

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 476**

51 Int. Cl.:

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 9/72 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 11/08 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2002 E 02709742 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2015 EP 1381346**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que contienen formoterol**

30 Prioridad:

17.04.2001 US 284606 P

22.06.2001 US 887281

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

21.12.2015

73 Titular/es:

MYLAN SPECIALTY L.P. (100.0%)

2751 Napa Valley Corporate Drive

Napa, CA 94558, US

72 Inventor/es:

BANERJEE, PARTHA, S.;

PHAM, STEPHEN y

CHAUDRY, IMTIAZ, A.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 554 476 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

Composiciones farmacéuticas que contienen formoterol

5 **Campo de la invención**

Se proporcionan composiciones relacionadas con el tratamiento, la prevención o la mejora de uno o más síntomas de trastornos broncoconstrictores. En particular, las composiciones del presente documento incluyen formoterol y / o derivados del mismo. Las composiciones son soluciones para inhalación de una sola dosis o de varias dosis, estériles y sin propelentes destinadas para la administración a través de nebulización.

10 **Antecedentes de la invención**

Los trastornos broncoconstrictores afectan a millones en todo el mundo. Dichos trastornos incluyen asma (incluidas asma bronquial, asma alérgica y asma intrínseca, por ejemplo asma tardía e hiperrespuesta de las vías respiratorias), bronquitis crónica y otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas. Se han desarrollado compuestos que tienen actividad agonista de receptores β_2 -adrenérgicos para tratar estas afecciones. Tales compuestos incluyen, pero no se limitan a, albuterol (α^1 -(((1,1-dimetiletil)amino)metil)-4-hidroxi-1,3-bencenodimetanol); bambuterol (éster 5-(2-((1,1-dimetiletil)amino)-1-hidroxietil)-1,3-fenileno de ácido dimetilcarbámico); bitolterol (éster 4-(2-((1,1-dimetiletil)amino)-1-hidroxietil)-1,2-fenileno de ácido 4-metilbenzoico); broxaterol (3-bromo- α -(((1,1-dimetiletil)amino)metil)-5-isoxazolmetanol); isoproterenol (4-(1-hidroxi-2-((1-metil-etil)amino)etil)-1,2-bencenodiol); trimetoquinol (1,2,3,4-tetrahidro-1-((3,4,5-trimetoxifenil)metil)-6,7-isoquinolinadiol); clenbuterol (4-amino-3,5-dicloro- α -(((1,1-dimetiletil)amino)metil)bencenometanol); fenoterol (5-(1-hidroxi-2-(12-(4-hidroxifenil)-1-metiletil)-amino)etil)-1,3-bencenodiol); formoterol (2-hidroxi-5-((1RS)-1-hidroxi-2-(((1RS)-2-(p-metoxifenil)-1-metiletil)amino)etil)formanilida); (R,R)-formoterol; desformoterol ((R,R) o (S,S)-3-amino-4-hidroxi- α -(((2-(4-metoxifenil)-1-metiletil)amino)metil)bencenometanol); hexoprenalina (4,4'-(1,6-hexanodiol)-bis(imino(1-hidroxi-2,1-etanodiol)))bis-1,2-bencenodiol); isoetarina (4-(1-hidroxi-2-((1-metiletil)amino)-butil)-1,2-bencenodiol); isoprenalina (4-(1-hidroxi-2-((1-metiletil)amino)etil)-1,2-bencenodiol); metaproterenol (5-(1-hidroxi-2-((1-metil-etil)amino)etil)-1,3-bencenodiol); picumeterol (4-amino-3,5-dicloro- α -(((6-(2-(2-piridinil)etoxi)hexil)amino)metil)bencenometanol); pirbuterol (α^6 -(((1,1-dimetiletil)amino)metil)-3-hidroxi-2,6-piridin-metanol); procateterol (((R*,S*)-(\pm)-8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-((1-metiletil)amino)butil)-2(1H)-quinolinona); reproterol ((7-(3-(2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietil)amino)propil)-3,7-dihidro-1,3-dimetil-1H-purin-2,6-diona); rimiterol (4-(hidroxi-2-piperidinilmetil)-1,2-bencenodiol); salbutamol (\pm)- α^1 -(((1,1-dimetiletil)amino)metil)-4-hidroxi-1,3-bencenodimetanol); (R)-salbutamol; salmeterol (\pm)-4-hidroxi- α^1 -(((6-(4-fenilbutoxi)hexil)amino)metil)-1,3-bencenodimetanol); (R)-salmeterol; terbutalina (5-(2-((1,1-dimetiletil)amino)-1-hidroxietil)-1,3-bencenodiol); tulobuterol (2-cloro- α -(((1,1-dimetil-etil)amino)metil)bencenometanol); y TA-2005 (clorhidrato de 8-hidroxi-5-((1R)-1-hidroxi-2-(N-((1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil)amino)etil)-carbostirilo).

Estos compuestos se formulan típicamente para terapia de inhalación. Las formulaciones acuosas o líquidas se prefieren a las formulaciones sólidas. Las formulaciones en polvo son más difíciles de administrar, sobre todo a jóvenes y ancianos que son más a menudo los pacientes que necesitan este tipo de tratamiento. Los compuestos, tales como formoterol, que tiene muchas propiedades deseables, no son adecuadamente estables en soluciones acuosas para formularse como líquidos. Por lo tanto hay una necesidad de formulaciones de compuestos, tales como formoterol, en una forma que pueda administrarse convenientemente y que sean estables durante períodos prolongados de tiempo. Por lo tanto, es un objeto del presente documento proporcionar formulaciones líquidas de compuestos agonistas de receptores β_2 -adrenérgicos. También es un objeto del presente documento proporcionar formulaciones más estables de otros de estos compuestos.

50 **Sumario de la invención**

Se proporciona una composición farmacéutica, que comprende la base libre de formoterol a una concentración de 5 μg / ml a 50 μg / ml, o un derivado del mismo, en fluido farmacológicamente adecuado, donde la composición es estable durante el almacenamiento a largo plazo el fluido comprende agua y la composición es adecuada para la directa administración a un sujeto que lo necesite. Los fluidos farmacológicamente adecuados incluyen, pero no se limitan a, líquidos polares, incluyendo líquidos próticos. En ciertas realizaciones en el presente documento, las composiciones son soluciones acuosas.

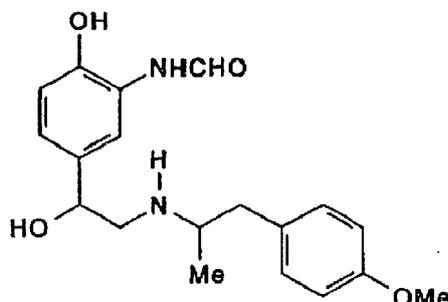
Las composiciones proporcionadas en el presente documento poseen una vida útil estimada de más de 1, 2 o 3 meses de tiempo de uso a 25 °C y más de o igual a 1, 2 o 3 años de tiempo de almacenamiento a 5 °C. En algunas de estas realizaciones, el uso de la cinética de Arrhenius, > 80 % o > 85 % o > 90 % o > 95 % del agente broncodilatador estimado permanece después de dicho almacenamiento.

Estas composiciones son particularmente útiles para la administración mediante nebulización. En ciertas formas de realización, el sujeto es un mamífero. En ciertas formas de realización, el sujeto es un ser humano.

Las composiciones proporcionadas en el presente documento están formuladas para permanecer estables durante

un período de tiempo relativamente largo. Por ejemplo, las composiciones proporcionadas en el presente documento se almacenan entre -15 °C y 25 °C, o entre 2 °C y 8 °C, y se mantienen estables durante el tiempo deseado. En una forma de realización, las composiciones se almacenan a 5 °C.

5 El formoterol tiene la fórmula:



10 El formoterol para su uso en las composiciones proporcionadas en el presente documento incluye 2-hidroxi-5-((1RS)-1-hidroxi-2-(((1RS)-2-(p-metoxi-fenil)-1-metiletil)amino)etil)formanilida; o un estereoisómero de la misma; y también incluye los enantiómeros individuales 2-hidroxi-5-((1S)-1-hidroxi-2-(((1S)-2-(p-metoxifenil)-1-metiletil)amino)etil)formanilida y 2-hidroxi-5-((1R)-1-hidroxi-2-(((1R)-2-(p-metoxifenil)-1-metiletil)amino)etil)formanilida.

15 En ciertas realizaciones, las composiciones se administran mediante nebulización. Se prefiere la administración de un aerosol nebulizado al uso de polvos secos para inhalación en ciertas poblaciones de sujetos, incluidos los grupos pediátricos y geriátricos.

20 En una forma de realización, las composiciones proporcionadas en el presente documento contienen un derivado farmacéuticamente aceptable de formoterol. En otra forma realización, las composiciones para uso en los métodos proporcionados en el presente documento contienen una sal farmacéuticamente aceptable de formoterol. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales, tales como, pero no limitados a, clorhidratos y sulfatos; y sales de ácidos orgánicos, tales como, pero sin limitarse a, acetatos, lactatos, malatos, tartratos, citratos, ascorbatos, succinatos, butiratos, valeratos y fumaratos. En una forma de realización, las composiciones proporcionadas en el presente documento contienen fumarato de formoterol o fumarato de formoterol dihidrato. En otra forma de realización, las composiciones proporcionadas en el presente documento contienen tartrato de formoterol.

30 También se proporcionan en el presente documento combinaciones que contienen una composición proporcionada en el presente documento y un nebulizador. Las combinaciones pueden envasarse como kits, que contienen opcionalmente otros componentes, incluyendo instrucciones para el uso del nebulizador. Cualquier nebulizador se contempla para su uso en los kits y métodos proporcionados en el presente documento. En particular, los nebulizadores para su uso en el presente documento nebulizan formulaciones líquidas, incluyendo las composiciones proporcionadas en el presente documento, que no contienen propelente. El nebulizador puede producir la niebla nebulizada mediante cualquier método conocido por los expertos en la técnica, incluyendo, aunque sin limitaciones, aire comprimido, ondas ultrasónicas o vibración. El nebulizador puede tener, además, un deflector interno. El deflector interno, junto con la carcasa del nebulizador, retira selectivamente grandes gotas de la niebla mediante impactación y permite que las gotas vuelvan al depósito. Las gotas de aerosol finas producidas de este modo son arrastradas hacia el pulmón mediante la inhalación de aire / oxígeno.

40 Se proporciona el uso de las composiciones proporcionadas en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de los trastornos broncoconstrictores, incluyendo, aunque sin limitaciones, asma, incluyendo, aunque son limitaciones, asma bronquial, asma alérgica y asma intrínseco, por ejemplo, asma tardía e hiperrespuesta de las vías respiratorias; bronquitis crónica; y otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas. También se proporcionan composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de trastornos broncoconstrictores.

50 También se proporcionan artículos de fabricación, que contienen material de envasado, una composición acuosa que comprende una composición proporcionada en el presente documento formulada para la administración de una sola dosis, que es útil para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos asociados con la broncoconstricción no deseada y/o no controlada, y una etiqueta que indique que la composición se usa para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos asociados con la broncoconstricción no deseada y/o no controlada.

55

Descripción detallada de las formas de realización preferidas

Definiciones

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que un experto en la técnica a la que esta invención pertenece entiende habitualmente. En el caso donde exista una pluralidad de definiciones para un término en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, prevalecen las indicadas en esta sección.

Tal como se usa en el presente documento, el formoterol se refiere a 2-hidroxi-5-((1R)-1-hidroxi-2-(((1R)-2-(p-metoxifenil)-1-metiletil)amino)etil)formanilida; o a un o un estereoisómero de la misma. El término formoterol se refiere también a los enantiómeros individuales 2-hidroxi-5-((1S)-1-hidroxi-2-(((1S)-2-(p-metoxifenil)-1-metiletil)amino)etil)formanilida y 2-hidroxi-5-((1R)-1-hidroxi-2-(((1R)-2-(p-metoxifenil)-1-metiletil)amino)etil)formanilida.

Como se usa en el presente documento, el fumarato de formoterol se refiere a una sal de formoterol que tiene la fórmula $\frac{1}{2}$ fumarato.

Como se usa en el presente documento, la base libre del formoterol se refiere a la forma anhidra neutra del formoterol. Por lo tanto, una mención de que una composición contiene, por ejemplo, 59 μg / ml de base libre de formoterol significa que la composición contiene 59 μg / ml de formoterol anhidro neutral. Tales composiciones se pueden preparar utilizando un derivado de formoterol.

Tal como se usa en el presente documento, un aerosol es materia líquida o en partículas dispersa en el aire. Los aerosoles son dispersiones de líquidos, incluyendo soluciones acuosas y otras, y sólidos, incluyendo polvos, en el aire.

Como se usa en el presente documento, una solución nebulizada se refiere a una solución que se dispersa en el aire para formar un aerosol. Por lo tanto, una solución nebulizada es una forma particular de un aerosol.

Tal como se usa en el presente documento, un nebulizador es un instrumento que es capaz de generar gotas de líquido muy finas para inhalación en el pulmón. Dentro de este instrumento, el líquido o solución de nebulización se atomiza en una niebla de gotas con una amplia distribución de tamaño mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo, aunque sin limitaciones, aire comprimido, ondas ultrasónicas, o de un orificio que vibra. Los nebulizadores pueden contener además, un deflector que, junto con la carcasa del instrumento, retira selectivamente grandes gotas de la niebla mediante impactación. Por lo tanto, la niebla inhalada en el pulmón contiene gotas de aerosol finas.

Como se usa en el presente documento, un fluido farmacológicamente adecuado es un disolvente adecuado para uso farmacéutico que no es un gas propelente licuado. Los ejemplos de fluidos farmacológicamente adecuados incluyen fluidos polares, incluyendo líquidos próticos tales como agua.

Como se usa en el presente documento, una combinación se refiere a cualquier asociación entre dos o más elementos.

Como se usa en el presente documento, fluido se refiere a cualquier composición que puede fluir. Por tanto, los fluidos abarcan composiciones que están en forma de semisólidos, pastas, soluciones, mezclas acuosas, geles, lociones, cremas y otras composiciones de este tipo.

Como se usa en el presente documento, una mezcla es una incorporación mutua de dos o más sustancias, sin una unión química, reteniéndose las características físicas de cada uno de los componentes.

Como se usa en el presente documento, la estabilidad de una composición proporcionada en el presente documento se refiere al periodo de tiempo a una temperatura dada que es mayor que 80 %, 85 %, 90 % o 95 % de la cantidad inicial de ingrediente activo, por ejemplo, formoterol, está presente en la composición. Por tanto, por ejemplo, una composición que es estable durante 30 días a 25 °C tendría más que el 80 %, 85 %, 90 % o 95 % de la cantidad inicial de ingrediente activo presente en la composición 30 días después del almacenamiento a 25 °C.

Tal como se emplean en el presente documento, los derivados farmacéuticamente aceptables de un compuesto incluyen las sales, ésteres, éteres de enol, ésteres de enol, ácidos, bases, solvatos, hidratos o profármacos de los mismos. Los expertos en la técnica pueden prepararse Estos derivados con facilidad utilizando procedimientos para dicha derivatización. Los compuestos producidos pueden administrarse a animales o seres humanos sin efectos tóxicos sustanciales, y son farmacéuticamente activos o son profármacos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, sales de aminas, tales como, entre otros, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, amoníaco, dietanolamina y otras hidroxialquilaminas, etilendiamina, N-metilglucamina, procaína, N-bencilfenetilamina, 1-para-clorobencil-2-pirrolidin-1'-ilmetilbencimidazol, dietilamina y otras alquilaminas, piperazina, tris(hidroximetil)aminometano, sales de metales alcalinos, tales como, entre otros, sales de litio, potasio y sodio, sales de metales alcalino térreos, tales como, entre otras, sales de bario, calcio y magnesio, sales de metales de

transición, tales como, entre otros, sales de cinc y otras sales metálicas, tales como, entre otras, hidrógenofosfato de sodio y fosfato disódico, e incluyendo también, entre otras, sales de ácidos minerales, tales como, entre otros, clorhidratos y sulfatos, y sales de ácidos orgánicos, tales como, entre otros, acetatos, lactatos, malatos, tartratos, citratos, ascorbatos, succinatos, butiratos, valeratos y fumaratos. Ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, ésteres de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo y heterociclilo de grupos ácidos, incluidos, entre otros, ácidos carboxílicos, ácidos fosfóricos, ácidos fosfínicos, ácidos sulfónicos, ácidos sulfínicos y ácidos borónicos. Éteres de enol farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, derivados de fórmula $C=C(OR)$ donde R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo o heterociclilo. Ésteres de enol farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, derivados de fórmula $C=C(OC(O)R)$ donde R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo y heterociclilo. Solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables son complejos de un compuesto con uno o más moléculas de disolvente o de agua, en ciertas formas de realización de 1 a aproximadamente 100, en otras formas de realización de 1 a aproximadamente 10, en formas de realización adicionales de uno a aproximadamente 2, 3 o 4 moléculas de disolvente o de agua. En ciertas realizaciones del presente documento se usan sales e hidratos de formoterol.

Tal como se emplea en el presente documento, el medio de tratamiento significa cualquier manera en que uno o más de los síntomas de una afección, trastorno o enfermedad son mejorados o alterados de otra manera beneficiosa. El tratamiento también abarca cualquier uso farmacéutico de las composiciones del presente documento, tal como el uso para tratar el cáncer.

Tal como se emplea en el presente documento, la mejora de los síntomas de un trastorno concreto mediante la administración de una composición farmacéutica concretos se refiere a cualquier disminución, tanto permanente como temporal, que dure o que sea transitoria, que pueda atribuirse o estar asociada con la administración de la composición.

Tal como se emplea en el presente documento, un profármaco es un compuesto que, tras la administración *in vivo*, se metaboliza o se convierte de otro modo a la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto. Para producir un profármaco, el compuesto farmacéuticamente activo se modifica de un modo tal que el compuesto activo se regenerará mediante procesos metabólicos. El profármaco se puede diseñar para alterar la estabilidad metabólica o las características de transporte de un fármaco, para enmascarar los efectos secundarios o la toxicidad, para mejorar el sabor de un fármaco o para alterar otras características o propiedades de un fármaco. En virtud de los conocimientos sobre los procesos farmacodinámicos y el metabolismo de los fármacos *in vivo*, los expertos en la técnica, una vez que se conoce el compuesto farmacéuticamente activo, pueden diseñar profármacos del compuesto (véase, por ejemplo, Nogrady (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, páginas 388-392).

Debe entenderse que los compuestos para uso en las composiciones y métodos proporcionados en el presente documento pueden contener centros quirales. Dichos centros quirales pueden tener la configuración (R) o (S), o puede haber una mezcla de ambas. Por tanto, los compuestos para uso en las composiciones proporcionadas en el presente documento pueden ser enantioméricamente puros o ser mezclas estereoisómeras o diastereómeras. Debe entenderse que los centros quirales de los compuestos proporcionados en el presente documento pueden sufrir epimerización *in vivo*. Por tanto, los expertos en la técnica reconocerán que la administración de un compuesto en su forma (R) es equivalente, para los compuestos que sufren epimerización *in vivo*, a la administración del compuesto en su forma (S).

Tal como se usa en el presente documento, la broncoconstricción se refiere a una reducción en el calibre de un bronquio o de los bronquios.

Tal como se usa en el presente documento, la broncoconstricción no deseada y / o no controlada se refiere a la broncoconstricción que da lugar a o procede de un síntoma o afección patológico. Las afecciones patológicas incluyen, pero no se limitan a, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Entre los síntomas patológicos se incluyen, entre otros, asma y EPOC.

Tal como se usa en el presente documento, la afirmación de que una composición es estable durante el "almacenamiento a largo plazo" significa que la composición es adecuada para LA administración a un sujeto que lo necesite cuando tiene un tiempo de conservación estimado de más de 1, 2 o 3 meses DE tiempo de uso a 25 °C y más de o igual a 1, 2 O 3 años DE tiempo de almacenamiento a 5 °C. En ciertas formas de realización en el presente documento, usando la cinética de Arrhenius, > 80 % o > 85 % o > 90 % o > 95 % de agente broncodilatador estimado permanece después de dicho almacenamiento.

A. Formoterol

El formoterol (2-hidroxi-5-((1RS)-1-hidroxi-2-(((1RS)-2-(p-metoxi-fenil)-1-metiletil) amino) etil) formanilida) deriva de la adrenalina y, como se ha indicado anteriormente, se utiliza como estimulador de β_2 en la terapia de inhalación de enfermedades respiratorias, particularmente para el tratamiento del asma bronquial. Se ha informado de que en

pacientes con enfermedades respiratorias obstructivas reversibles, el formoterol tiene un efecto broncodilatador. Este efecto tiene un inicio relativamente rápido (aproximadamente 1-3 minutos) y una duración relativamente larga (más de 12 horas). El formoterol inhibe la liberación de leucotrienos y otras sustancias mensajeras involucradas con la inflamación, tales como histaminas. Además, el formoterol puede provocar una actividad hiperglucemiante.

5 Hasta la fecha, el formoterol se ha formulado como un polvo seco y se ha administrado a través de dispositivos tales como Turbuhaler® y Aerolizer®. Véase, por ejemplo, Seberova et al. (2000) Respir. Med. 94(6):607-611; Lotvall et al. (1999) Can. Respir. J. 6(5):412-416; Campbell et al. (1999) Respir. Med. 93(4):236-244; Nightingale et al. (1999) Am. J. Respir. Crit. Care Med. 159(6):1786-1790; Lecaillon et al. (1999) Eur. J. Clin. Pharmacol. 55(2):131-138; Bartow et al. (1998) Drugs 55(2):303-322; Ekstrom et al. (1998) Respir. Med. 92(8):1040-1045; Ringdal et al. (1998) Respir. Med. 92(8):1017-1021; Totterman et al. (1998) Eur. Respir. J. 12(3):573-579; Palmqvist et al. (1997) Eur. Respir. J. 10(11):2484-2489; Nielsen et al. (1997) Eur. Respir. J. 10(9):2105-2109; Ullman et al. (1996) Allergy 51(10):745-748; Selroos et al. (1996) Clin. Immunother. 6:273-299; y Schreurs et al. (1996) Eur. Respir. J. 9(8):1678-1683.

15 El formoterol también está disponible en forma de comprimidos y un jarabe seco en algunas zonas del mundo (por ejemplo, Atock®, comercializado por Yamanouchi Pharmaceutical Co. Ltd., Japón). Las formulaciones de formoterol también están disponibles en otras áreas (por ejemplo, Europa y Estados Unidos) para los inhaladores de dosis medidas que utilizan propelentes e inhaladores de polvo seco (por ejemplo, Turbuhaler®, Aerolizer® y Foradil Aerolizer®). Ninguna de estas formulaciones se basa agua. No hay disponibles soluciones para inhalación acuosas estériles y estables para la nebulización, ni se han notificado.

25 Se han divulgado composiciones que contienen formoterol en combinación con otros ingredientes activos. Véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos n.º 6.004.537, 5.972.919 y 5.674.860 (formoterol y budesonida), 5.668.110, 5.683.983, 5.677.280 y 5.654.276 (formoterol e inhibidores de la IL-5), 6.136.603 (formoterol y moduladores antisentido de IL-5), 5.602.110 (formoterol y milrinona), 5.525.623 (formoterol y un inhibidor de triptasa), 5.691.336, 5.877.191, 5.929.094, 5.750.549 y 5.780.467 (formoterol y un antagonista del receptor de taquiquina); y las publicaciones de solicitud de patente internacional n.º WO 99/00134 (formoterol y rofleponida) y WO 99/36095 (formoterol y un agonista del receptor D₂ de la dopamina).

30 Otras composiciones que contienen formoterol se han divulgado en las patentes de Estados Unidos n.º 5.677.809, 6.126.919, 5.733.526, 6.071.971, 6.068.833, 5.795.564, 6.040.344, 6.041.777, 5.874.481, 5.965.622 y 6.161.536.

35 La patente de Estados Unidos n.º 6.150.418 divulga un "concentrado de sustancia activa líquida" que contiene formoterol en forma de su base libre o en la forma de una de las sales farmacológicamente aceptables o productos de adición (aductos) del mismo como sustancia activa. Se ha informado de que este "concentrado de sustancia activa líquida" es una solución o suspensión concentrada (es decir, más de 10 mg/ml, preferentemente de 75 to 500 mg/ml) que es estable durante un periodo de varios meses, posiblemente hasta varios años sin ningún deterioro en la calidad farmacéutica. Esta patente enseña que es la alta concentración lo que permite la estabilidad del concentrado. El "concentrado de sustancia activa" no es adecuado para la administración directa a un paciente.

40 La patente de Estados Unidos n.º 6.040.344 divulga una formulación de aerosol acuosa de tartrato de formoterol para su uso en un nebulizador. Esta patente establece que la formulación divulgada en la misma no es atractiva para un almacenamiento a largo plazo.

45 **B. Composiciones para su uso en el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de trastornos broncoconstrictores**

50 Se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen un agonista del receptor β_2 adrenérgico para la administración mediante nebulización. Las composiciones son se esterilizan mediante filtración y se cargan en viales, incluyendo viales de dosis unitarias que proporcionan formulaciones de dosis unitarias estériles que se utilizan en un nebulizador y se nebulizan convenientemente. Cada vial de dosis unitaria es estéril y se nebuliza adecuadamente sin contaminar otros viales o la dosis siguiente.

55 Los viales de dosis unitaria se forman en una máquina de formado-llenado-sellado o por cualquier otro método adecuado conocido por los expertos en la técnica. Los viales pueden estar hechos de materiales plásticos que se utilizan de manera adecuada en estos procesos. Por ejemplo, los materiales de plástico para la preparación de los viales de dosis unitarias incluyen, pero no se limitan a, polietileno de baja densidad, polietileno de alta densidad, polipropileno y poliésteres. En una forma de realización, el material de plástico es polietileno de baja densidad.

60 El agonista del receptor β_2 -adrenérgico es formoterol, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. En otras formas de realización, el formoterol para su uso en las composiciones proporcionadas en el presente documento es fumarato de formoterol. El formoterol se refiere a 2-hidroxi-5-((1RS)-1-hidroxi-2-(((1RS)-2-(p-metoxifenil)-1-metiletil)amino)etil)formanilida; o a un o un estereoisómero de la misma. El término formoterol se refiere también en el presente documento a los enantiómeros individuales 2-hidroxi-5-((1S)-1-hidroxi-2-(((1S)-2-(p-metoxifenil)-1-metiletil)amino)etil)formanilida y 2-hidroxi-5-((1R)-1-hidroxi-2-(((1R)-2-(p-metoxifenil)-1-metiletil)amino)etil)formanilida.

Las composiciones contienen la base libre de formoterol a una concentración de 5 µg / ml a 50 µg / ml.

Las composiciones que contienen formoterol se formulan con un fluido farmacológicamente adecuado. Los fluidos farmacológicamente adecuados incluyen, pero no se limitan a, disolventes polares, incluyendo, aunque sin limitaciones, los compuestos que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares. Tales disolventes incluyen, pero no se limitan a, agua o alcoholes, tales como etanol, isopropanol, y glicoles incluyendo propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicol éter, glicerol y alcoholes de polioxietileno.

Los disolventes polares también incluyen disolventes próticos, incluyendo, pero sin limitaciones, agua, soluciones salinas acuosas con una o más sales farmacéuticamente aceptables, alcoholes, glicoles o una mezcla de los mismos. Para una solución salina como disolvente o como un componente de la misma, las sales particularmente adecuadas son aquellas que muestran ninguna actividad farmacológica o solo una insignificante después de la administración.

En las formas de realización del presente documento, las composiciones tienen un pH de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 8,0. En otras formas de realización, las composiciones tienen un pH de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 6,0, o aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,5. En algunas de las formas de realización anteriores, las composiciones se formulan a un pH de aproximadamente 4, 4,4 o 4,6 hasta aproximadamente 5,5, 5,7 o 6. En otras formas de realización, el pH es de aproximadamente 5,0. Se ha encontrado en el presente documento que la constante de velocidad para la descomposición de una solución acuosa de formoterol es dependiente del pH. La constante de velocidad (k_{obs}) a 60 °C a un pH de 3, 4, 5 y 7 es de aproximadamente 0,62, 0,11, 0,044 y 0,55 día⁻¹, respectivamente.

Por lo tanto, la descomposición de formoterol en solución acuosa a 60 °C a una concentración de tampón de 5 mM y una fuerza iónica de 0,05 es más lenta a un pH de aproximadamente 5,0.

La solubilidad del formoterol en solución acuosa se ha encontrado en el presente documento que es dependiente de pH. Por lo tanto, a un pH de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 7, la solubilidad acuosa de formoterol a temperatura ambiente es de aproximadamente 2,2 mg / ml. A un pH de aproximadamente 4, la solubilidad acuosa de formoterol a temperatura ambiente es de aproximadamente 3 mg / ml, mientras que a un pH de aproximadamente 3, la solubilidad acuosa de formoterol a temperatura ambiente es de aproximadamente 4,8 mg / ml. La solubilidad del formoterol en agua pura, por ejemplo, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) de agua, a temperatura ambiente es de aproximadamente 2 mg / ml.

En otra de las formas de realización anteriores, las composiciones contienen además un tampón, incluyendo, pero sin limitaciones, ácido cítrico / fosfato, acetato, barbital, Britton-Robinson, cacodilato, citrato, colidina, formiato, maleato, Mcllvaine, fosfato, Prideaux-Ward, succinato, acetato de veronal, MES (ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico), ADA (ácido N-(2-acetamido)-2-iminodiacético), ACES (ácido N-(carbamoilmetil)-2-aminoetanosulfónico), PIPES (ácido piperazin-N,N'-bis(2-etanosulfónico)), MOPSO (ácido 3-(N-morfolino)-2-hidroxiopropanosulfónico), BES (ácido N,N-bis(2-hidroxietyl)-2-aminoetanosulfónico), MOPS (ácido 3-(N-morfolino)propanosulfónico), TES (ácido N-tris(hidroxietyl)metil-2-aminoetanosulfónico), HEPES (ácido N-(2-hidroxietyl)piperazin-N'-(2-etanosulfónico), DIPSO (ácido 3-(N,N-bis(2-hidroxietyl)amino)-2-hidroxiopropanosulfónico), MOBS (ácido 4-(N-morfolino)butanosulfónico), TAPSO (ácido 3-(N-tris(hidroxietyl)metil-amino)-2-hidroxiopropanosulfónico), HEPPSO (ácido N-(2-hidroxietyl)piperazin-N'-(2-hidroxi-propanosulfónico), POPSO (ácido piperazin-N,N'-bis(2-hidroxi-propano-sulfónico)), EPPS (ácido N-(2-hidroxietyl)-piperazin-N'-(3-propanosulfónico), TRICINA (N-tris(hidroxi-metil)metilglicina), GLI-GLI (glicilglicina), BICINA (N,N-bis(2-hidroxietyl)glicina), HEPBS (ácido N-(2-hidroxietyl)piperazin-N'-(4-butanosulfónico)), TAPS (ácido N-tris(hidroxietyl)metil-3-amino-propanosulfónico), AMPD (2-amino-2-metil-1,3-propanodiol), y/o cualquier otro tampón conocido por los expertos en la técnica. En una forma de realización, el tampón es tampón de ácido cítrico/fosfato, tampón de acetato, tampón de citrato o tampón fosfato. En otra forma de realización, el tampón es un tampón de citrato (ácido cítrico/citrato de sodio). La concentración de tampón se ha encontrado en el presente documento que afecta a la estabilidad de la composición. Las concentraciones de tampón para su uso en el presente documento incluyen desde aproximadamente 0 o 0,01 mM a aproximadamente 150 mM, o de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 20 mM. En una forma de realización, la concentración de tampón es de aproximadamente 5 mM. En otras formas de realización, la concentración de tampón es de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 50 mM. En una forma de realización, la concentración de tampón es de aproximadamente 20 mM. El perfil cinético-pH de formoterol depende de la concentración de tampón. En condiciones bajas y aproximadamente neutras, el aumento de la concentración del tampón desde 5 mM a 20 mM aumentó la constante de velocidad de la descomposición de manera significativa. Sin embargo, no se observaron diferencias notables en la constante de velocidad en la región de pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,5 con el aumento de la concentración de tampón desde 5 mM a 20 mM. El tampón particular y la concentración del tampón de una composición durante el almacenamiento a largo plazo proporcionado en el presente documento puede determinarse empíricamente mediante ensayos de estabilidad estándar bien conocidos por los expertos en la técnica (véanse, por ejemplo, los ejemplos).

La fuerza iónica de las composiciones proporcionadas en el presente documento también se ha encontrado en el presente documento que afecta a la estabilidad de la composición. Las fuerzas iónicas de las composiciones

proporcionadas en el presente documento son de aproximadamente 0 a aproximadamente 0,4, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,16. Las composiciones que tienen una exhibición de fuerza iónica menor exhiben mejor estabilidad que las formulaciones que tienen mayor fuerza iónica. La constante de la velocidad de la descomposición fue esencialmente la misma a la fuerza iónica de 0,05 a 0,1, pero aumentó en cierta medida a la fuerza iónica de 0,2. La fuerza iónica particular de una composición dada durante el almacenamiento a largo plazo proporcionada en el presente documento puede determinarse empíricamente usando ensayos de estabilidad estándar bien conocidos por los expertos en la técnica (véanse, por ejemplo, los ejemplos).

En formas de realización en las que el fluido farmacológicamente adecuado es una solución salina se pueden añadir agentes de ajuste de la tonicidad para proporcionar la fuerza iónica deseada. Los agentes de ajuste de la tonicidad para su uso en esta invención incluyen aquellos que muestran ninguna actividad farmacológica o una actividad farmacológica solo insignificante después de la administración. Ambos agentes de ajuste de la tonicidad inorgánicos y orgánicos se pueden usar en las composiciones proporcionadas en el presente documento. Los agentes de ajuste de la tonicidad incluyen, pero no se limitan a, carbonato de amonio, cloruro de amonio, lactato de amonio, nitrato de amonio, fosfato de amonio, sulfato de amonio, ácido ascórbico, tartrato de sodio y bismuto, cloruro de calcio, edetato disódico de calcio, gluconato de calcio, lactato de calcio, ácido cítrico, dextrosa, dietanolamina, dimetilsulfóxido, edetato disódico, edetato trisódico monohidrato, fluoresceína sódica, fructosa, galactosa, glicerina, ácido láctico, cloruro de magnesio, lactosa, sulfato de magnesio, manitol, polietilenglicol, acetato de potasio, clorato de potasio, cloruro de potasio, yoduro de potasio, nitrato de potasio, fosfato de potasio, sulfato de potasio, propilenglicol, nitrato de plata, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, bifosfato de sodio, bisulfito de sodio, bromuro de sodio, cacodilato de sodio, carbonato de sodio, cloruro de sodio, citrato de sodio, lactato de sodio, metabisulfito de sodio, nitrato de sodio, nitrito de sodio, fosfato de sodio, propionato de sodio, succinato de sodio, sulfato de sodio, sulfito de sodio, tartrato de sodio, tiosulfato de sodio, sorbitol, sacarosa, ácido tartárico, urea, uretano, uridina y sulfato de cinc. En algunas realizaciones, el agente de ajuste de la tonicidad es cloruro sódico. En estas formas de realización, el fluido farmacológicamente adecuado es solución salina acuosa.

La temperatura de almacenamiento de las composiciones proporcionadas en el presente documento también se ha encontrado en el presente documento que afecta a la estabilidad de la composición. Las composiciones almacenadas a una temperatura menor exhiben una estabilidad mejorada sobre las formulaciones almacenadas a temperaturas más altas. El efecto de la temperatura sobre la constante de la velocidad de la descomposición a pH 5, una concentración de tampón de 5 mM, y una fuerza iónica de 0,05, fue lineal según la cinética de Arrhenius a, es decir, cuando $\ln k_{obs}$ se representó frente a $1/T$, donde T es la temperatura en grados Kelvin.

La vida útil estimada de formoterol en las composiciones proporcionadas en el presente documento es significativamente mayor que la indicada para las composiciones de formoterol conocidas. La vida útil estimada de formoterol en las composiciones proporcionadas en el presente documento es de aproximadamente 6,2 años a 5 °C y de aproximadamente 7,5 meses a 25 °C. Se determinaron las concentraciones estimadas de formoterol en las composiciones proporcionadas en el presente documento como una función del tiempo de almacenamiento a 5 °C y el tiempo de uso a 25 °C. Se estima que más del 90 % del formoterol inicial presente en la composición permanece después de 3 meses de tiempo de uso a 25 °C y 3 años de tiempo de almacenamiento a 5 °C, así como después de 0,5 meses de tiempo de uso a 25 °C y de 1 año de tiempo de almacenamiento a 5 °C.

En una forma de realización, las composiciones proporcionadas en el presente documento se preparan de forma que contengan fumarato de formoterol a una concentración nominal de 0,1 mg / ml al pH indicado y a las concentraciones tampón de ácido cítrico / fosfato indicadas. Las soluciones se almacenaron a 60 °C. En estas composiciones, el formoterol es relativamente más estable a un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 5, y también es más estable a una concentración de tampón inferior.

Las composiciones proporcionadas en el presente documento también pueden incluir excipientes y aditivos. El excipiente o aditivo concreto para su uso en las composiciones durante el almacenamiento a largo plazo proporcionada en el presente documento puede determinarse empíricamente usando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica (véanse, por ejemplo, los ejemplos). Los excipientes y aditivos son cualquier sustancia farmacológicamente adecuado y terapéuticamente útil que no es una sustancia activa. Los excipientes y aditivos generalmente no tienen actividad farmacológica, o al menos ninguna actividad farmacológica indeseable. Los excipientes y aditivos incluyen, pero no se limitan a, tensioactivos, estabilizantes, agentes de formación de complejos, antioxidantes, o conservantes que prolongan la duración del uso de la formulación farmacéutica terminada, aromatizantes, vitaminas, u otros aditivos conocidos en la técnica. Los agentes de formación de complejos incluyen, pero no se limitan a, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o una sal del mismo, tal como la sal de disodio, ácido cítrico, ácido nitrilotriacético y sales de los mismos. En una forma de realización, el agente de formación de complejos es EDTA. Los conservantes incluyen, pero no se limitan a, aquellos que protegen la solución de la contaminación con partículas patógenas, incluyendo cloruro de benzalconio o ácido benzoico, o benzoatos tales como benzoato de sodio. Los antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, vitaminas, provitaminas, ácido ascórbico, vitamina E o sales o ésteres de los mismos.

Las composiciones proporcionadas en el presente documento también pueden incluir un codisolvente, que aumenta la solubilidad de los aditivos o el o los ingredientes activos. El codisolvente concreto para su uso en las

composiciones durante el almacenamiento a largo plazo proporcionada en el presente documento puede determinarse empíricamente usando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica (véanse, por ejemplo, los ejemplos). Los codisolventes para su uso en esta invención incluyen, pero no se limitan a, disolventes hidroxilados u otros disolventes polares, tales como alcoholes, tales como alcohol isopropílico, glicoles tales como propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicol éter, glicerol y alcoholes de polioxietileno.

C. Preparación de compuestos para su uso en las composiciones

La preparación de los compuestos utilizados en las composiciones proporcionadas en el presente documento se describe a continuación. Cualquier compuesto o compuesto similar se pueden sintetizar de acuerdo con un método discutido en general más adelante o con solamente una modificación menor de los métodos, seleccionando los materiales de partida apropiados.

El formoterol se puede preparar de acuerdo con el método descrito en la patente de Estados Unidos n.º 3.994.974. En resumen, la 4-benciloxi-3-nitro- α -bromoacetofenona se hace reaccionar con N-bencil-N-(1-metil-2-p-metoxifeniletil) amina para formar la α -aminoacetofenona. Este compuesto se sometió a la siguiente serie de reacciones: (i) reducción de la cetona con borohidruro de sodio; (ii) reducción del grupo nitro con ácido clorhídrico acuoso y polvo de hierro; (iii) formilación de amina con anhídrido acético y ácido fórmico; y (iv) reducción catalítica sobre paladio al 10 % sobre carbono para dar la base libre de formoterol. La cristalización de la sal de fumarato a partir de etanol proporciona (formoterol) $\cdot \frac{1}{2}$ fumarato.

Los enantiómeros individuales de formoterol, 2-hidroxi-5-((1S)-1-hidroxi-2-(((1S)-2-(p-metoxifenil)-1-metiletil)amino)etil)-formanilida y 2-hidroxi-5-((1R)-1-hidroxi-2-(((1R)-2-(p-metoxi-fenil)-1-metiletil)amino)etil)formanilida se pueden preparar por el método divulgado en la patente de Estados Unidos n.º 6,040,344. En resumen, la reacción del óxido de 4-benciloxi-3-formamidoestireno ópticamente puro con una 4-metoxi- α -metil-N-(fenilmetil)bencenoetanamina ópticamente pura, seguida de desbencilación, da el enantiómero deseado de formoterol. La desbencilación puede llevarse a cabo mediante reducción con gas hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble, tal como paladio sobre carbono.

El óxido de 4-benciloxi-3-formamidoestireno ópticamente puro requerido puede prepararse a partir de 4-benciloxi-3-nitro- α -bromoacetofenona mediante (i) reducción con borano en presencia de un aminoindanol ópticamente puro, (ii) hidrogenación sobre catalizador de óxido de platino, (iii) formilación con ácido fórmico y anhídrido acético, y (iv) formación de epóxido en presencia de carbonato de potasio.

La 4-metoxi- α -metil-N-(fenilmetil) -bencenoetanamina ópticamente pura puede prepararse a partir 4-metoxifenilacetona mediante (i) aminación reductora con bencilamina en presencia de hidrógeno y un catalizador de platino, y (ii) cristalización de la amina ópticamente pura deseada a partir de la mezcla racémica resultante como su sal de ácido mandélico.

D. Formulación de composiciones farmacéuticas

Las composiciones proporcionadas en el presente documento se preparan mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, una solución de fumarato de formoterol se puede preparar mediante el procedimiento del Ejemplo 1. En resumen, se prepara una solución tampón que tiene un pH y la fuerza iónica de interés en el presente documento. En una forma de realización, el tampón es una mezcla de ácido cítrico y citrato de sodio, con cloruro de sodio añadido para alcanzar la fuerza iónica deseada. Se añade fumarato de formoterol dihidrato a la solución tampón con agitación para producir una solución de la concentración de formoterol deseada. Las concentraciones de formoterol de ejemplo son 0,17 g de fumarato de formoterol dihidrato / 2 l y 0,34 g de fumarato de formoterol dihidrato/2 l de tampón.

E. Evaluación de la actividad de las composiciones

Los procedimientos fisiológicos, farmacológicos y bioquímicos estándar están disponibles para analizar las composiciones proporcionadas en el presente documento para identificar aquellos que poseen actividad broncodilatadora.

Los ensayos *in vitro* e *in vivo* que se pueden usar para evaluar la actividad broncodilatadora son bien conocidos para los expertos en la técnica. Véase también, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos n.º 3.994.974, y 6.068.833; la patente alemana n.º 2.305.092; Kaumann et al. (1985) Naunyn-Schmied Arch. Pharmacol. 331:27-39; Lemoine et al. (1985) Naunyn-Schmied Arch. Pharmacol. 331:40-51; Tomioka et al. (1981) Arch. Int. Pharmacodyn. 250:279-292; Dellamary et al. (2000) Pharm. Res. 17(2):168-174; Rico-Mendez et al. (1999) Rev. Alerg. Mex. 46(5):130-135; Seberova et al. (2000) Respir. Med. 94(6):607-611; Lotvall et al (1999) Can. Respir. J. 6(5):412-416; Campbell et al (1999) Respir. Med. 93(4):236-244; Nightingale et al (1999) Am. J. Respir. Crit. Care Med. 159(6): 1786-1790; Lecaillon et al (1999) Eur. J. Clin. Pharmacol. 55(2): 131-138; Bartow et al (1998) Drugs 55(2):303-322; Ekstrom et al (1998) Respir. Med. 92(8): 1040-1045; Ringdal et al (1998) Respir. Med. 92(8): 1017-1021; Totterman et al (1998) Eur. Respir. J. 12(3):573-579; Palmqvist et al (1997) Eur. Respir. J. 10(11):2484-2489; Nielsen et al (1997) Eur.

Respir. J. 10(9):2105-2109; Ullman et al (1996) Allergy 51(10):745-748; Selroos et al (1996) Clin. Immunother. 6:273-299; y Schreurs et al (1996) Eur. Respir. J. 9(8): 1678-1683.

F. Métodos de tratamiento de los trastornos broncoconstrictores

5 Las composiciones proporcionadas en el presente documento se utilizan para la preparación de un medicamento para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno broncoconstrictor en un sujeto. El sujeto es, en ciertas formas de realización, un mamífero. El mamífero es, en ciertas formas de realización, un ser humano.

10 Una composición proporcionada en el presente documento puede ser adecuada para la administración oral. La composición puede ser adecuada para la administración directa a un sujeto en necesidad de tal tratamiento mediante nebulización sin dilución u otra modificación de la composición antes de la administración.

15 El medicamento en otra realización incluye, además, uno o más de (a), (b), (c) o (d) como sigue: (a) un agonista del receptor β_2 -adrenérgico; (b) un agonista del receptor de dopamina (D2); (c) una terapéutica profiláctica, tal como un esteroide; o (d) un agente anticolinérgico; administrado simultáneamente con, antes o después de la composición proporcionada en el presente documento.

20 Los agonistas de receptores β_2 -adrenérgicos para su uso en combinación con las composiciones proporcionadas en el presente documento incluyen, albuterol (α^1 -(((1,1-dimetiletil)amino)metil)-4-hidroxi-1,3-bencenodimetanol); bambuterol (5-(2-((1,1-dimetiletil)amino)-1-hidroxi)etil)-1,3-fenilenéster de ácido 4-metilbenzoico); bitolterol (4-((1,1-dimetiletil)amino)-1-hidroxi)etil)-1,2-fenilenéster de ácido 4-metilbenzoico); Broxaterol (3-bromo- α -(((1,1-dimetiletil)amino)metil)-5-isoxazolmetanol); isoproterenol (4-(1-hidroxi-2-((1-metiletil)amino)etil)-1,2-bencenodiol); trimetoquinol (1,2,3,4-tetrahidro-1-((3,4,5-trimetoxifenil)-metil)-6,7-isoquinolinadiol); clenbuterol (4-amino-3,5-dicloro- α -(((1,1-dimetiletil)amino)metil)bencenometanol); fenoterol (5-(1-hidroxi-2-((2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil)amino)etil)-1,3-bencenodiol);

formoterol (2-hidroxi-5-((1RS)-1-hidroxi-2-(((1RS)-2-(p-metoxifenil)-1-metiletil)amino)etil)formanilida); (R,R)-formoterol; desformoterol ((R,R) o (S,S)-3-amino-4-hidroxi- α -(((2-(4-metoxifenil)-1-metiletil)amino)metil)bencenometanol); hexoprenalina (4,4'-(1,6-hexano-diil)-bis(imino(1-hidroxi-2,1-etanodiil)))bis-1,2-bencenodiol); isoetarina (4-(1-hidroxi-2-((1-metiletil)amino)butil)-1,2-bencenodiol); isoprenalina (4-(1-hidroxi-2-((1-metiletil)amino)etil)-1,2-bencenodiol); metaproterenol (5-(1-hidroxi-2-((1-metiletil)amino)etil)-1,3-bencenodiol); picumeterol (4-amino-3,5-dicloro- α -(((6-(2-(2-piridinil)etoxi)hexil)-amino)metil)bencenometanol); pirbuterol (α^6 -(((1,1-dimetiletil)-amino)metil)-3-hidroxi-2,6-piridinmetanol); procateterol (((R*,S*)-(\pm)-8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-((1-metiletil)amino)butil)-2(1H)-quinolinona); reproterol ((7-(3-((2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxi)etil)amino)-propil)-3,7-dihidro-1,3-dimetil-1H-purin-2,6-diona); rimiterol (4-(hidroxi-2-piperidinilmetil)-1,2-bencenodiol); salbutamol ((\pm)- α^1 -(((1,1-dimetiletil)amino)metil)-4-hidroxi-1,3-bencenodimetanol); (R)-salbutamol; salmeterol ((\pm)-4-hidroxi- α^1 -(((6-(4-fenilbutoxi)hexil)-amino)metil)-1,3-bencenodimetanol); (R)-salmeterol; terbutalina (5-(2-((1,1-dimetiletil)amino)-1-hidroxi)etil)-1,3-bencenodiol); tulobuterol (2-cloro- α -(((1,1-dimetiletil)amino)metil)bencenometanol); y TA-2005 (clorhidrato de 8-hidroxi-5-((1R)-1-hidroxi-2-(N-((1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil)amino)etil)carbostirilo).

Los agonistas del receptor de dopamina (D₂) incluyen, entre otros, apomorfinina ((r)-5,6,6a,7-tetrahidro-6-metil-4H-dibenzo[de,g]quinolina-10,11-diol); bromocriptina ((5 α)-2-bromo-12'-hidroxi-2'-(1-metiletil)-5'-(2-metilpropil)ergotaman-3',6',18-triona); cabergolina ((8 β)-N-(3-(dimetilamino)propil)-N-((etilamino)carbonil)-6-(2-propenil)ergolina-8-carboxamida); lisurida (N'-((8 α)-9,10-didehidro-6-metilergolin-8-il)-N,N-dietilurea); pergolida ((8 β)-8-((metiltio)metil)-6-propilergolina); levodopa (3-hidroxi-L-tryrosina); pramipexol ((s)-4,5,6,7-tetrahidro-N⁶-propil-2,6-benzotiazoldiamina); quinpirola clorhidrato (clorhidrato de trans-(-)-4aR-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-5-propil-1H-pirazolo[3,4-g]quinolina); ropinirol (4-(2-(dipropilamino)etil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona); y talipexol (5,6,7,8-tetrahidro-6-(2-propenil)-4H-tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina). Otros agonistas del receptor de dopamina D₂ para su uso en el presente documento se divulgan en la solicitud de patente de publicación Internacional N° WO 99/36095.

Las terapéuticas profilácticas para su uso en la terapia de combinación en el presente documento incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo, pero sin limitaciones, dipropionato de beclometasona (BDP), monopropionato de beclometasona (BMP), flunisolida, acetónido de triamcinolona, dexametasona, tixedano, ciclesonida, rofleponida, mometasona, mometasona furoato (Asmanex[®] Twisthaler[™], Shering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ), RPR 106. 541, fluticasona o propionato de fluticasona y budesonida o por medio de cromoglicato de sodio o nedocromilo sódico.

Los agentes anticolinérgicos para uso en esta invención incluyen, pero no se limitan a, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, nitrato de metilatropina, sulfato de atropina, ipratropio, extracto de belladona, escopolamina, metobromuro de escopolamina, metobromuro de homatropina, hiosciamina, isopropilamida, orfenadrina, cloruro de benzalconio, bromuro de tiotropio y bromuro de glicopirronio. En ciertas formas de realización, las composiciones contienen un agente anticolinérgico, tal como bromuro de ipratropio o bromuro de tiotropio, a una concentración de aproximadamente 5 μ g / ml a aproximadamente 5 mg / ml, o de aproximadamente 50 μ g / ml a aproximadamente 200 μ g / ml. En otras formas de realización, las composiciones para su uso en los métodos en el presente documento contienen un agente anticolinérgico, incluyendo bromuro de ipratropio y bromuro de tiotropio, a una

concentración de aproximadamente 83 µg / ml o aproximadamente 167 µg / ml.

Otros ingredientes activos para su uso en el presente documento en la terapia de combinación, incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de IL-5, tales como los divulgados en las patentes de Estados Unidos n.º 5.668.110, 5.683.983, 5.677.280 y 5.654.276; moduladores antisentido de IL-5, tales como los divulgados en la patente de Estados Unidos n.º 6.136.603; milrinona (1,6-dihidro-2-metil-6-oxo-[3,4'-bipiridina]-5-carbonitrilo); milrinona lactato; inhibidores de la triptasa tales como los divulgados en la patente de Estados Unidos n.º 5.525.623; antagonistas del receptor de taquiquinina como los divulgados en las patentes de Estados Unidos n.º 5.691.336, 5.877.191, 5.929.094, 5.750.549 y 5.780.467; antagonistas de los receptores de leucotrienos tales como montelukast sódico (Singular[®], ácido R-(E))-1-[[[1-[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-propil]tio]metil]ciclopropanoacético, sal monosódica), inhibidores de la 5-lipoxigenasa tales como zileuton (Zyflo[®], Abbott Laboratories, Abbott Park, IL), y anticuerpos anti-IgE tales como Xolair[®] (anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-IgE (CGP 51901; IGE 025A; rhuMAb-E25), Genentech, Inc., South San Francisco, CA).

El trastorno bronchoconstrictor a tratar, prevenir, o cuyos uno o más síntomas han de mejorarse se asocia con asma, incluyendo, pero sin limitaciones, asma bronquial, asma alérgica y asma intrínseca, por ejemplo, asma tardía e hiperrespuesta de las vías respiratorias; y, sobre todo en formas de realización en las que se utiliza un agente anticolinérgico, otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), incluyendo, pero sin limitaciones, bronquitis crónica, enfisema y cor pulmonar asociado (enfermedad cardíaca secundaria a la enfermedad de los pulmones y el sistema respiratorio) con hipertensión pulmonar, hipertrofia ventricular derecha e insuficiencia cardíaca derecha. La EPOC se asocia frecuentemente con el tabaquismo, las infecciones, la contaminación ambiental y la exposición al polvo ocupacional.

G. Nebulizadores

Las composiciones proporcionadas en el presente documento están destinadas para la administración a un sujeto en necesidad de tal tratamiento mediante nebulización. Los nebulizadores que nebulizan las formulaciones líquidas que no contienen propelente son adecuados para su uso con las composiciones proporcionadas en el presente documento. Los nebulizadores están disponibles, por ejemplo, en Pari GmbH (Starnberg, Alemania), DeVilbiss Healthcare (Heston, Middlesex, Reino Unido), Healthdyne, Vital Signs, Baxter, Allied Health Care, Invacare, Hudson, Omron, Bredem, AirSep, Luminscope, Medisana, Siemens, Aerogen, Mountain Medical, Aerosol Medical Ltd. (Colchester, Essex, Reino Unido), AFP Medical (Rugby, Warwickshire, Reino Unido), Bard Ltd. (Sunderland, Reino Unido), Carri-Med Ltd. (Dorking, Reino Unido), Plaem Nuiva (Brescia, Italia), Henleys Medical Supplies (London, Reino Unido), Intersurgical (Berkshire, Reino Unido), Lifecare Hospital Supplies (Leies, Reino Unido), Medic-Aid Ltd. (West Sussex, Reino Unido), Medix Ltd. (Essex, Reino Unido), Sinclair Medical Ltd. (Surrey, Reino Unido), y muchos otros.

Los nebulizadores para su uso en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, nebulizadores de chorro (opcionalmente vendidos con compresores), nebulizadores ultrasónicos, y otros. Los nebulizadores de chorro de ejemplo para su uso en el presente documento incluyen Pari LC plus/ProNeb, Pari LC plus/ProNeb Turbo, Pari LC plus/Dura Neb 1000 & 2000, Pari LC plus/Walkhaler, Pari LC plus/Pari Master, Pari LC star, Omron CompAir XL Portable Nebulizer System (NE-C18 y JetAir Disposable nebulizer), Omron CompAir Elite Compressor Nebulizer System (NE-C21 y Elite Air Reusable Nebulizer), Pari LC Plus o Pari LC Star nebulizer con Proneb Ultra compressor, Pulmo-aide, Pulmo-aide LT, Pulmo-aide traveler, Invacare Passport, Inspiration Healthdyne 626, Pulmo-Neb Traverler, DeVilbiss 646, Whisper Jet, Acorn II, Misty-Neb, Allied aerosol, Schuco Home Care, Lexan Plasic Pocet Neb, SideStream Hand Held Neb, Mobil Mist, Up-Draft, Up-Draft II, T Up-Draft, ISO-NEB, AVA-NEB, Micro Mist y PulmoMate. Los ejemplos de nebulizadores ultrasónicos para su uso en el presente documento incluyen MicroAir, UltraAir, Siemens Ultra Nebulizer 145, CompAir, Pulmosonic, Scout, 5003 Ultrasonic Neb, 5110 Ultrasonic Neb, 5004 Desk Ultrasonic Nebulizer, Mystique Ultrasonic, Luminscope's Ultrasonic Nebulizer, Medisana Ultrasonic Nebulizer, Microstat Ultrasonic Nebulizer, y MABISMist H y Held Ultrasonic Nebulizer. Otros nebulizadores para su uso en el presente documento incluyen 5000 Electromagnetic Neb, 5001 Electromagnetic Neb 5002 Rotary Piston Neb, Lumineb I Piston Nebulizer 5500, Aeroneb[™] Portable Nebulizer System, Aerodose[™] Inhaler y AeroEclipse Breath Actuated Nebulizer.

H. Artículos de fabricación

Las composiciones proporcionadas en el presente documento se pueden envasar como artículos de fabricación que contienen material de envasado, una composición acuosa que comprende una composición proporcionada en el presente documento formulada para la administración de una sola dosis, que es útil para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos asociados con la broncoconstricción no deseada y/o no controlada, y una etiqueta que indique que la composición se usa para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos asociados con la broncoconstricción no deseada y/o no controlada.

Los artículos de fabricación proporcionados en el presente documento contienen materiales de envasado. Los materiales de envasado para su uso en el envasado de productos farmacéuticos son bien conocidos para los

expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos n.º 5.323.907, 5.052.558 y 5.033.252. Ejemplos de materiales de envasado farmacéutico incluyen, pero no se limitan a, envases de tipo blíster, frascos, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringas, botellas, y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y modo de administración y tratamiento previstos.

5 En una forma de realización en el presente documento, las composiciones se envasan con un nebulizador para la administración directa de la composición a un sujeto que lo necesite.

10 Los ejemplos siguientes se incluyen con fines ilustrativos y no están destinados a limitar el alcance de la invención.

10 **Ejemplo 1**

Preparación de la formulación de solución para inhalación de formoterol

15 A un recipiente de acero inoxidable de 5 l se añadieron 0,68 g de ácido cítrico USP, 1,99 g de citrato de sodio USP, y 17,5 g de cloruro de sodio USP. Se añadió agua purificada USP (2 l) al recipiente de acero inoxidable y los contenidos se mezclaron con un agitador aéreo una velocidad de 240 rpm durante 10 minutos. Se añadió fumarato de formoterol dihidrato (0,17 g para la formulación concentración de dosis baja, 0,34 g para la formulación de concentración de dosis alta) y la solución se agitó a 240 rpm durante 90 minutos.

20 **Ejemplo 2**

Preparación de formulaciones de dosis unitarias de formoterol

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se prepararon las siguientes formulaciones de dosis unitarias de formoterol.

Concentración baja (0,0085 %)

30 Una formulación de dosis unitaria de baja concentración de formoterol se preparó usando los siguientes reactivos en las cantidades indicadas: fumarato de formoterol dihidrato (0,170 mg), ácido cítrico monohidrato, USP (0,68 mg), citrato de sodio dihidrato, USP (1,99 mg), cloruro de sodio, USP (17,5 mg), y agua purificada, USP (c.s. hasta 2 ml).

Concentración alta (0,0170 %)

35 Una formulación de dosis unitaria de alta concentración de formoterol se preparó usando los siguientes reactivos en las cantidades indicadas: fumarato de formoterol dihidrato (0,340 mg), ácido cítrico monohidrato, USP (0,68 mg), citrato de sodio dihidrato, USP (1,99 mg), cloruro de sodio, USP (17,5 mg), y agua purificada, USP (c.s. hasta 2 ml).

40 **Ejemplo 3**

Procedimiento para las pruebas de estabilidad de las soluciones de formoterol

45 Las muestras de estabilidad de las soluciones preparadas en los Ejemplos 1 y 2 se colocaron en viales de centelleo con tapas revestidas de teflón y se almacenaron en hornos de estabilidad a temperaturas aceleradas. En los puntos de tiempo seleccionados, las alícuotas de las muestras se retiraron de los viales de centelleo. Las concentraciones de formoterol de las muestras se analizaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, que comprende la base libre de formoterol a una concentración de 5 µg / ml a 50 µg / ml, o un derivado del mismo, en fluido farmacológicamente adecuado, donde la composición es estable durante el almacenamiento a largo plazo el fluido comprende agua y la composición es adecuada para la directa administración a un sujeto que lo necesite.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde la composición tiene una vida útil estimada de más de 1 mes de tiempo de uso a 25 °C y mayor o igual a 1 año de tiempo de almacenamiento a 5 °C.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o 2, donde más del 80 % del formoterol inicial está presente después de 1 mes de tiempo de uso a 25 °C y 1 año de tiempo de almacenamiento a 5 °C.
4. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el fluido farmacológicamente adecuado comprende un disolvente polar.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, donde el disolvente polar es un disolvente prótico.
6. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende además un agente de ajuste de la tonicidad.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, donde el agente de ajuste de la tonicidad es carbonato de amonio, cloruro de amonio, lactato de amonio, nitrato de amonio, fosfato de amonio, sulfato de amonio, ácido ascórbico, tartrato de sodio y bismuto, cloruro de calcio, edetato disódico de calcio, gluconato de calcio, lactato de calcio, ácido cítrico, dextrosa, dietanolamina, dimetilsulfóxido, edetato disódico, edetato trisódico monohidrato, fluoreceína sódica, fructosa, galactosa, glicerina, ácido láctico, cloruro de magnesio, lactosa, sulfato de magnesio, manitol, polietilenglicol, acetato de potasio, clorato de potasio, cloruro de potasio, yoduro de potasio, nitrato de potasio, fosfato de potasio, sulfato de potasio, propilenglicol, nitrato de plata, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, bifosfato de sodio, bisulfato de sodio, bromuro de sodio, cacodilato de sodio, carbonato de sodio, cloruro de sodio, citrato de sodio, yoduro de sodio, lactato de sodio, metabisulfato de sodio, nitrato de sodio, nitrito de sodio, fosfato de sodio, propionato de sodio, succinato de sodio, sulfato de sodio, sulfato de sodio, tartrato de sodio, tiosulfato de sodio, sorbitol, sacarosa, ácido tartárico, urea, uretano, uridina y sulfato de cinc.
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 6 o 7, donde el agente de ajuste de la tonicidad es cloruro de sodio.
9. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el fluido farmacológicamente adecuado comprende un tampón.
10. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 4-8, que comprende además un tampón.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 9 o 10, donde el tampón es ácido cítrico / fosfato, acetato, barbital, Britton-Robinson, cacodilato, citrato, colidina, formiato, maleato, McIlvaine, fosfato, Prideaux-Ward, succinato, acetato de veronal, MES (ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico), ADA (ácido N-(2-acetamido)-2-iminodiacético), ACES (ácido N-(carbamoilmetil)-2-aminoetanosulfónico), PIPES (ácido piperazin-N,N'-bis(2-etanosulfónico)), MOPSO (ácido 3-(N-morfolino)-2-hidroxiopropanosulfónico), BES (ácido N,N-bis(2-hidroxi-etil)-2-aminoetanosulfónico), MOPS (ácido 3-(N-morfolino)propanosulfónico), TES (ácido N-tris(hidroxi-metil)metil-2-aminoetanosulfónico), HEPES (ácido N-(2-hidroxi-etil)piperazin-N'-(2-etanosulfónico), DIPSO (ácido 3-(N,N-bis(2-hidroxi-etil)amino)2-hidroxiopropanosulfónico), MOBS (ácido 4-(N-morfolino)butanosulfónico), TAPSO (ácido 3-(N-tris(hidroxi-metil)metil-amino)-2-hidroxiopropanosulfónico), HEPPSO (ácido N-(2-hidroxi-etil)piperazin-N'-(2-hidroxi-propanosulfónico), POPSO (ácido piperazin-N,N'-bis(2-hidroxi-propano-sulfónico)), EPPS (ácido N-(2-hidroxi-etil)-piperazin-N'-(3-propanosulfónico), TRICINA (N-tris(hidroxi-metil)metilglicina), GLI-GLI (glicilglicina), BICINA (N,N-bis(2-hidroxi-etil)glicina), HEPBS (ácido N-(2-hidroxi-etil)piperazin-N'-(4-butanosulfónico)), TAPS (ácido N-tris(hidroxi-metil)metil-3-amino-propanosulfónico), AMPD (2-amino-2-metil-1,3-propanodiol).
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 10 u 11, donde el tampón es tampón de citrato.
13. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 10-12, donde la concentración del tampón es de 0,01 mM a 150 mM.
14. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 10-13, donde la concentración del tampón es de 1 mM a 20 mM.
15. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 10-14, donde la concentración del tampón es de 5 mM.

16. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, donde la fuerza iónica de la composición es de 0 a 0,4.
- 5 17. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, donde la fuerza iónica de la composición es de 0,05 a 0,16.
18. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, donde el pH de la composición es de 2,0 a 8,0.
- 10 19. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, donde el pH de la composición es de 4,0 a 6,0.
20. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, donde el pH de la composición es de 4,5 a 5,5.
- 15 21. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde el pH de la composición es de 5,0.
- 20 22. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, que comprende además uno o más de (a) a (j) del siguiente modo: (a) un agonista del receptor β_2 -adrenérgico; (b) un agonista del receptor de dopamina (D_2); (c) un inhibidor de IL-5; (d) un modulador antisentido de IL-5; (e) un inhibidor de tripsina; (f) un antagonista del receptor de la taquiquinina; (g) milrinona o milrinona lactato; (h) un antagonista del receptor de leucotrienos; (i) un inhibidor de la 5-lipooxigenasa; o (j) un anticuerpo anti-IgE.
- 25 23. La composición farmacéutica de la reivindicación 10 u 11, donde el tampón comprende tampón de ácido cítrico /fosfato, tampón de acetato, tampón citrato o tampón fosfato.
24. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 10-13, donde la concentración del tampón es de 1 mM a 50 mM.
- 30 25. La composición farmacéutica de la reivindicación 24, donde la concentración del tampón es de 20 mM.
26. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, que comprende además un agente anticolinérgico.
- 35 27. La composición farmacéutica de la reivindicación 26, donde el agente anticolinérgico es bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, metilnitrato de atropina, bromuro de tiotropio o bromuro de glicopirronio.
28. La composición farmacéutica de la reivindicación 26 o 27, donde el agente anticolinérgico es bromuro de ipratropio.
- 40 29. La composición farmacéutica de la reivindicación 27 o 28, donde el bromuro de ipratropio está presente a una concentración de 5 μg / ml a 5 mg / ml.
- 45 30. La composición farmacéutica de la reivindicación 26 o 27, donde el agente anticolinérgico es bromuro de tiotropio.
31. La composición farmacéutica de la reivindicación 27 o 30, donde el bromuro de tiotropio está presente a una concentración de 5 μg / ml a 5 mg / ml.
- 50 32. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-31 que se ha nebulizado.
33. Un kit que comprende:
- 55 (a) la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 formulada para la administración de una sola dosis; y
(b) un nebulizador.
34. Un kit que comprende:
- 60 (a) una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-31; y
(b) un nebulizador.
35. Una combinación que comprende:
- 65 (a) la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-31 formulada para la

administración de una sola dosis; y
(b) un vial.

- 5 36. Un artículo de fabricación, que comprende material de envasado, una composición acuosa que comprende la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-32 formulada para la administración de una sola dosis, que es útil para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos asociados con la broncoconstricción no deseada y/o no controlada, y una etiqueta que indique que la composición se usa para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos asociados con la broncoconstricción no deseada y/o no controlada.
- 10 37. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-31, cuando se usan para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de los trastornos broncoconstrictores.
- 15 38. Uso de la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-31, para la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de los trastornos broncoconstrictores.
- 20 39. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-31, para su uso en el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de los trastornos broncoconstrictores.
- 25 40. El uso de acuerdo con la reivindicación 38, donde dicho medicamento comprende además uno o más de: (a) un agonista del receptor β_2 -adrenérgico; (b) un agonista del receptor de dopamina (D_2); (c) un inhibidor de IL-5; (d) un modulador antisentido de IL-5; (e) un inhibidor de triptasa; (f) un antagonista del receptor de la taquiquinina; (g) milrinona o milrinona lactato; (h) un antagonista del receptor de leucotrienos; (i) un inhibidor de la 5-lipooxigenasa; o (j) un anticuerpo anti-IgE; administrado de forma simultánea con, antes o después de dicha composición farmacéutica.