema (retención de fluido). Durante un ataque, un paciente sufre de respiración fatigosa especialmente acompañada de jadeo y tos y de una sensación de constricción en el pecho a causa de un broncoespasmo (constricción repentina de los músculos de las paredes de los bronquiolos), un edema mucoso y la formación de mucosidad. El asma es desencadenada por una hiperreactividad a diversos estímulos (tales como alérgenos o un cambio rápido en la temperatura del aire). En los individuos sensibilizados, los alérgenos inhalados (desencadenantes de la alergia) provocan una respuesta hiperinmune caracterizada por el reclutamiento de células inmunes y la producción de anticuerpos de inmunoglobulina E (IgE). El asma es causada por la fijación de anticuerpos IgE a mastocitos (una célula residente de diversos tipos de tejidos por todo el cuerpo, particularmente en las proximidades a las superficies que están en contacto con el entorno externo). Esta fijación activa los mastocitos y, tras una nueva exposición al mismo antígeno, se produce la desgranulación de los mastocitos, lo que conduce a una rápida liberación de mediadores inflamatorios, tales como histamina, proteoglicanos y citocinas. El asma es un resultado de la liberación localizada de tales mediadores.

En un paciente que sufre de asma, la obstrucción del flujo aéreo es en gran medida reversible y el paciente experimenta una significativa respuesta a broncodilatadores inhalados y antiinflamatorios inhalados.

El asma es generalmente tratada utilizando una combinación de un tratamiento a largo plazo y un tratamiento puntual a corto plazo de los ataques agudos. El tratamiento a largo plazo del asma implica el uso de antiinflamatorios y de broncodilatadores de acción prolongada. En el tratamiento puntual a corto plazo se emplean broncodilatadores de acción corta. Los glucocorticosteroides inhalados (ICS; del inglés, *inhaled glucocorticosteroids*) son una característica del tratamiento actualmente preferido para el asma alérgica de moderada a grave, y se ha mostrado que actúan suprimiendo la respuesta inmune adaptativa aunque sin suprimir la respuesta inmune innata. En la técnica se dispone de diversos ICSs eficaces, tales como, por ejemplo, propionato de fluticasona y CFC-beclometasona (una formulación que comprende dipropionato de beclometasona y un agente propulsor clorofluorocarbonado).

El dipropionato de beclometasona (INN), también conocido como dipropionato de beclometasona (USAN) o propionato de (8S,9R,10S,11S,13S,14S,16S,17R)-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-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-ilo (IUPAC), es el sujeto de la presente invención.

En la técnica se conocen formulaciones de dipropionato de beclometasona. Por ejemplo, en el Documento US 5.776.432 se describe una formulación de aerosol de disolución farmacéutica que comprende dipropionato de beclometasona, un agente propulsor hidrofluorocarbonado seleccionado de entre 1,1,1,2-tetrafluoroetano (norflurano o agente propulsor 134a), 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (agente propulsor 227) y una mezcla de los mismos, y etanol (anhidro) para solubilizar el dipropionato de beclometasona en el agente propulsor. El dipropionato de beclometasona se disuelve en la formulación, y la formulación está sustancialmente exenta de agente tensioactivo. Sin embargo, para el tratamiento eficaz del asma se desean mejoras adicionales en el tratamiento.

En el Documento US 2004/062720 se describen composiciones que contienen un corticosteroide, un agente propulsor, un codisolvente y un antioxidante para el tratamiento de trastornos bronquiales mediante su administración por medio de un inhalador presurizado de dosis calibrada. En el Documento US 2006/0257324 se describe un método para suministrar dos o más sustancias farmacológicas activas a los pulmones por inhalación desde un único producto inhalador presurizado de dosis calibrada, inhalador que contiene una formulación de disolución basada en HFA/codisolvente.

Sumario de la invención

En consecuencia, la presente invención proporciona un aerosol inhalable de disolución farmacéutica que comprende dipropionato de beclometasona, etanol y un agente propulsor seleccionado de entre 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y una mezcla de los mismos, en donde el aerosol tiene unas gotitas con un tamaño que tiene un diámetro aerodinámico mediano másico de 0,5-2,0 μm , para uso en el tratamiento del asma en un paciente que no ha conseguido mantener una función pulmonar por encima del 60% del FEV₁ de línea de base en

respuesta a propionato de fluticasona inhalable y/o a una formulación inhalable que comprende dipropionato de beclometasona y un agente propulsor clorofluorocarbonado, al mantener la función pulmonar por encima del 60% del FEV₁ de línea de base o reducir los casos de una función pulmonar que cae por debajo del 60% del FEV₁ de línea de base.

- 5 Esta formulación proporciona una mejora sorprendente en la función de los pulmones (función pulmonar) en comparación con otros ICSs conocidos.

Descripción detallada de la invención

10 El aerosol inhalable de disolución farmacéutica de la presente invención comprende dipropionato de beclometasona, etanol y un agente propulsor seleccionado de entre 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y una mezcla de los mismos.

15 El ingrediente activo, dipropionato de beclometasona, está generalmente presente en una formulación de la invención en una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, en una cantidad tal que el volumen calibrado del medicamento administrado al paciente contiene una cantidad de fármaco eficaz para ejercer la pretendida acción terapéutica. La disolución en aerosol contiene preferiblemente de 0,02 a 0,6 por ciento en peso, más preferiblemente de 0,05 a 0,5 por ciento en peso, de dipropionato de beclometasona con respecto al peso total de la disolución.

20 El etanol está presente en una cantidad eficaz para solubilizar el dipropionato de beclometasona en el agente propulsor. Preferiblemente, la disolución contiene de 1 a 20 por ciento en peso de etanol, más preferiblemente de 2 a 12 por ciento en peso y lo más preferiblemente de 4 a 10 por ciento en peso, con respecto al peso total de la disolución en aerosol. El etanol estará presente en una cantidad suficiente para disolver sustancialmente todo el medicamento presente en la formulación y mantener el medicamento disuelto a lo largo del periodo de tiempo y las condiciones a que están sometidos los productos en aerosol comerciales. Preferiblemente, el etanol está presente en una cantidad para evitar la precipitación del ingrediente activo incluso a temperaturas de hasta -20 °C. El etanol es preferiblemente etanol anhidro, aunque se pueden tolerar pequeñas cantidades de agua absorbida por los ingredientes, por ejemplo, durante la fabricación del medicamento.

25 El agente propulsor hidrofluorocarbonado puede ser el agente propulsor 134a, el agente propulsor 227 o una mezcla de los mismos. La disolución contiene preferiblemente de 80 a 99 por ciento en peso de agente propulsor, más preferiblemente de 88 a 98 por ciento en peso y lo más preferiblemente de 90 a 95 por ciento en peso, con respecto al peso total de la disolución en aerosol. El agente propulsor hidrofluorocarbonado es preferiblemente el único agente propulsor presente en las formulaciones de la invención.

30 Preferiblemente, la disolución de la presente invención está sustancialmente exenta de agente tensioactivo. A menudo se añaden agentes tensioactivos a las suspensiones para estabilizar la suspensión. Sin embargo, puesto que la formulación de la presente invención es una disolución, no se requiere un agente tensioactivo. No obstante, se pueden tolerar pequeñas cantidades sin que la formulación resulte negativamente afectada. Preferiblemente, la formulación contiene no más de 0,0005 por ciento en peso de un agente tensioactivo con respecto al peso total de la disolución. Las formulaciones preferidas no contienen agente tensioactivo. Se cree que la presencia de una cantidad significativa de un agente tensioactivo es indeseable para las formulaciones de dipropionato de beclometasona en disolución porque se cree que agentes tensioactivos tales como el ácido oleico y la lecitina promueven la degradación química del ingrediente activo cuando éste se disuelve en la mezcla del agente propulsor y el etanol.

35 Una disolución preferida de acuerdo con la presente invención comprende de 0,02 a 0,6 por ciento en peso de dipropionato de beclometasona, de 1 a 20 por ciento en peso de etanol y de 80 a 99 por ciento en peso de agente propulsor, en donde los porcentajes en peso se basan en el peso total del aerosol de disolución. Una disolución particularmente preferida consiste esencialmente en dipropionato de beclometasona, etanol y un agente propulsor seleccionado de entre 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y una mezcla de los mismos; más preferiblemente, la disolución consiste en estos componentes.

45 La disolución de la presente invención puede ser preparada al disolver la cantidad deseada de dipropionato de beclometasona en la cantidad deseada de etanol, lo que va acompañado de agitación o sonicación. Luego se puede llenar un recipiente de aerosoles utilizando métodos convencionales de llenado en frío o llenado a presión.

50 El aerosol de disolución de la presente invención se administra desde un inhalador presurizado de dosis calibrada (pMDI; del inglés, pressurised metered-dose inhaler). Un pMDI tiene dos componentes esenciales, a saber, un bote y una pieza de accionamiento (o boquilla). El bote tiene un vial para almacenar la disolución conectado a una válvula de dosis calibrada que tiene una varilla de accionamiento. El recipiente se aloja en una pieza de accionamiento cuando la operación de accionamiento está en comunicación fluida con una boquilla de descarga en la pieza de accionamiento. El accionamiento del dispositivo libera una única dosis calibrada de aerosol de disolución. El aerosol atraviesa la boquilla de descarga para dar lugar a una fragmentación del agente propulsor volátil en gotitas, lo que va seguido de una rápida evaporación de estas gotitas conforme son inhaladas por los pulmones. La boquilla de

descarga tiene preferiblemente un diámetro de orificio de 100-300 μm , más preferiblemente de 150-250 μm y lo más preferiblemente de 248 μm . Este tamaño de orificio favorece la formación de gotitas del tamaño requerido en la disolución en aerosol de la presente invención.

La disolución de la presente invención, cuando se administra desde el pMDI, forma un aerosol fino de gotitas que tienen un tamaño que tiene un diámetro aerodinámico mediano másico de 0,5-2,0 μm y preferiblemente de 0,8-1,2 μm . Este pequeño tamaño de gotita facilita una profunda penetración en los pulmones. El tamaño de las gotitas puede ser medido usando técnicas convencionales, tal como usando un Next Generation Pharmaceutical Impactor (NGI) o un impactador Andersen de ocho etapas (ACI; del inglés, Andersen cascade impactor).

Se ha hallado que el aerosol de disolución de la presente invención es capaz de proporcionar una función pulmonar mejorada y es capaz de mantener la función pulmonar por encima del 60% del FEV₁ de línea de base o reducir los casos de una función pulmonar que cae por debajo del 60% del FEV₁ de línea de base en un paciente que sufre de asma. Preferiblemente, el aerosol de disolución de la presente invención puede ser empleado para mantener la función pulmonar por encima del 70% del FEV₁ de línea de base o reducir los casos de una función pulmonar que cae por debajo del 70% del FEV₁ de línea de base, y más preferiblemente para mantener la función pulmonar por encima del 80% del FEV₁ de línea de base o reducir los casos de una función pulmonar que cae por debajo del 80% del FEV₁ de línea de base. La reducción de los casos se obtiene por comparación con un paciente que no toma ICS o que incluso toma otro ICS, tal como propionato de fluticasona y/o CFC-dipropionato de beclometasona.

El FEV₁ es el volumen máximo de aire exhalado en el primer segundo de una espiración forzada desde una posición de inspiración completa, expresado en litros a temperatura corporal, presión ambiental y aire saturado de vapor de agua (BTPS; del inglés, body temperature and pressure saturated). El FEV₁ se determina por espirometría, que es el más común de los análisis de la función pulmonar (PFTs; del inglés, pulmonary function tests). El FEV₁ se mide de acuerdo con los parámetros puestos por escrito en las declaraciones conjuntas sobre análisis de la función pulmonar por la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS); véase la serie "ATS/ERS Task Force: Standardisation of Lung Function Testing", redactado por V. Brusasco, R. Crapo y G. Viegi, números 1-5, Eur. Respir. J. 2005; 26: 153-161, 319-338, 511-522, 720-735 y 948-968.

El FEV₁ obtenido se expresa en litros para un paciente individual. Luego debe ser comparado con un valor de referencia (previsto) basado en sujetos sanos. Los valores previstos se obtienen de estudios de sujetos sanos y normales con unas características antropométricas (sexo, edad y altura) y étnicas iguales a las del paciente que se examina. Los valores de referencia proceden de grandes grupos de voluntarios. Los criterios para definir a los sujetos como normales o sanos han sido establecidos por la ATS y la ERS.

El resultado es un FEV₁ expresado como porcentaje del valor previsto. La gravedad del asma viene definida por este porcentaje. Las declaraciones de las ATS/ERS establecen las definiciones siguientes: el asma benigna es un FEV₁ del 70% o más del valor previsto; la moderada, un 60-69% del valor previsto; la moderadamente grave, un 50-59% del valor previsto; la grave, un 35-49% del valor previsto; y la muy grave, menos del 35% del valor previsto. El porcentaje proporciona una medición de línea de base para todo paciente dado. Se ha hallado que el aerosol de disolución de la presente invención mantiene la línea de base dentro de los límites anteriormente descritos en un paciente dado.

También se ha identificado un grupo de pacientes que reciben un beneficio particular del aerosol de disolución de la presente invención. Es decir, un paciente que muestra una respuesta insuficiente al propionato de fluticasona inhalable y/o a una formulación inhalable que comprende dipropionato de beclometasona y un agente propulsor clorofluorocarbonado. En esta memoria, una respuesta insuficiente se define como la incapacidad para mantener la línea de base dentro de los límites anteriormente descritos en un paciente dado.

La presente invención también proporciona un método para mantener la función pulmonar por encima del 60% del FEV₁ de línea de base o reducir los casos de una función pulmonar que cae por debajo del 60% del FEV₁ de línea de base, al administrar a un paciente que lo necesita un aerosol inhalable de disolución farmacéutica que comprende dipropionato de beclometasona, etanol y un agente propulsor seleccionado de entre 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y una mezcla de los mismos, en donde el aerosol tiene unas gotitas con un tamaño que tiene un diámetro aerodinámico mediano másico de 0,5-2,0 μm .

La presente invención será ahora descrita con referencia al ejemplo siguiente, con el que no se pretende limitar aquél.

Ejemplo

Se llevaron a cabo pruebas usando Qvar[®], que es una formulación de un aerosol de disolución que contiene dipropionato de beclometasona, etanol anhidro y agente propulsor 134a. El Qvar está disponible en dos dosis: 50 μg y 100 μg . Las dos formulaciones contienen: 0,05 o 0,10 mg de dipropionato de beclometasona por accionamiento, 4,74 mg de etanol anhidro por accionamiento, y 54,51 o 54,46 mg de agente propulsor 134a por accionamiento.

Ambas formulaciones tienen una densidad de 1,166 g/ml a 20 °C y un diámetro aerodinámico mediano másico de 1,1 µm.

Se compararon Qvar y otros corticosteroides inhalados (ICS), CFC-beclometasona (BDP) y propionato de fluticasona (FP), en una gran y representativa base de datos clínicos del Reino Unido.

- 5 Se identificaron pacientes asmáticos de 5-60 años de edad, sin otras enfermedades respiratorias crónicas, que habían recibido MDIs de Qvar, CFC-BDP o FP, que habían tenido posteriormente un aumento de ICS entre enero de 1997 y junio de 2006, de la UK General Practice Research Database. Una regresión logística múltiple, ajustada en cuanto a la gravedad de la línea de base, proporcionó probabilidades de un control exitoso del asma (sin asistencias hospitalarias por asma, esteroides orales, consultas ni admisiones hospitalarias por infecciones del tracto respiratorio inferior que requirieran antibióticos) durante los 12 meses subsiguientes. Se utilizó la regresión de Poisson para comparar las tasas de exacerbación del asma [admisiones hospitalarias no programadas/asistencias A&E (accidente y emergencia) por asma o uso de esteroides orales].
- 10

- 15 Se dispuso de datos de 4133 pacientes (8% de Qvar, 15% de FP y 77% de BDP). La relación de probabilidades (intervalo de confianza del 95%) para el éxito fue menor con BDP y FP que con Qvar [0,65 (0,47-0,90) y 0,71 (0,50-1,02), respectivamente]. Las tasas de exacerbación (intervalo de confianza del 95%) fueron mayores con BDP y FP, 1,44 (0,94-2,21) y 1,61 (1,02-2,55), respectivamente.

Hubo más probabilidades de que los pacientes que habían recibido una terapia de ICS aumentado con Qvar alcanzaran un control exitoso del asma.

REIVINDICACIONES

1. Un aerosol inhalable de disolución farmacéutica que comprende dipropionato de beclometasona, etanol y un agente propulsor seleccionado de entre 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y una mezcla de los mismos, en donde el aerosol tiene unas gotitas con un tamaño que tiene un diámetro aerodinámico mediano másico de 0,5-2,0 μm , para uso en el tratamiento del asma en un paciente que no ha conseguido mantener una función pulmonar por encima del 60% del FEV₁ de línea de base en respuesta a propionato de fluticasona inhalable y/o a una formulación inhalable que comprende dipropionato de beclometasona y un agente propulsor clorofluorocarbonado, al mantener la función pulmonar por encima del 60% del FEV₁ de línea de base o reducir los casos de una función pulmonar que cae por debajo del 60% del FEV₁ de línea de base.
2. Un aerosol inhalable de disolución farmacéutica para uso según la Reivindicación 1, que comprende de 0,02 a 0,6 por ciento en peso de dipropionato de beclometasona, de 1 a 20 por ciento en peso de etanol y de 80 a 99 por ciento en peso de agente propulsor, en donde los porcentajes en peso se basan en el peso total del aerosol de disolución.
3. Un aerosol inhalable de disolución farmacéutica para uso según la Reivindicación 1, que consiste esencialmente en dipropionato de beclometasona, etanol y un agente propulsor seleccionado de entre 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y una mezcla de los mismos.
4. Un aerosol inhalable de disolución farmacéutica para uso según la Reivindicación 1, en donde el aerosol tiene unas gotitas con un tamaño que tiene un diámetro aerodinámico mediano másico de 0,8-1,2 μm .
5. Un aerosol inhalable de disolución farmacéutica para uso según la Reivindicación 1, para mantener la función pulmonar por encima del 70% del FEV₁ de línea de base o reducir los casos de una función pulmonar que cae por debajo del 70% del FEV₁ de línea de base.

Figura 1: Diseño del estudio

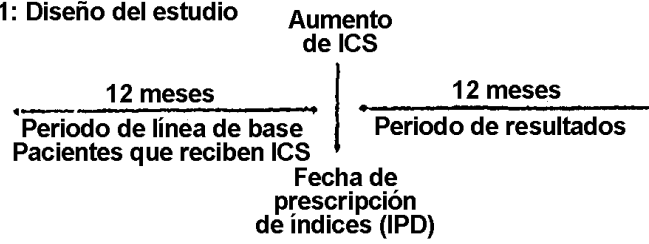


Figura 2

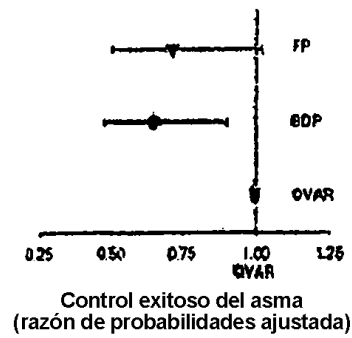


Figura 3

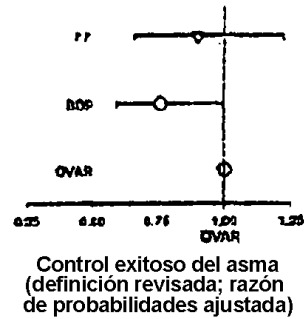


Figura 4

