

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 372**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/167** (2006.01)

**A61K 31/56** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2010 E 10768922 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.12.2014 EP 2488158**

54 Título: **Formulaciones medicinales en aerosol mejoradas**

30 Prioridad:

**16.10.2009 GB 0918149**

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

**09.04.2015**

73 Titular/es:

**JAGOTEC AG (100.0%)  
Eptingerstrasse 61  
4132 Muttenz, CH**

72 Inventor/es:

**MUELLER-WALZ, RUDI y  
FUEG, LISE-MARIE**

74 Agente/Representante:

**SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro**

**ES 2 533 372 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 medicinales en aerosol mejoradas

5 La presente invención se refiere a formulaciones medicinales en aerosol para su uso con inhaladores de dosis medida presurizados (abreviados pMDI o MDI, *pressurised metered dose inhalers*), y especialmente formulaciones medicinales en aerosol mejoradas adecuadas para la administración en aerosol.

10 Los fármacos para el tratamiento de enfermedades y trastornos respiratorios, tales como agonistas  $\beta_2$  y anticolinérgicos, corticosteroides, antialérgicos y otros, se administran frecuentemente a los pulmones directamente por medio de inhalación. La administración por medio de inhalación puede aumentar el índice terapéutico y reducir los efectos secundarios de los fármacos en comparación con la administración por otras vías, tal como por vía oral o por vía intravenosa. La administración mediante inhalación puede ser en forma de o bien polvos secos o bien formulaciones en aerosol que se inhalan por el paciente o bien a través del uso de un dispositivo de inhalación o bien como un pulverizador.

15 Los MDI son dispositivos conocidos para la administración de formulaciones medicinales en aerosol al tracto respiratorio a través de la inhalación por el paciente. El término MDI se usa para describir un inhalador de dosis medida, del cual una unidad convencional comprende un cartucho lleno de la formulación medicinal, una válvula dosificadora del fármaco y una boquilla. El MDI puede activarse selectivamente por el usuario para administrar dosis individuales sucesivas de fármaco mediante el accionamiento de la válvula dosificadora, de tal manera que se expulsa una dosis de la formulación dosificada con precisión por medio de la boquilla accionadora para la administración en el tracto respiratorio del paciente.

20 Las formulaciones para MDI son un método de administración ventajoso por muchos motivos, incluyendo que administran el fármaco instantáneamente y no dependen de la capacidad de inhalación del usuario. Esto es particularmente importante cuando se considera el tipo de estado que va a tratarse con el fármaco, tal como un ataque de asma. Puesto que los dispositivos de MDI contienen habitualmente una cantidad suficiente de la formulación medicinal para múltiples dosis unitarias, es importante que la formulación sea tal que pueda usarse satisfactoria y repetidamente con un dispositivo de MDI. La formulación debe administrarse de una manera fiable y en la dosis calculada correctamente. La formulación también debe cumplir con los requisitos de calidad, estabilidad y robustez farmacéutica expuestos por organismos reguladores.

25 Los MDI usan normalmente un propelente para expulsar gotitas o partículas de la formulación como un aerosol, que contiene el fármaco, al tracto respiratorio.

30 Durante mucho tiempo los gases propelentes usados fueron clorofluorohidrocarburos que se denominan comúnmente freones o CFC, tales como  $\text{CCl}_3\text{F}$  (freón 11 o CFC-11),  $\text{CCl}_2\text{F}_2$  (freón 12 o CFC-12) y  $\text{CCClF}_2\text{-CClF}_2$  (freón 114 o CFC-114). Sin embargo se ha descubierto que estos propelentes de CFC son particularmente dañinos para el medio ambiente y su producción y, en el momento de la redacción, su uso en formulaciones medicinales están retirándose progresivamente. Por tanto se buscó un propelente alternativo que fuera seguro para su uso con fármacos administrados por inhalación.

35 Se han propuesto, como gases propelentes alternativos, hidrofluoroalcanos (HFA), también conocidos como hidrofluorocarburos (HFC), porque no contienen cloro y se considera que son menos destructivos para la atmósfera. En particular se ha encontrado que 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227) son buenos propelentes de remplazo para los propelentes de CFC y se han propuesto varias formulaciones farmacéuticas en aerosol que usan estos propelentes.

40 Las formulaciones administradas por medio de los MDI pueden estar en forma de disoluciones o suspensiones. En formulaciones de suspensión el fármaco se fabrica como un polvo de partículas finas que luego se suspende en un propelente licuado o combinación de propelentes. La formulación de suspensión puede almacenarse en un cartucho sellado con suficiente presión para mantener el propelente en forma líquida. Por ejemplo, la presión de vapor para una formulación de HF A227 puede ser normalmente de alrededor de 1,96 bar a 0°C, 3,90 bar a 20°C y 7,03 bar a 40°C. En formulaciones en disolución el fármaco se solubiliza en la fase de propelente licuado. Cuando se acciona la válvula dosificadora, se administra una dosis en gotitas finas rápidamente desplegadas.

45 Se prefieren habitualmente formulaciones de suspensión debido a la estabilidad química generalmente mejorada de las partículas suspendidas en comparación con fármacos solubilizados. Se conocen en la técnica problemas de estabilidad asociados con la degradación química de los compuestos farmacológicos solubilizados.

50 Para que una formulación medicinal sea adecuada para su uso con un dispositivo de MDI, el tamaño de partícula del aerosol desplegado debe ser lo suficientemente pequeño como para que pueda inhalarse en los pulmones de los usuarios, ya sea un adulto, un niño o una persona mayor/enferma. Por tanto, es necesario que las partículas de la formulación de suspensión sean microfinas con un diámetro de partícula aerodinámico medio (medido como diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD)) de aproximadamente 1 a 10  $\mu\text{m}$  y preferiblemente de 1 a 6  $\mu\text{m}$ . Las

partículas micronizadas de este tamaño pueden obtenerse mediante diversos métodos conocidos en la técnica, por ejemplo trituración mecánica o secado por pulverización.

La cantidad de fármaco activo desplegado en partículas finas, inhalables se denomina la dosis de partículas finas (FPD) o la fracción de partículas finas (FPF), que se define como el porcentaje de la dosis de partículas finas en relación con la cantidad total de compuesto activo liberado. Ambas se determinan mediante la medición de la distribución de tamaño de partícula aerodinámico con un impactador de cascada o percutores líquidos. Éstas son pruebas de rutina para las que se describen los métodos y los aparatos en las farmacopeas. Por ejemplo, las formulaciones de la presente invención cumplen el requisito expuesto en el Capítulo <601> de la Farmacopea Estadounidense (USP) 32 o en la monografía de inhalantes 2.9.18 de la Farmacopea Europea (Ph. Eur.), 6ª edición 2009.

Sin embargo, las partículas microfinas para su uso en formulaciones de suspensión tienen algunas desventajas asociadas. Tienen una gran área de superficie y por tanto una razón de superficie con respecto a volumen o masa desfavorable. Esta razón da como resultado fuerzas de interacción fuertes entre las partículas y tendencias no deseadas de cohesión y adhesión del polvo. Esto a su vez puede conducir a un difícil manejo debido a una velocidad de flujo escasa del fármaco en polvo durante la fabricación y malas propiedades de suspensión de la formulación para MDI. Tales polvos son por tanto difíciles de formular para su uso con un dispositivo de MDI, difíciles de manejar y están fuertemente influenciados por la carga electrostática, los métodos de procesamiento, la humedad, etc.

El fumarato de formoterol dihidratado (denominado formoterol más adelante en el presente documento) es un agonista  $\beta_2$  broncodilatador de acción prolongada ( $\beta$ -simpatomimético) usado comúnmente para el alivio de los síntomas de asma. Propionato de fluticasona (denominado fluticasona más adelante en el presente documento) es un corticosteroide sintético potente que también se prescribe a menudo como tratamiento para asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y rinitis alérgica. Ambos son ejemplos de fármacos que pueden administrarse individualmente por medio de un producto de MDI.

Formoterol y fluticasona (pero en particular formoterol) son cada uno compuestos notoriamente difíciles de formular para su uso con MDI. Un motivo de esto es porque la potencia de estos fármacos significa que sólo debe administrarse una dosis muy pequeña en cada caso y la concentración del fármaco dentro de la formulación de HFA es por tanto muy baja. Esto agrava los problemas destacados anteriormente con respecto a la fabricación de la formulación en aerosol y la calidad, estabilidad y robustez farmacéuticas de la formulación en aerosol, tal como requieren las autoridades regulatorias, pueden por tanto verse comprometidas. La robustez de la formulación puede determinarse cuando se maneja por el paciente, en diferentes condiciones de uso, tras almacenamiento prolongado o tras almacenamiento en condiciones de estrés (por ejemplo ciclos de congelación-descongelación). Debido a la baja concentración de fármaco presente en la formulación, fluctuaciones en la homogeneidad local del fármaco suspendido en el propelente (es decir, en un intervalo de volumen de aproximadamente 50  $\mu$ l) pueden dar como resultado una desviación en la dosis administrada.

También se ha mostrado que formulaciones para MDI que comprenden hidrofluoroalcanos (HFA) como propelentes son difíciles de formular porque sólo hay un número limitado de adyuvantes de suspensión actualmente conocidos que se consideran seguros para la inhalación, que pueden emplearse para reducir tendencias no deseadas de cohesión y adhesión de partículas y para mejorar la estabilidad física de la formulación de suspensión usando tales propelentes de HFA.

Además, la estabilidad química de las formulaciones de HFA es particularmente un problema cuando se usan agonistas  $\beta_2$  broncodilatadores, tal como formoterol, debido a su susceptibilidad a condiciones oxidativas e hidrolíticas. La hidrólisis es uno de los principales factores identificados que afectan a la degradación del formoterol en condiciones de estrés (por ejemplo 40°C/75% de humedad relativa) porque tales formulaciones son habitualmente sensibles a la humedad y son susceptibles al acceso de humedad desde el aire circundante.

Ligeros cambios en la concentración o cambios en la estabilidad física de la suspensión para MDI que pueden producirse durante el almacenamiento debido a cambios de temperatura y/o acceso de humedad pueden conducir a diferencias significativas en la dosis medida y administrada (por ejemplo fallos de uniformidad de la dosis). Estas diferencias también pueden observarse como una reducción en la proporción inhalable de la dosis liberada, que se determina *in vitro* como FDP o FPF.

Esta reducción puede estar provocada por una fuerte absorción de las partículas del fármaco a las superficies internas del sistema de cierre del envase (cartucho y válvula dosificadora) y por la aglomeración de partículas microfinas como resultado de una estabilidad de suspensión imperfecta. Se encuentra que las moléculas de agua, que pueden acumularse en la formulación para MDI durante el almacenamiento y el uso a largo plazo, son particularmente perjudiciales para la suspensión ya que interactúan con las partículas polares del fármaco y dan como resultado una unión más fuerte entre las partículas.

En vista de los problemas descritos anteriormente, se piensa en general que es clave impedir el acceso del agua

para reducir la hidrólisis de las formulaciones de formoterol.

5 El cromolín sódico (DSCG) es un excelente eliminador de humedad interna y habilitador de suspensión. Se ha usado para la administración por medio de la vía de inhalación y se ha demostrado que es clínicamente seguro. Sin embargo, se ha mostrado que el cromolín sódico por sí mismo tiene un efecto farmacológico biológico y por tanto se ha evitado anteriormente su uso en las formulaciones de HFA descritas anteriormente de modo que no se observa un efecto sobre y por encima del de la fluticasona y el formoterol.

10 El tipo de propelente usado también tiene un efecto sobre el accionamiento del inhalador de dosis medida. El uso de propelentes de HFA en vez de propelentes de CFC ha conducido a un problema adicional con las partículas finas de fármaco suspendido. Esto se debe a que los propelentes de HFA tienen una polaridad más alta que los propelentes de CFC usados anteriormente, lo que provoca que las formulaciones de suspensión de HFA sean relativamente más susceptibles a problemas de estabilidad física. Cuando se usan agentes activos que tienen una densidad inferior a la del líquido en el que se colocan entonces tienen una tendencia a flotar y a formar una capa que puede conducir a una irregularidad en la dosificación administrada. Los fármacos también se adhieren con frecuencia a la superficie interior del dispositivo y al mecanismo de dosificación.

15 Se ha encontrado que esta deposición sobre las paredes de la válvula dosificadora aumenta significativamente en comparación con el propelente de CFC. Esta deposición puede conducir a una reducción de la dosis real dispensada. Esta adherencia también puede conducir al fallo del dispositivo debido a una obstrucción de los mecanismos internos del cartucho o bloqueo de la válvula dosificadora.

20 Los dispositivos propuestos anteriormente han usado un envase en el que las superficies interiores están recubiertas con plásticos de polímeros de fluorocarburo; véanse los documentos WO-A-96/32150 y US-A-6,596,260. Sin embargo, los problemas con tales sistemas incluyen que los polímeros de fluorocarburo y sus constituyentes pueden ser solubles en los propelentes usados en las formulaciones en aerosol. También es necesario que tales recubrimientos se sometan por sí mismos a pruebas de seguridad y desarrollo de formulación de productos para dar un producto seguro y estable. Estas pruebas se suman adicionalmente al coste de producción que se suma al coste global del producto.

25 Recubrir las superficies internas de los envases para impedir la adsorción también provoca problemas con respecto al uso de determinados metales para el cartucho. Los metales más comúnmente usados para el cartucho son aleaciones de aluminio. El recubrimiento de plástico debe someterse a tratamiento térmico para curarse, lo que da como resultado que la resistencia del envase se vea comprometida porque la capa de metal del cartucho se vuelve más blanda y maleable por el calor.

30 El material de recubrimiento plástico por sí mismo puede conducir también a la contaminación de la formulación medicinal porque existe la posibilidad de que compuestos lixiviables encuentren la forma de entrar en la formulación contenida dentro del cartucho. Tales compuestos lixiviables pueden conducir a la degradación del compuesto farmacológico dentro de la formulación medicinal y a un producto menos eficaz y menos robusto. La vida útil de almacenamiento del producto también puede verse comprometida con la degradación de los principios activos tras el almacenamiento.

35 Por tanto existen varios parámetros importantes que es necesario considerar cuando se produce una formulación medicinal en aerosol para su uso con un MDI.

40 En el documento WO 2005/034911 se abordan algunas de las dificultades en la formulación de propionato de fluticasona y fumarato de formoterol dentro de una formulación individual mediante la introducción de una etapa de secado para secar el fumarato de formoterol antes de mezclarlo junto con los otros componentes. Sin embargo, no se han abordado los problemas asociados con el almacenamiento a largo plazo de tales formulaciones.

45 La presente solicitud busca aliviar al menos algunos de los problemas mencionados anteriormente con la técnica anterior.

50 Por consiguiente, un primer aspecto de la presente invención se refiere a una formulación de suspensión medicinal en aerosol para administración por MDI, que comprende (a) fumarato de formoterol micronizado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) propionato de fluticasona micronizado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (c) una cantidad subterapéutica de un excipiente eliminador de humedad que comprende cromolín sódico y (d) un propelente de HFA; en la que (a), (b) y (c) y sus respectivas cantidades relativas se seleccionan de tal manera que se asocian para formar flóculos que tienen la misma densidad promedio que la del propelente de HFA  $\pm 0,2 \text{ g/cm}^3$ .

55 Se ha encontrado que los constituyentes de la presente formulación tienden a asociarse de tal manera que forman flóculos (también conocidos como floculados). Los flóculos comprenden una masa suelta o una agregación de partículas finas diferenciadas mantenidas juntas en una estructura frágil similar a una red, suspendida en una disolución. Los agregados formados por los flóculos tienden a romperse fácilmente bajo la aplicación de pequeñas

cantidades de estrés por cizalladura, tales como suave agitación del cartucho, y vuelve a formarse una red extendida de partículas después de retirarse la fuerza. Por tanto la floculación confiere una estructura a la suspensión prácticamente sin aumento en la viscosidad. En contraposición con los sistemas desfloculados, los flóculos se sedimentarán rápidamente, habitualmente a un alto volumen de sedimentación y pueden resuspenderse fácilmente incluso tras reposar durante periodos de almacenamiento prolongados, por ejemplo después de 3, 6, 9 ó 12, 18 meses o más.

Se ha encontrado que, una vez asociados, los flóculos de la presente formulación tienen una densidad que coincide con la densidad del propelente en el que se colocan. Esto le da a los flóculos la capacidad de permanecer en suspensión sin la tendencia a formar una capa, flotar o hundirse. La formulación de suspensión de la presente invención puede permanecer por tanto en una formulación viable durante un periodo de tiempo prolongado y da como resultado un producto robusto con una vida útil de almacenamiento prolongada y una fiabilidad mejorada del producto final.

Además, la tendencia a formar estos flóculos puede proporcionar uniformidad potenciada en la suspensión y menos fluctuación en la homogeneidad local, lo que entonces da como resultado un producto que puede tener una desviación reducida en la dosis administrada.

Además de lo anterior, los flóculos proporcionan una estabilidad aumentada a la formulación de suspensión. Esta estabilidad aumentada de la suspensión significa que los componentes se asocian entre sí preferentemente a asociarse con las superficies internas del cartucho o válvula dosificadora del inhalador. Por tanto existe una tendencia reducida a adherirse al interior del envase o de la válvula dosificadora del cartucho a través de la que debe pasar la formulación de suspensión. Esto puede conducir a un aumento en la fiabilidad de la dosis administrada. Además existen menos tendencias a bloquear el mecanismo de accionamiento y la válvula dosificadora, lo que a su vez proporciona una formulación que puede dispensarse de manera fiable y repetida en la cantidad correcta.

Normalmente, las formulaciones de suspensión, especialmente las formulaciones de suspensión para MDI que usan propelentes de HFA son físicamente inestables inherentemente. Las formulaciones forman dos fases, una fase de propelente líquido y una fase particulada suspendida, que se segregan como resultado de la fuerza gravitacional. Dentro del cartucho, también pueden existir zonas que tienen diferentes concentraciones de partículas suspendidas como resultado de pequeñas fluctuaciones de la temperatura dentro del cartucho, lo que conduce a movimiento térmico de las partículas. Sin embargo, la tendencia de las formulaciones según la presente invención a asociarse para formar flóculos da como resultado que todos los principios activos permanezcan asociados justo hasta el momento en que se dispensan a partir del MDI y entran en el sistema respiratorio del paciente. Esto proporciona una formulación con una calidad mejorada y una capacidad mejorada para adherirse a una dosis calculada.

Preferiblemente el propelente de HFA es HFA 227. HFA 227 es un propelente inerte con baja toxicidad y es adecuado para su uso en inhaladores de dosis medida. Cuando se combina el propelente HFA 227 con una pequeña cantidad de etanol para formar la fase de propelente líquido tiene una densidad calculada, en un intervalo de temperaturas, tal como sigue:

Temp.	Densidad calculada en [g/ml]
10°C	1,45
15°C	1,43
20°C	1,41
22°C	1,40
25°C	1,39
30°C	1,36

Los números anteriores se calcularon usando leyes de termodinámica sobre mezclas ideales. Sin embargo, en la práctica es probable que las mezclas líquidas se comporten como mezclas no ideales y las densidades "verdaderas" pueden ser ligeramente diferentes a los valores calculados.

Por tanto es ventajoso tener una formulación en la que la densidad promedio de los flóculos (que comprenden el fumarato de formoterol micronizado, el propionato de fluticasona micronizado y el cromolín sódico) sea sustancialmente la misma que la densidad del propelente  $\pm 0,2 \text{ g/cm}^3$ , preferiblemente  $\pm 0,1 \text{ g/cm}^3$ , más preferiblemente  $\pm 0,05 \text{ g/cm}^3$  del propelente.

La densidad promedio de los flóculos puede calcularse usando cualquier técnica convencional, por ejemplo determinando la densidad de partículas verdadera de cada componente sólido mediante picnometría de helio. La

densidad de los flóculos por tanto puede coincidir sustancialmente con la densidad del propelente a lo largo de un intervalo de temperaturas de 10°C a 30°C en el que un usuario haría funcionar habitualmente un MDI.

5 El propionato de fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente ventajosamente en una cantidad del 0,01-0,6% en peso; preferiblemente entre el 0,02-0,5% en peso; y más preferiblemente el 0,03-0,4% en peso, basándose en el peso total de la formulación. Esta es la cantidad ventajosa para ser eficaz en uso y también para formar la densidad correcta de flóculos para la suspensión en el propelente.

10 El propionato de fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene preferiblemente un tamaño de partícula definido de menos de 10 µm para el 100%, menos de 6 µm para el 90%, menos de 3 µm para el 50% y menos de 2 µm para el 10% de las partículas.

15 El fumarato de formoterol dihidratado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente preferiblemente en una cantidad del 0,003-0,04% en peso; preferiblemente del 0,004-0,03% en peso y más preferiblemente del 0,005-0,02% en peso, basándose en el peso total de la formulación. En una realización preferida, puede emplearse fumarato de formoterol dihidratado en una cantidad del 0,003-0,008% en peso, basándose en el peso total de la formulación. En una realización preferida alternativa, puede emplearse fumarato de formoterol en una cantidad del 0,01-0,04% en peso, basándose en el peso total de la formulación. Como con el corticosteroide, esta es la cantidad ventajosa de agonista β2 para que pueda ser eficaz en uso y también para formar la densidad correcta de flóculos para la suspensión en el propelente.

20 El fumarato de formoterol dihidratado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene preferiblemente un tamaño de partícula definido de menos de 10 µm para el 100%, menos de 6 µm para el 90%, menos de 3 µm para el 50% y menos de 2 µm para el 10% de las partículas.

25 El excipiente eliminador de humedad cromolín sódico (DSCG) está presente ventajosamente a niveles subterapéuticos de tal manera que no ejerce un efecto biológico por sí mismo y es farmacéuticamente inactivo. El cromolín sódico está presente por tanto adecuadamente en una cantidad del 0,01-0,1% en peso; preferiblemente del 0,016-0,09% en peso; más preferiblemente del 0,02-0,08% en peso; más preferiblemente del 0,025-0,07% en peso; más preferiblemente del 0,03-0,05% en peso; más preferiblemente del 0,03-0,04% en peso, basándose en el peso total de la formulación.

30 El cromolín sódico tiene preferiblemente un tamaño de partícula definido de menos de 10 µm para el 100%, menos de 6 µm para el 90%, menos de 3 µm para el 50% y menos de 2 µm para el 10% de las partículas.

35 Se ha encontrado que DSCG es un excelente agente habilitador de suspensión cuando se usa en formulaciones que incluyen un propelente de HFA. DSCG por sí mismo consiste en partículas que fomentan y permiten la formación de flóculos heterogéneos con los agentes activos.

40 DSCG actúa ayudando a la estabilización de la formulación, particularmente contra la hidrólisis mediante absorción competitiva de agua. DSCG existe como una forma de monocristal que no es estequiométrico con respecto al contenido en agua y adsorbe o desorbe rápidamente el agua en respuesta a cambios en la humedad relativa. Los cristales DSCG son universales en la magnitud de absorción de agua reversible sin que colapse la red cristalina del cristal y pueden absorber hasta 9 moléculas de agua por mol, que es aproximadamente el 24% p/p. El análisis de la estructura de cristal por difracción de rayos X revela la existencia de canales que pueden alojar de manera reversible un número variable de moléculas de agua (dependiendo de la humedad relativa del ambiente) con tan sólo pequeños cambios dimensionales dentro de la red cristalina. A pesar de su gran capacidad de absorción de humedad DSCG no es delicuescente (como, por ejemplo, el sulfato de sodio) sino que es sólido en el intervalo del 10 al 90% de HR.

50 En la presente invención DSCG actúa estabilizando la fracción de partículas finas (FPF) en la formulación uniéndose de manera competitiva al agua libre (es decir molecular disuelta) presente dentro de la fase de propelente. Esto ayuda en la estabilización de la fracción de partículas finas impidiendo la aglomeración de las partículas suspendidas (es decir formación de puentes líquidos y/o de cristal) y el crecimiento de las partículas (es decir maduración de Ostwald) en estabilidad. Esto permite un producto más robusto durante el almacenamiento y uso ya que la formulación tiene una tolerancia mejorada a la presencia de agua interna. Por ejemplo, pueden tolerarse hasta 600 ppm de agua interna total. Además esto permite un 'periodo de uso' mucho más largo una vez que el producto está en las manos del paciente. Además, existe una tendencia reducida a adherirse a superficies, lo que permite que se use la formulación farmacéutica con un cartucho no recubierto en vez de un cartucho que tiene sus superficies internas recubiertas con un polímero.

60 Preferiblemente la formulación de suspensión medicinal en aerosol comprende además un agente humectante; más preferiblemente el agente humectante es un alcohol deshidratado; y lo más preferiblemente el agente humectante es etanol que puede estar presente en una cantidad del 0,01-3% en peso; preferiblemente del 0,05-2.5% en peso y más preferiblemente del 1,0-2,0% en peso, basándose en el peso total de la formulación.

65

Un agente humectante facilita la humectación de los agentes activos en el propelente licuado y por tanto la preparación de la suspensión de tal manera que los agentes activos no se solubilizan parcialmente. La adición de tales agentes requiere un delicado acto de equilibrio entre permitir que los agentes activos se humedezcan sin solubilizarse parcialmente y provocar que se solubilizan parcialmente de tal manera que no se produzcan maduración de Ostwald, crecimiento de partículas y, finalmente, fallos de estabilidad.

Puede añadirse etanol en pequeñas cantidades puesto que también ayuda a impedir la deposición de los agentes activos sobre las paredes de los cartuchos y partes mecánicas.

En una forma preferida, la formulación de la presente invención comprende por tanto formoterol y fluticasona como principios farmacéuticamente activos y cromolín sódico, HFA 227 y etanol como principios farmacéuticamente inactivos.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende, a) el 0,01-0,6% en peso de propionato de fluticasona micronizado; b) el 0,003-0,04% en peso de fumarato de formoterol dihidratado micronizado; c) el 0,01-0,1% en peso de cromolín sódico y d) comprendiendo el resto propelente de HFA; en la que a), b) y c) y sus respectivas cantidades relativas se seleccionan de tal manera que se asocian para formar flóculos que tienen la misma densidad promedio que la del propelente de HFA  $\pm 0,2 \text{ g/cm}^3$ , preferiblemente la misma  $\pm 0,1 \text{ g/cm}^3$ ; más preferiblemente la misma  $\pm 0,05 \text{ g/cm}^3$ .

Preferiblemente la composición farmacéutica comprende además un agente humectante, más preferiblemente el agente humectante es un alcohol deshidratado, lo más preferiblemente etanol. Preferiblemente el agente humectante está presente en una cantidad del 0,01-3% en peso; preferiblemente del 0,05-2,5% en peso y más preferiblemente del 1,0-2,0% en peso, basándose en el peso total de la formulación.

Un tercer aspecto de la presente invención se refiere a una formulación de suspensión farmacéutica que comprende a) el 0,003-0,04% en peso de fumarato de formoterol dihidratado; b) el 0,01-0,06% en peso de propionato de fluticasona; c) el 0,01-0,1% en peso de cromolín sódico; d) el 0,01-3% en peso de alcohol deshidratado y e) comprendiendo el resto propelente de HFA; en la que a), b) y c) y sus respectivas cantidades relativas se seleccionan de tal manera que se asocian para formar flóculos que tienen la misma densidad promedio que la del propelente de HFA  $\pm 0,2 \text{ g/cm}^3$ , preferiblemente  $\pm 0,1 \text{ g/cm}^3$ ; más preferiblemente  $\pm 0,05 \text{ g/cm}^3$ .

El cromolín sódico (DCSG) actúa como agente de suspensión que permite que los agentes activos permanezcan en el estado de suspensión durante un periodo de tiempo prolongado. Esto mejora la vida útil de almacenamiento del producto de manera que puede ser eficaz durante un tiempo más largo después de la producción.

Además, DSCG actúa como un 'agente de carga', ya que su uso aumenta la concentración de partículas suspendidas en la formulación, minimizando por tanto los cambios de concentración inherentes en la suspensión sin la necesidad de la adición de otros excipientes. DSCG también proporciona los beneficios habituales de los agentes de carga, proporcionando concretamente la preparación de una suspensión más homogénea, lo que conduce a una precisión mejorada de la dosis.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a la suspensión farmacéutica en aerosol del primer aspecto, a la composición farmacéutica del segundo aspecto o a la formulación de suspensión farmacéutica del tercer aspecto de la invención para su uso en el tratamiento de inflamación y preferiblemente para el tratamiento de asma y rinitis alérgica.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso de cromolín sódico en la preparación de una formulación de suspensión farmacéutica en propelente de HFA que comprende micropartículas de propionato de fluticasona y fumarato de formoterol dihidratado para formar flóculos de propionato de fluticasona, fumarato de formoterol dihidratado y cromolín sódico que tienen la misma densidad promedio que la del propelente de HFA  $\pm 0,2 \text{ g/cm}^3$ .

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso del 0,01 al 0,1% en peso de cromolín sódico en la preparación de una formulación de suspensión farmacéutica en propelente de HFA que comprende del 0,01 al 0,6% en peso de micropartículas de propionato de fluticasona y del 0,003 al 0,04% en peso de micropartículas de fumarato de formoterol dihidratado para formar flóculos de propionato de fluticasona, fumarato de formoterol dihidratado y cromolín sódico que tienen la misma densidad promedio que la del propelente de HFA  $\pm 0,2 \text{ g/cm}^3$ .

Preferiblemente, la densidad promedio de los flóculos es sustancialmente la misma que la densidad del propelente de HFA  $\pm 0,2 \text{ g/cm}^3$ , preferiblemente  $\pm 0,1 \text{ g/cm}^3$ , más preferiblemente  $\pm 0,05 \text{ g/cm}^3$  del propelente.

Preferiblemente, la formulación de suspensión farmacéutica comprende adicionalmente un agente humectante, preferiblemente un alcohol deshidratado, preferiblemente etanol.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un método de aumento de la estabilidad de una formulación de suspensión medicinal en aerosol de un agonista  $\beta_2$  micronizado y un corticosteroide micronizado en propelente de HFA a lo largo de un periodo prolongado de almacenamiento, que comprende la adición de una cantidad subterapéutica de cromoglicato de sodio, en el que las respectivas cantidades relativas del agonista  $\beta_2$  micronizado, corticosteroide micronizado y cromoglicato de sodio se seleccionan de tal manera que se asocian para formar flóculos que tienen la misma densidad que la del propelente de HFA  $\pm 0,2 \text{ g/cm}^3$ .

Preferiblemente el almacenamiento prolongado es durante 3, 6, 9, 12 ó 18 meses. Preferiblemente el contenido en agua de la formulación de suspensión tras almacenamiento prolongado está en el intervalo de 500 ppm a 800 ppm, preferiblemente de 600 ppm a 700 ppm.

Pueden encontrarse ejemplos de concentraciones de dosificación adecuadas de una composición farmacéutica según la presente invención en la siguiente tabla.

Tabla 1: Composición de ejemplos de concentraciones de dosificación de la formulación en % p/p.

	Flutiform 25/5	Flutiform 50/5	Flutiform 125/5	Flutiform 250/5
Dosis nominal	50 mcg de FP y 10 mcg de FF	100 mcg de FP y 10 mcg de FF	250 mcg de FP y 10 mcg de FF	500 mcg de FP y 10 mcg de FF
Fluticasona	0,0357	0,0714	0,1785	0,3570
Formoterol	0,0071	0,0071	0,0071	0,0071
Cromolín sódico	0,0343	0,0343	0,0343	0,0343
Etanol	1,43	1,43	1,43	1,43
HFA 227	cs hasta 100,0	cs hasta 100,0	cs hasta 100,0	cs hasta 100,0

	Flutiform 250/10	Flutiform 250/10
Dosis nominal	500 mcg de FP y 20 mcg de FF	500 mcg de FP y 20 mcg de FF
Fluticasona	0,3570	0,3570
Formoterol	0,0142	0,0142
Cromolín sódico	0,0343	0,0686
Etanol	1,43	1,43
HFA 227	cs hasta 100,0	cs hasta 100,0

Lo siguiente es una descripción a modo de ejemplo sólo con referencia a los dibujos adjuntos de realizaciones de la presente invención.

En los dibujos:

Figura 1 - Distribución de tamaño de partícula aerodinámico para fluticasona y formoterol.

Figura 2 - Fotografías de la suspensión en viales de vidrio a diferentes puntos de tiempo tras agitar.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

Se constituyeron las siguientes composiciones mostradas a continuación en la tabla 2 y se calculó la densidad de los flóculos de fluticasona, formoterol y cromolín sódico y se comparó con la densidad calculada de la fase líquida (que comprende el 1,43% p/p de etanol anhidro y HFA 227) a lo largo de un intervalo de temperaturas.

Tabla 2: Composiciones de formulaciones farmacéuticas.

	Flutiform 25/5	Flutiform 50/5	Flutiform 125/5	Flutiform 250/5	Flutiform 250/10
Dosis nominal	50 mcg de FP y 10 mcg de FF	100 mcg de FP y 10 mcg de FF	250 mcg de FP y 10 mcg de FF	500 mcg de FP y 10 mcg de FF	500 mcg de FP y 20 mcg de FF
Fluticasona	0,0357	0,0714	0,1785	0,3570	0,3570
Formoterol	0,0071	0,0071	0,0071	0,0071	0,0142



## ES 2 533 372 T3

Cromolín sódico	0,0343	0,0343	0,0343	0,0343	0,0343
Etanol	1,43	1,43	1,43	1,43	1,43
HFA 227	cs hasta 100,0	cs hasta 100,0	cs hasta 100,0	cs hasta 100,0	cs hasta 100,0

Se determinó la densidad de la fase líquida basándose en las leyes de termodinámica sobre mezclas ideales. Sin embargo, en la práctica es probable que las mezclas líquidas se comporten como mezclas no ideales y las densidades "verdaderas" pueden ser ligeramente diferentes a los valores calculados.

5 Se determinó la densidad promedio de los flóculos midiendo la densidad de partículas verdadera de cada componente sólido mediante picnometría de helio.

10 Se muestran los resultados de los cálculos de densidad en las tablas 3 y 4.

Tabla 3: Densidad calculada de la fase líquida.

Temp.	Densidad calculada de la fase líquida [g/ml]
10°C	1,45
15°C	1,43
20°C	1,41
22°C	1,40
25°C	1,39
30°C	1,36

Tabla 4: Densidad calculada de los flóculos

Composición	Densidad calculada de flóculos (g/ml)
Fluticasona/formoterol 25/5 (25 µg de fluticasona y 5 µg de formoterol por accionamiento)	1,47
Fluticasona/formoterol 50/5	1,43
Fluticasona/formoterol 125/5	1,40
Fluticasona/formoterol 250/5	1,38
Fluticasona/formoterol 250/10	1,38

Puede observarse a partir de los resultados anteriores en las tablas 3 y 4 que la densidad promedio de los flóculos coincide sustancialmente con la densidad calculada de la fase líquida dentro de  $\pm 0,2$  g/ml.

### 20 Ejemplo 2

Se constituyeron y se sometieron a prueba los lotes mostrados en la tabla 5 (a lo largo de un intervalo de 'temperaturas de uso' de desde 10 hasta 30 grados Celsius):

25 Tabla 5: Composición del lote 1 y el lote 2.

Descripción	Lote 1		Lote 2	
	Formulación de fluticasona/formoterol (dosis nominal de 100 µg de fluticasona/10 µg de formoterol)		Formulación de fluticasona/formoterol sin DSCG (para comparación, no es parte de la presente invención)	
Composición	% p/p	g	% p/p	g
Propionato de fluticasona	0,0714	2,340	0,0714	2,340
Fumarato de formoterol dihidratado	0,0071	0,234	0,0071	0,234
Cromolín sódico	0,0343	1,123	0,0000	0,000

(DSCG)				
Etanol	1,43	46,8	1,43	46,8
HFA 227	cs hasta 100,0	3225,5	cs hasta 100,0	3226,6

5 El tamaño de cada lote fue de 3,3 kg (aproximadamente 300 unidades). Se usó etanol al 96,5% p/p (el 97,75% v/v) para exponer a la formulación a un nivel de agua que era aproximadamente similar a la cantidad contenida en la formulación al final de la vida útil de almacenamiento prevista. Se determinó el contenido en agua de todos los materiales de partida excepto de HFA 227 mediante análisis de Karl-Fischer antes de la preparación de la suspensión.

10 Se pesaron las cantidades apropiadas de las sustancias activas micronizadas y se transfirieron al recipiente de procesamiento por lotes. Se añadió la cantidad apropiada de cromolín sódico (DSCG) y se cerró el recipiente. Se preparó la mezcla de propelente HFA 227 (apafurano) con alcohol al 1,45% en un recipiente separado y se transfirió al recipiente de procesamiento por lotes. Se dispersaron los materiales sólidos en el propelente licuado mediante el uso de un homogeneizador de tipo rotor/estator a 2900 rpm durante 30 min. Se enfrió la suspensión a granel homogénea hasta 4°C y se recirculó entre el recipiente y la máquina P2001 de llenado de aerosol de Pamasol.

15 Se sujetaron mediante rebordeado válvulas dosificadoras de 50 mcl en los cartuchos de aerosol farmacéutico con un volumen colmado de 14 ml usando una rebordeadora P2005 de Pamasol. Se llenaron alícuotas de 11 ± 0,5 g de suspensión en los cartuchos rebordeados por la máquina de llenado P2001. Se comprobó el peso de cada cartucho lleno; se sometieron todos los cartuchos llenos a una prueba de estrés térmico a 56°C y se almacenaron un mes antes del ensamblaje con el accionador para las pruebas.

20 Además de los cartuchos anteriores, se llenaron viales de vidrio con las formulaciones de fluticasona/formoterol del lote 1 y del lote 2 de HFA-MDI para evaluar la estabilidad de la suspensión visualmente y mediante fotografía por intervalos, véase la figura 2. Se agitaron los viales de vidrio y se tomaron fotografías 15 segundos, 30 segundos, 45 segundos, 1 minuto, 1 minuto y 30 segundos, 2 minutos, 3 minutos, 5 minutos y 2 horas después de esta agitación.

25 Se realizaron las siguientes pruebas analíticas en relación con el lote 1 y 2:

Tabla 6: Pruebas realizadas.

Descripción	Método	Tabla en la que se presentan los resultados.
Contenido en fármaco (prueba)	HPLC	Tabla 7
Uniformidad del contenido de la dosis (dentro del inhalador)	HPLC	Tabla 8
Uniformidad del contenido de la dosis a lo largo de la duración del cartucho (dentro del inhalador)	HPLC	Tabla 9
Distribución de tamaño de partícula (mediante impactador de cascada Andersen)	HPLC	Figura 1
Contenido en agua	Karl Fischer	Tabla 7
Interacción entre el contenido y el envase (cartucho y válvula)	HPLC	Tabla 10
Estabilidad de la suspensión (en viales de vidrio llenos)	Fotografía por intervalos	Figura 2

30 Tabla 7: Contenido en fármaco, DSCG y agua de la formulación de fluticasona/formoterol 100/10 de los lotes 1 (formulación de fluticasona/formoterol 100/10 con DSCG) y 2 (sin DSCG) tras liberación a partir del MDI.

N.º de lote	1	2
Contenido en fluticasona promedio [µg por g de suspensión/% del objetivo] (% de DER, n=3)	679,0 / 95,1% (0,4%)	658,0 / 92,2% (4,6%)
Contenido en formoterol promedio [µg por g de suspensión/% del objetivo] (% de DER, n=3)	68,2 / 95,5% (0,4%)	64,7 / 90,6% (5,3%)
Contenido en DSCG promedio [µg por g de suspensión/% del objetivo] (% de DER, n=3)	321,0 / 93,7% (0,3%)	N.A.
Contenido en promedio agua [ppm] (% de DER, n=3)	672 (12,6%)	624 (5,1%)

35 La tabla 7 muestra el contenido en agua de los lotes cuando se incluyó etanol al 96,5% p/p en la formulación, añadiendo de ese modo 500 ppm a la formulación además de la humedad normalmente presente debido al propio procedimiento de fabricación. El valor ligeramente superior para el lote 1 puede haberse debido a la presencia de

DCSG. El nivel de agua encontrado en los dos lotes es el que se hubiera esperado normalmente después del almacenamiento a largo plazo del producto o después del almacenamiento a un plazo más corto en condiciones húmedas (por ejemplo, el 75% de HR o más). Los valores obtenidos demuestran por tanto que las formulaciones del lote 1 y el lote 2 (u otros lotes equivalentes producidos de la misma forma usando etanol al 96,5% p/p) pueden usarse para demostrar el efecto de la inclusión de DCSG dentro de una formulación de fluticasona/formoterol sobre los parámetros enumerados anteriormente en la tabla 6, tal como se encontraría, por ejemplo, tras almacenamiento a largo plazo de la formulación.

Puede observarse que la concentración de fármaco para la formulación con DCSG era superior a la del lote 2 con el 95,1% del contenido en fluticasona objetivo y el 95,5% del contenido en formoterol objetivo logrados con DCSG en comparación con el 92,2% y el 90,6% respectivamente sin DCSG. Esto podría estar asociado con pérdidas de fármaco durante la fabricación debido a la absorción del fármaco sobre el equipo de fabricación.

Tabla 8: Uniformidad del contenido de la dosis (dentro del inhalador) de la formulación de fluticasona/formoterol 100/10 de los lotes 1 (formulación de fluticasona/formoterol 100/10 con DCSG) y 2 (sin DCSG) tras liberación a partir del MDI.

N.º de lote	1	2
Dosis media administrada de fluticasona [µg] (% de DER, n=10)	92,0 (5,2%)	79,0 (4,7%)
Dosis media administrada de formoterol [µg] (% de DER, n=10)	8,9 (6,0%)	7,4 (4,8%)

La tabla 8 muestra los resultados de las pruebas de administración de la dosis a partir de 10 inhaladores para cada lote. Se muestra que la inclusión de DCSG dentro de la formulación administra una dosis superior de ambos fármacos (por ejemplo el 92% con DCSG en comparación con el 79% sin el mismo para fluticasona).

Tabla 9: Uniformidad del contenido de la dosis a lo largo de la duración del cartucho de la formulación de fluticasona/formoterol 100/10 de los lotes 1 (formulación de fluticasona/formoterol 100/10 con DCSG) y 2 (sin DCSG) tras liberación a partir del MDI.

N.º de lote	1	2
Dosis media administrada de fluticasona [µg] (% de DER, n=9)	89,6 (8,0%)	79,9 (3,8%)
Dosis media administrada de formoterol [µg] (% de DER, n=9)	8,8 (7,7%)	7,5 (5,5%)

Los resultados del estudio de uniformidad del contenido de la dosis durante la duración del cartucho, tal como se muestra en tabla 9, también muestran que se administra una dosis superior de ambos fármacos mediante el lote 1 (con DCSG) (el 89,6% con DCSG en comparación con el 79,9% sin el mismo para fluticasona).

Tabla 10: Residuo de fármaco y DCSG en el cartucho y sobre la válvula tras agotamiento de la formulación de fluticasona/formoterol 100/10 de los lotes 1 (formulación de fluticasona/formoterol 100/10 con DCSG) y 2 (sin DCSG) tras liberación a partir del MDI.

Lote 1	Cartucho	Válvula	Total
Ensayo de formoterol [µg] (% de DER, n=3)	31,2 (13,4%)	31,9 (21,3%)	63,1 (13,8%)
Ensayo de fluticasona [µg] (% de DER, n=3)	330 (14,7%)	278 (22,3%)	608 (13,5%)
Ensayo de DCSG [µg] (% de DER, n=3)	74,8 (16,9%)	69,4 (23,0%)	144 (15,1%)
Lote 2	Cartucho	Válvula	Total
Ensayo de formoterol [µg] (% de DER, n=3)	51,4 (17,2%)	62,7 (14,0%)	114,1 (15,1%)
Ensayo de fluticasona [µg] (% de DER, n=3)	539 (16,5%)	561 (16,7%)	1100 (15,8%)
Ensayo de DCSG [µg] (% de DER, n=3)	N.A.	N.A.	N.A.

La tabla anterior muestra que se recuperaron casi dos veces más de ambos fármacos de los cartuchos y de la válvula del lote 2 en comparación con el lote 1 (con DCSG) (por ejemplo 608 µg de fluticasona recuperados para el lote 1, en comparación con 1100 µg para el lote 2).

La figura 1 muestra los resultados de la distribución de tamaño de partícula aerodinámica de las pruebas realizadas

sobre cinco inhaladores para cada lote. Similar a los resultados de administración de la dosis de las tablas 4 y 5, se administraron menos fluticasona y formoterol a partir del accionador para el lote 2 en comparación con el lote 1.

La figura 2 muestra los resultados de la fotografía por intervalos para viales de vidrio que contenían formulaciones de los dos lotes. Los viales de vidrio también se examinaron visualmente y se encontraron las siguientes diferencias en la estabilidad de la suspensión.

El lote 1 (con DSCG) presentó una gran pérdida de flóculos poco después del cese de la agitación (este resultado fue diferente al observado cuando la formulación no se expone a agua) mientras que el lote 2 (sin DSCG) permaneció más disperso y más homogéneo.

Sin embargo, después de un periodo de tiempo más largo, el lote 1 permaneció en forma de flóculos sueltos, dando como resultado un sedimento voluminoso pero fácilmente redispersable mientras que el lote 2 parecía formar aglomerados de diferentes densidades, algunos de los cuales sedimentaron y otros de los cuales flotaron. Al menos parte del material sedimentado presente dentro del vial de vidrio del lote 2, que formó un material en forma de capa depositado sobre la superficie del vial de vidrio en la superficie de contacto líquido-gas, fue difícil de redispersar en una suspensión homogénea.

El examen visual reveló por tanto que la formulación de fluticasona/formoterol con DSCG (lote 1) flocula más rápidamente que cuando la misma formulación no se expuso a agua adicional, pero permaneció homogénea el tiempo suficiente como para proporcionar una uniformidad de dosis satisfactoria y constante. En contraposición, la formulación sin DSCG preparada para la comparación (lote 2) formó rápidamente una capa y dio como resultado la deposición del fármaco sobre la superficie del vial de vidrio en la superficie de contacto líquido-gas. Estas observaciones visuales proporcionan por tanto evidencia de que la formulación de la presente invención puede tolerar altas cantidades de agua interna.

En conclusión, el uso de DSCG como excipiente habilitador en la formulación de fluticasona/formoterol de HFA-MDI proporciona por tanto un producto farmacológico terminado más robusto, particularmente contra el acceso de humedad, la que se produce de manera inevitable durante el almacenamiento y el uso.

Ejemplo 3:

Se constituyó el siguiente lote usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1:

Tabla 11: Composición del lote 3

Descripción del lote 3	Formulación de fluticasona/formoterol (dosis nominal de 250 µg de fluticasona/12 µg de formoterol)	
	% p/p	g
Propionato de fluticasona	0,1785	3,900
Fumarato de formoterol dihidratado	0,0086	0,187
Cromolín sódico (DSCG)	0,0343	0,749
Etanol	1,43	31,2
HFA 227	cs hasta 100,0	2148,0

Se sometieron los inhaladores llenos sin embolsar a un programa de investigación de estabilidad durante 6 meses a 40°C / el 75% de HR y mostraron buena calidad del producto y robustez en las pruebas de rendimiento del producto, tal como se muestra por los resultados de las tablas 12 y 13, a continuación.

Tabla 12: Resultados del impactador de cascada Andersen de la formulación de fluticasona/formoterol (250 µg de fluticasona / 12 µg de formoterol) a la liberación y después de 1 a 6 meses de almacenamiento a 40°C / el 75% de HR.

Lote 3 fluticasona	Media de liberación (% de DER, n=4)	1 mes a 40°C / el 75% de HR		3 meses a 40°C / el 75% de HR		6 meses a 40°C / el 75% de HR	
		Cartucho 1	Cartucho 2	Cartucho 1	Cartucho 2	Cartucho 1	Cartucho 2
Dosis administrada [µg, accionamientos]	2 197 (7,2%)	173,1	191,5	184,5	203,7	189,0	173,8
Dosis medida [µg, accionamientos]	2 211 (8,4%)	198,5	207,2	204,7	216,6	229,5	n.d.
Dosis de	102 (8,5%)	79,7	83,7	80,0	86,0	102,7	73,4

partículas finas [µg, 2 accionamientos] Fracción de partículas finas [% basado en la dosis administrada]	52,0	46,1	43,7	43,3	42,2	54,3	42,2
Fracción de partículas finas [% basado en la dosis medida]	48,5	40,2	40,4	39,1	39,7	44,7	n.d.
<b>Formoterol</b>							
Dosis administrada [µg, 2 accionamientos]	9,5 (5,1%)	8,6	9,5	9,8	10,5	8,4	7,9
Dosis medida [µg, 2 accionamientos]	10,9 (5,3%)	11,5	11,3	12,7	12,5	10,5	n.d.
Dosis de partículas finas [µg, 2 accionamientos]	5,6 (8,3%)	5,3	5,7	5,6	6,0	5,4	3,8
Fracción de partículas finas [% basado en la dosis administrada]	58,4	61,6	60,0	56,4	57,2	63,6	48,6
Fracción de partículas finas [% basado en la dosis medida]	51,1	46,0	50,6	43,6	47,8	51,3	n.d.

Tabla 13: Resultados de la prueba de uniformidad de la dosis administrada a lo largo de la duración del inhalador de la formulación de fluticasona/formoterol (250 µg de fluticasona / 12 µg de formoterol) a la liberación y después de 1 a 6 meses de almacenamiento a 40°C / el 75% de HR.

5

Lote 3	Liberación N=10	1 mes a 40°C / el 75% de HR N=12	3 meses a 40°C / el 75% de HR N=10	6 meses a 40°C / el 75% de HR N=12
Dosis media de fluticasona administrada [µg / 2 accionamientos] (% de DER)	197 (3,7%)	208 (4,0%)	190 (11,7%)	191 (5,9%)
Dosis media de formoterol administrada [µg / 2 accionamientos] (% de DER)	102 (7,0%)	10,4 (4,3%)	9,3 (12,3%)	9,2 (5,8%)

Ejemplo 4

Se prepararon los siguientes lotes usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1:

10

Tabla 14: Composición del lote 4 y el lote 5.

Descripción	Lote 4 Formulación de fluticasona/formoterol (dosis nominal de 500 µg de fluticasona / 20 µg de formoterol)	Lote 5 Formulación de fluticasona/formoterol (dosis nominal de 500 µg de fluticasona / 10 µg de formoterol)
Composición	% p/p	% p/p

## ES 2 533 372 T3

Propionato de fluticasona	0,3571	0,3571
Fumarato de formoterol dihidratado	0,0143	0,0071
DSCG	0,0343	0,0343
Etanol	1,43	1,43
HFA 227	cs hasta 100,0	cs hasta 100,0

Los resultados de la investigación de estabilidad hasta 12 meses demostraron una buena calidad del producto y robustez de ambas formulaciones, tal como muestran los resultados presentados en las tablas 15 y 16, a continuación.

5

Tabla 15: Resumen de los resultados de ACI de la formulación de fluticasona/formoterol Flutiform 250/10 (lote 4) hasta 12 meses a 25°C / el 60% de HR y 40°C / el 75% de HR. Cada resultado es la media de 6 determinaciones (principio y final de 3 cartuchos).

Fluticasona	Inicial	25°C / el 60% de HR			40°C / el 75% de HR									
		3 meses	6 meses	12 meses	1 mes	3 meses	6 meses	12 meses						
Dosis medida [µg]	428,9	419,8	426,8	427,7	425,9	454,8	429,3	437,1	412,6	442,3	449,8	430,0	431,2	447,9
Dosis administrada [µg]	407,5	400,9	407,3	413,9	408,5	434,2	413,5	417,0	392,2	423,2	417,3	415,6	414,1	429,8
FPD (St 3-F) [µg]	173,6	184,0	179,1	181,8	184,0	186,1	177,0	180,1	177,0	193,2	183,1	174,7	181,0	172,1
Grupo 1 (MP-cuello USP) [µg]	186,2	172,6	185,2	179,5	180,3	195,9	182,6	185,6	164,9	179,9	206,5	182,6	179,6	196,6
Grupo 2 (St 0- St 2) [µg]	60,2	52,3	52,6	56,7	53,5	65,0	60,8	60,7	61,3	59,7	52,5	63,3	61,5	69,9
Grupo 3 (St 3- St 5) [µg]	168,8	178,5	174,2	177,1	179,2	181,1	172,1	175,1	172,4	188,6	178,1	170,7	176,6	168,5
Grupo 4 (St 6-F) [µg]	4,9	5,5	5,0	4,7	4,8	5,0	4,8	5,0	4,6	4,7	5,0	3,9	4,4	3,7
Formoterol														
Dosis medida [µg]	18,50	18,27	18,12	18,22	18,00	19,25	17,60	18,15	17,51	18,59	19,05	18,42	18,21	18,43
Dosis administrada [µg]	16,89	16,71	16,47	16,89	16,57	17,54	16,34	16,76	16,05	17,13	16,56	17,04	16,76	16,81
FPD (St 3-F) [µg]	8,40	8,87	8,66	8,90	9,04	9,01	8,29	8,61	8,48	9,23	8,92	8,64	9,00	8,23
Grupo 1 (MP-cuello USP) [µg]	8,06	7,61	7,67	7,42	7,21	8,16	7,30	7,49	7,01	7,42	8,44	7,72	7,23	8,03
Grupo 2 (St 0- St 2) [µg]	1,75	1,41	1,45	1,57	1,45	1,81	1,68	1,68	1,70	1,61	1,42	1,74	1,67	1,85
Grupo 3 (St 3- St 5) [µg]	8,18	8,60	8,43	8,68	8,81	8,77	8,08	8,36	8,27	9,00	8,69	8,44	8,79	8,05
Grupo 4 (St 6-F) [µg]	0,22	0,27	0,23	0,23	0,23	0,23	0,21	0,25	0,21	0,23	0,23	0,20	0,21	0,18

ES 2 533 372 T3

Tabla 16: Resumen de los resultados de ACI de la formulación de fluticasona/formoterol Flutiform 250/5 (lote 5) hasta 12 meses a 25°C / el 60% de HR y 40°C / el 75% de HR. Cada resultado es la media de 6 determinaciones (principio y final de 3 cartuchos).

Fluticasona	Inicial	40°C / 75% de HR				40°C / 75% de HR				12 meses
		6 meses		12 meses		1 mes		6 meses		
Dosis medida [µg]	402,2	432,1	426,9	433,0	420,3	419,0	417,1	431,4	428,9	417,9
Dosis administrada [µg]	378,4	413,9	411,6	416,2	405,5	404,5	401,0	412,1	417,3	402,7
FPD (St 3-F) [µg]	181,0	203,2	195,1	193,6	185,6	185,0	181,2	194,1	193,9	178,9
Grupo 1 (MP-cuello USP) [µg]	171,5	175,9	180,1	175,6	178,9	181,4	183,7	179,9	175,5	171,2
Grupo 2 (St 0- St 2) [µg]	42,1	46,3	46,2	54,2	47,8	43,6	45,0	50,8	52,3	58,1
Grupo 3 (St 3- St 5) [µg]	177,1	199,1	190,8	189,9	182,0	181,0	177,2	190,7	190,3	175,7
Grupo 4 (St 6-F) [µg]	38	4,0	4,4	3,7	3,6	4,0	4,0	3,4	3,5	3,2
<b>Formoterol</b>										
Dosis medida [µg]	8,47	9,28	9,22	9,22	8,78	9,09	9,10	9,13	9,07	8,49
Dosis administrada [µg]	7,62	8,38	8,40	8,45	8,03	8,36	8,26	8,23	8,37	7,76
FPD (St 3-F) [µg]	3,81	4,42	4,28	4,27	4,04	4,08	4,00	4,19	4,20	3,82
Grupo 1 (MP-cuello USP) [µg]	3,78	3,91	4,01	3,84	3,79	4,04	4,14	3,94	3,84	3,59
Grupo 2 (St 0- St 2) [µg]	0,75	0,82	0,81	0,92	0,81	0,79	0,81	0,86	0,89	0,92
Grupo 3 (St 3- St 5) [µg]	3,75	4,34	4,19	4,17	3,97	3,96	3,89	4,11	4,11	3,75
Grupo 4 (St 6-F) [µg]	0,06	0,08	0,10	0,10	0,08	0,11	0,11	0,08	0,09	0,07



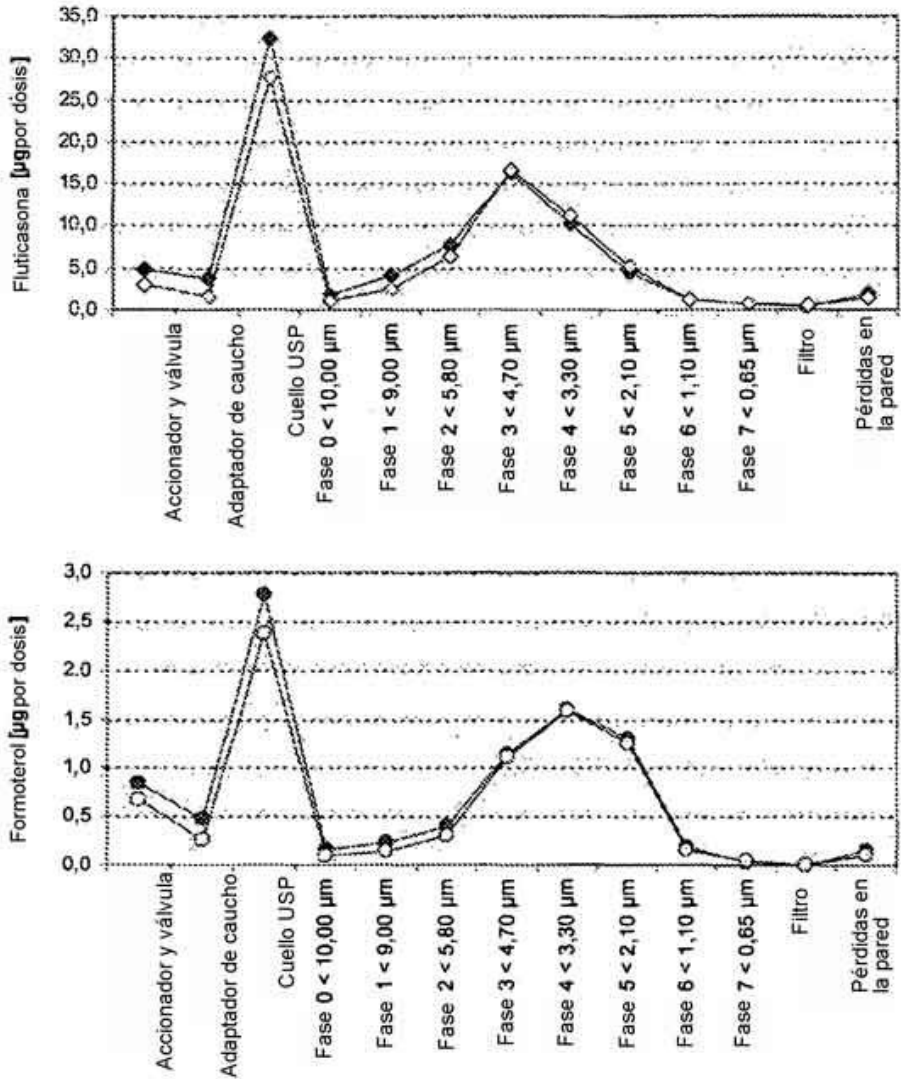
## REIVINDICACIONES

1. Formulación de suspensión medicinal en aerosol para administración por MDI, que comprende:
- 5 a) fumarato de formoterol micronizado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- b) propionato de fluticasona micronizado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 10 c) una cantidad subterapéutica de un excipiente eliminador de humedad que comprende cromolín sódico; y
- d) un propelente de HFA;
- en la que (a), (b) y (c) y sus respectivas cantidades relativas se seleccionan de tal manera que se asocian para formar flóculos que tienen la misma densidad promedio que la del propelente de HFA  $\pm 0,2 \text{ g/cm}^3$ .
- 15 2. Formulación de suspensión medicinal en aerosol según la reivindicación 1, en la que la densidad promedio de los flóculos es la misma que la densidad del propelente  $\pm 0,1 \text{ g/cm}^3$ ; preferiblemente  $\pm 0,05 \text{ g/cm}^3$ .
3. Formulación de suspensión medicinal en aerosol según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el propelente de HFA es HFA 227.
- 20 4. Formulación de suspensión medicinal en aerosol según cualquier reivindicación anterior, en la que el fumarato de formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado del mismo está presente en una cantidad del 0,003-0,04% en peso; preferiblemente del 0,004-0,03% en peso y más preferiblemente del 0,005-0,02% en peso, basándose en el peso total de la formulación.
- 25 5. Formulación de suspensión medicinal en aerosol según cualquier reivindicación anterior, en la que el propionato de fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado del mismo está presente en una cantidad del 0,01-0,6% en peso; preferiblemente entre el 0,02-0,5% en peso y más preferiblemente del 0,03-0,4% en peso, basándose en el peso total de la formulación.
- 30 6. Formulación de suspensión medicinal en aerosol según cualquier reivindicación anterior, en la que el cromolín sódico está presente en una cantidad del 0,01-0,1% en peso; preferiblemente del 0,016-0,09% en peso y más preferiblemente del 0,02-0,08% en peso, más preferiblemente del 0,025-0,07% en peso, más preferiblemente del 0,03-0,05% en peso, más preferiblemente del 0,03-0,04% en peso, basándose en el peso total de la formulación.
- 35 7. Formulación de suspensión medicinal en aerosol según cualquier reivindicación anterior, que comprende además un agente humectante, preferiblemente en la que el agente humectante es un alcohol deshidratado, más preferiblemente en la que el agente humectante es etanol y preferiblemente en la que el alcohol está presente en una cantidad del 0,01-3% en peso; preferiblemente del 0,05-2,5% en peso y más preferiblemente del 1,0-2,0% en peso, basándose en el peso total de la formulación.
- 40 8. Composición farmacéutica que comprende
- 45 a) el 0,01-0,6% en peso de propionato de fluticasona micronizado o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado del mismo;
- b) el 0,003-0,04% en peso de fumarato de formoterol dihidratado micronizado o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado del mismo;
- 50 c) el 0,01-0,1% en peso de cromolín sódico; y
- d) comprendiendo el resto propelente de HFA;
- 55 en la que (a), (b) y (c) y sus respectivas cantidades relativas se seleccionan de tal manera que se asocian para formar flóculos que tienen la misma densidad promedio que la del propelente de HFA  $\pm 0,2 \text{ g/cm}^3$ , preferiblemente la misma  $\pm 0,1 \text{ g/cm}^3$ ; más preferiblemente la misma  $\pm 0,05 \text{ g/cm}^3$ .
- 60 9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, que comprende además un agente humectante, preferiblemente en la que el agente humectante es alcohol deshidratado, preferiblemente etanol, y preferiblemente está presente en una cantidad del 0,01-3% en peso; preferiblemente del 0,05-2,5% en peso y más preferiblemente del 1,0-2,0% en peso, basándose en el peso total de la formulación.
- 65 10. Formulación de suspensión farmacéutica que comprende

- a) el 0,003-0,04% en peso de fumarato de formoterol dihidratado;
- b) el 0,01-0,6% en peso de propionato de fluticasona;
- 5 c) el 0,01-0,1% en peso de cromolín sódico;
- d) el 0,01-3% en peso de alcohol deshidratado; y
- 10 e) comprendiendo el resto propelente de HFA;
- en la que (a), (b) y (c) y sus respectivas cantidades relativas se seleccionan de tal manera que se asocian para formar flóculos que tienen la misma densidad promedio que la del propelente de HFA  $\pm 0,2 \text{ g/cm}^3$ , preferiblemente  $\pm 0,1 \text{ g/cm}^3$ ; más preferiblemente  $\pm 0,05 \text{ g/cm}^3$ .
- 15 11. Suspensión medicinal en aerosol según las reivindicaciones 1 a 7, composición farmacéutica según las reivindicaciones 8 y 9 o formulación de suspensión farmacéutica según la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento de inflamación y preferiblemente para el tratamiento de asma y rinitis alérgica.
- 20 12. Uso de cromolín sódico en la preparación de una formulación de suspensión farmacéutica en propelente de HFA que comprende micropartículas de fumarato de formoterol dihidratado y propionato de fluticasona para formar flóculos de fumarato de formoterol, propionato de fluticasona y cromolín sódico que tienen la misma densidad promedio que la del propelente de HFA  $\pm 0,2 \text{ g/cm}^3$ , preferiblemente  $\pm 0,1 \text{ g/cm}^3$ ; más preferiblemente  $\pm 0,05 \text{ g/cm}^3$ .
- 25 13. Uso del 0,01 al 0,1% en peso de cromolín sódico en la preparación de una formulación de suspensión farmacéutica en propelente de HFA que comprende del 0,003 al 0,04% en peso de micropartículas de fumarato de formoterol dihidratado y del 0,01 al 0,6% en peso de micropartículas de propionato de fluticasona para formar flóculos de fumarato de formoterol dihidratado, propionato de fluticasona y cromolín sódico que tienen la misma densidad promedio que la del propelente de HFA  $\pm 0,2 \text{ g/cm}^3$ , preferiblemente  $\pm 0,1 \text{ g/cm}^3$ ; más preferiblemente  $\pm 0,05 \text{ g/cm}^3$ .
- 30 14. Uso según las reivindicaciones 12 ó 13, en el que la formulación de suspensión farmacéutica comprende adicionalmente un agente humectante, preferiblemente un alcohol deshidratado, preferiblemente etanol.
- 35 15. Composición farmacéutica que comprende
- a) el 0,0071% p/p de fumarato de formoterol dihidratado;
- 40 b) el 0,0357% p/p, el 0,0714% p/p, el 0,1785% p/p o el 0,3570% p/p de propionato de fluticasona;
- c) el 0,0343% p/p de cromolín sódico; y
- d) comprendiendo el resto propelente HFA 227;
- 45 en la que (a), (b) y (c) y sus respectivas cantidades relativas se seleccionan de tal manera que se asocian para formar flóculos que tienen la misma densidad promedio que la del propelente de HFA  $\pm 0,2 \text{ g/cm}^3$ , preferiblemente  $\pm 0,1 \text{ g/cm}^3$ ; más preferiblemente  $\pm 0,05 \text{ g/cm}^3$ .
- 50 16. Composición farmacéutica que comprende
- a) el 0,0142% p/p de fumarato de formoterol dihidratado;
- b) el 0,357% p/p de propionato de fluticasona;
- 55 c) el 0,0343% p/p o el 0,0686% p/p de cromolín sódico; y
- d) comprendiendo el resto propelente HFA 227;
- 60 en la que (a), (b) y (c) y sus respectivas cantidades relativas se seleccionan de tal manera que se asocian para formar flóculos que tienen la misma densidad que la del propelente de HFA  $\pm 0,2 \text{ g/cm}^3$ , preferiblemente  $\pm 0,1 \text{ g/cm}^3$ ; más preferiblemente  $\pm 0,05 \text{ g/cm}^3$ .
17. Composición según las reivindicaciones 15 ó 16, que comprende además el 1,43% p/p de etanol.
- 65 18. Método de aumento de la estabilidad de una formulación de suspensión medicinal en aerosol de fumarato

- 5 de formoterol dihidratado micronizado y propionato de fluticasona micronizado en propelente de HFA a lo largo de un periodo de almacenamiento prolongado, que comprende la adición de una cantidad subterapéutica de cromolín sódico, en el que las respectivas cantidades relativas del fumarato de formoterol dihidratado micronizado, propionato de fluticasona micronizado y cromolín sódico se seleccionan de tal manera que se asocian para formar flóculos que tienen la misma densidad promedio que la del propelente de HFA  $\pm 0,2 \text{ g/cm}^3$ , preferiblemente  $\pm 0,1 \text{ g/cm}^3$ ; más preferiblemente  $\pm 0,05 \text{ g/cm}^3$ .
- 10 19. Método según la reivindicación 18, en el que el almacenamiento prolongado es durante 3, 6, 9, 12 ó 18 meses.
20. Método según las reivindicaciones 18 ó 19, en el que el contenido en agua de la formulación de suspensión tras almacenamiento prolongado está en el intervalo de 500 ppm a 800 ppm, preferiblemente de 600 ppm a 700 ppm.

**Figura 1:** Distribución de tamaño de partícula aerodinámica de la formulación de fluticasona/ formoterol de los lotes 2028/10A101 (símbolos en negro) y 7 (símbolos en blanco) tal como se determinó por ACI a una velocidad de flujo de 28,3 l/min, un volumen de 4 l, n=5. Gráfico superior: resultados de fluticasona; gráfico inferior: resultados de formoterol.



**Figura 2:** Fotografía por intervalos de viales de vidrio llenos de las formulaciones de fluticasona/formoterol del lote 1 ( con DCSG, a la izquierda) y del lote 2 ( sin DCSG, a la derecha) tomada a 15 segundos, 45 segundos, 1 minuto, 1 minuto y 30 segundos, 2 minutos, 3 minutos, 5 minutos y 2 horas después de la agitación.

