

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 984**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/12** (2006.01)

**A61K 31/56** (2006.01)

**A61P 11/06** (2006.01)

**A61K 47/32** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2008 E 08762620 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2015 EP 2167042**

54 Título: **Composiciones en aerosol farmacéuticas que comprenden fluticasona**

30 Prioridad:

**27.06.2007 GB 0712454**

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

**28.12.2015**

73 Titular/es:

**GENERICS [UK] LIMITED (100.0%)  
Albany Gate Darkes Lane  
Potters Bar, Hertfordshire EN6 1AG, GB**

72 Inventor/es:

**FLANDERS, PAUL y  
THOMPSON, JAMES**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

Observaciones :

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

**ES 2 554 984 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 en aerosol farmacéuticas que comprenden fluticasona

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y, en particular, a composiciones farmacéuticas en aerosol de una suspensión, procesos para obtenerlas y su uso en la terapia por inhalación.

**Antecedentes de la invención**

10 Los fármacos para tratar trastornos respiratorios y nasales se administran frecuentemente en composiciones en aerosol a través de la boca o la nariz. Un método ampliamente utilizado para dispensar tales composiciones farmacológicas en aerosol conlleva producir una composición en suspensión del fármaco como un polvo finamente dividido en un gas licuado comprimido conocido como propulsor. La suspensión se almacena en un envase sellado capaz de soportar la presión requerida para mantener el propulsor como un líquido y la suspensión se dispersa mediante la activación de una válvula dosificadora incorporada al envase.

15 Se podrá diseñar una válvula dosificadora para que libere de manera constante una masa fija, predeterminada de la composición farmacológica tras cada activación. Según se fuerza el paso de la suspensión desde el contenedor a través de la válvula dosificadora por medio de la presión de vapor del propulsor, el propulsor se evapora rápidamente y ocasiona una nube que se mueve rápidamente de partículas muy finas de la composición farmacológica. Esta nube de partículas se dirige al interior de la nariz o boca del paciente mediante un dispositivo canalizador tal como un cilindro o un cono abierto en el extremo.

20 Simultáneamente a la activación de la válvula dosificadora del aerosol, el paciente inhala las partículas farmacológicas en los pulmones o cavidad nasal. Los sistemas para dispensar fármacos de esta manera se conocen como "inhaladores dosificadores" presurizados (MDI, por sus siglas en inglés).

25 Las especies químicas S-fluorometil-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-17-propioniloxi-3-oxoandrost-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioato se conoce de manera genérica como propionato de fluticasona. El propionato de fluticasona, divulgado por primera vez en la patente de los EE. UU. 4 335 121, es un esteroide sintético de la familia de glucocorticoides. El glucocorticoides relacionado furoato de fluticasona, S-fluorometil-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-17-(2-furanilcarbonil)oxi-3-oxoandrost-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioato, se divulgó en la patente de los EE. UU. 6 787 532.

30 Los esteroides glucocorticoides tienen una potente acción antiinflamatoria y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de una gama de enfermedades y trastornos médicos. El propionato de fluticasona se comercializa para el tratamiento del asma, rinitis alérgica y trastornos de la piel tales como el eczema, y el furoato de fluticasona se comercializa para el tratamiento de la rinitis alérgica. También se ha aprobado producto combinado que comprende propionato de fluticasona y xinafoato de salmeterol para el tratamiento del asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

35 Los inhaladores dosificadores presurizados (MDI) son dispositivos ampliamente utilizados para el suministro de medicamentos al aparato respiratorio por inhalación a través de las vías oral y nasal. Aunque los MDI se utilizan principalmente para el suministro tópico de fármacos al aparato respiratorio para tratar enfermedades tales como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), existe un interés creciente en su uso para el suministro de fármacos sistémicos. Las clases de medicamentos que se suministran normalmente con los MDI incluyen los broncodilatadores (p. ej., beta-agonistas y anticolinérgicos), corticosteroides y compuestos antialérgicos.

40 Las composiciones de MDI comprenden al menos un medicamento y un propulsor pero las composiciones de MDI podrán comprender además uno o más excipientes aparte del propulsor.

45 Las composiciones de MDI se caracterizan por lo general como soluciones o suspensiones. Una composición solución comprende el medicamento disuelto o solubilizado en un propulsor o en una mezcla de propulsor y uno o más excipientes. Las composiciones en solución que comprenden propionato de fluticasona se divulgan, por ejemplo, en la solicitud de patente de los EE. UU. US 2004/01578155. Una composición en suspensión contiene el medicamento en forma de partículas que están dispersadas en el propulsor o en una mezcla de propulsor y uno o más excipientes.

50 Tradicionalmente, el sistema propulsor utilizado en los MDI ha estado constituido por uno o más clorofluorocarbonos (CFC), tales como el Freon 11 (CCl<sub>3</sub>F), Freon 12 (CCl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>) y Freon 114 (CF<sub>2</sub>ClCF<sub>2</sub>Cl). Sin embargo, en la actualidad se cree que los propulsores de tipo CFC provocan la degradación del ozono estratosférico y, por lo tanto, su producción y uso se están eliminando gradualmente.

Los propulsores de tipo hidrofuroalcano (HFA), particularmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA-134a) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA-227) se están favoreciendo en la actualidad como alternativas que no agotan el ozono a

los propulsores de tipo CFC para el suministro farmacológico respiratorio. Se han propuesto otras alternativas a los CFC, incluidos el éter dimetílico e hidrocarburos con un peso molecular bajo, tales como el propano y butano.

5 La eficacia de un dispositivo con aerosol, tal como un MDI, depende de la dosis depositada en el sitio apropiado del aparato respiratorio. El depósito está afectado por varios factores, de los cuales uno de los más importantes es el tamaño de partícula aerodinámico. La distribución de tamaños de partícula aerodinámicos de partículas sólidas y/o microgotas en un aerosol se puede caracterizar por su diámetro aerodinámico mediano medio (MMAD, por sus siglas en inglés, el diámetro alrededor del cual los diámetros aerodinámicos másicos están distribuidos de manera uniforme) y la desviación estándar geométrica (GSD, por sus siglas en inglés, la medida de la variabilidad de los diámetros de partícula aerodinámicos). Las partículas de un aerosol con MMAD y GSD equivalente se depositan de manera similar en el aparato respiratorio independientemente de su composición.

10 El tamaño de partícula aerodinámico depende de varios factores, incluidos la temperatura, presión, tamaño de partícula farmacológica primario, volumen dosificado, diámetro del orificio nebulizador accionador, tamaño de partículas excipientes y concentración.

15 Para la terapia por inhalación, se prefieren los aerosoles en los que las partículas que se inhalan tienen un MMAD comprendido entre aproximadamente 0.5 y 100  $\mu\text{m}$ , dependiendo del sitio previsto de depósito. Partículas menores de 0.5  $\mu\text{m}$  podrán ser exhaladas. Las partículas mayores que 100  $\mu\text{m}$  podrán bloquear la válvula dosificadora u orificio accionador y podrán experimentar un depósito insuficiente.

20 Para la terapia por inhalación en la que la diana son los pulmones, se prefieren los aerosoles en los cuales las partículas que se van a inhalar tienen un MMAD comprendido entre aproximadamente 0.5 y 10  $\mu\text{m}$ , más preferentemente entre aproximadamente 0.5 y 5  $\mu\text{m}$  y de la manera más preferida entre aproximadamente 0.5 y 3  $\mu\text{m}$ . Las partículas con un diámetro mayor que aproximadamente 5  $\mu\text{m}$  se depositan principalmente por impacto inercial en la orofaringe, las partículas con un diámetro entre aproximadamente 0.5 y 5  $\mu\text{m}$  son ideales para el depósito en las vías respiratorias y las partículas con un diámetro entre aproximadamente 0.5 y 3  $\mu\text{m}$  son las que se desean para un suministro de un aerosol en la periferia de los pulmones.

25 Para la terapia por inhalación en la que la diana es la nariz, se prefieren los aerosoles en los cuales las partículas que se van a inhalar tienen un MMAD comprendido entre aproximadamente 5 y 100  $\mu\text{m}$ , más preferentemente entre aproximadamente 5 y 50  $\mu\text{m}$  y de la manera más preferida entre aproximadamente 5 y 25  $\mu\text{m}$ .

30 En la técnica se conocen numerosos métodos para preparar composiciones en aerosol de una suspensión para MDI. Los métodos conocidos comprenden generalmente la mezcla de medicamentos en polvo preformados, los cuales tienen un tamaño adecuado para la terapia por inhalación, con el propulsor y opcionalmente uno o más excipientes diferentes. El control de la distribución del tamaño de partículas de las partículas del aerosol generadas a partir de la composición en aerosol de una suspensión se consigue principalmente mediante el control de la distribución del tamaño de partículas del medicamento en polvo utilizado para preparar la composición. Por lo tanto, normalmente se toma un cuidado considerable para evitar la disolución del medicamento en polvo en los excipientes, ya que cualquier disolución del medicamento en polvo durante la elaboración de la composición daría como resultado una pérdida del control del tamaño de partículas. Los métodos convencionales para generar un medicamento en polvo adecuado para preparar composiciones para la terapia por inhalación, tales como composiciones en aerosol de una suspensión para MDI, incluyen la molturación (micronización), secado por pulverización y recristalización con fluidos supercríticos.

40 En la técnica existe constancia de composiciones en aerosol de una suspensión y se divulgan ejemplos de tales composiciones en los documentos WO 04/069225, EP 518601, US 5182097, EP 616523, EP 616525, EP 918507, US 6261539, EP 920302, EP 605578, EP 536235, EP 513127 y EP 1248597. Sin embargo, las composiciones ejemplificadas en la técnica anterior tienen ciertas limitaciones, particularmente cuando intentan formular una composición que comprende propionato de fluticasona en el propulsor HFA-134a.

45 Los procesos convencionales de elaboración de MDI se caracterizan generalmente como "rellenado a presión" o "rellenado en frío". En el relleno a presión, el medicamento en polvo, combinado opcionalmente con uno o más excipientes, se coloca en un envase para aerosol adecuado capaz de soportar la presión de vapor del propulsor y equipado con una válvula dosificadora. A continuación se fuerza el paso del propulsor como un líquido a través de la válvula y en el interior del envase. En un proceso alternativo de relleno a presión, el fármaco particulado se combina en un recipiente de trabajo con un propulsor y opcionalmente uno o más excipientes y la suspensión farmacológica resultante se transfiere mediante la válvula dosificadora con la que está equipado un envase de MDI adecuado. En el relleno en frío, el medicamento en polvo, el propulsor que se enfría por debajo de su punto de ebullición y opcionalmente uno o más excipientes se añaden al envase de MDI y el envase se equipa con una válvula dosificadora. En ambos casos, en el proceso de relleno a presión y de relleno en frío, a menudo se incluyen de manera conveniente pasos adicionales tales como la mezcla, sonicación y homogeneización.

A menudo los pacientes confían en la medicación suministrada por los MDI para un tratamiento rápido de trastornos respiratorios que son debilitantes y en algunos casos incluso potencialmente letales. Por lo tanto, es esencial que

cada activación y suministro de la dosis permanezca constante dentro de límites muy poco variables. Estos límites de la dosis de una medicación en aerosol suministrada al paciente deben cumplir constantemente las características reivindicadas por el proveedor y ajustarse a los estrictos requisitos de los organismos reguladores.

### Compendio de la invención

5 Tal como se ha descrito anteriormente, el suministro constante de la dosis es esencial para la seguridad y eficacia de una composición farmacéutica en aerosol. Sorprendentemente, los presentes inventores han observado que ciertos polímeros son capaces de estabilizar las composiciones en aerosol de fluticasona, de modo que se obtiene una dosificación con unos MMAD y GSD constantes. Las composiciones de la invención también son muy estables y tienen una vida útil prolongada, algo que también es esencial para obtener la aprobación reguladora para su comercialización.

10 Por lo tanto, de acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica en aerosol que comprende fluticasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de esta, un propulsor y un polímero estabilizante, de acuerdo con la reivindicación 1.

15 Un segundo aspecto de la invención proporciona un proceso para preparar una composición de acuerdo con el primer aspecto de la invención, que comprende dispersar (incluye disolver y suspender, preferentemente suspender) la fluticasona o el derivado farmacéuticamente aceptable de esta y el polímero estabilizante en el propulsor.

20 Un tercer aspecto de la invención proporciona el uso de una composición de acuerdo con el primer aspecto de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos respiratorios tales como el asma, enfisema, síndrome de dificultad respiratoria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis crónica, fibrosis quística y trastornos respiratorios relacionados con el SIDA, incluida la neumonía relacionada con el SIDA. Se prefiere especialmente la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos respiratorios inflamatorios tales como el asma o el EPOC.

Un cuarto aspecto de la invención proporciona el uso de PVP en una composición farmacéutica en aerosol con propionato de fluticasona y propulsor para obtener un rendimiento óptimo sin que se necesiten otros excipientes.

25 Un quinto aspecto de la invención proporciona una composición para su uso en un aerosol farmacéutico, que comprende un propulsor y un polímero estabilizante. Por lo tanto, el quinto aspecto de la invención proporciona una composición en aerosol farmacéutica de acuerdo con el primer aspecto la invención, pero sin fluticasona o el derivado farmacéuticamente aceptable de esta.

30 Una realización del segundo aspecto de la invención comprende dispersar (incluye disolver y suspender, preferentemente suspender) fluticasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de esta en una composición de acuerdo con el quinto aspecto de la invención.

35 La composición de acuerdo con el primer aspecto de la invención se podrá utilizar en un dispositivo MDI oral o un nebulizador nasal. Por lo tanto, un sexto aspecto de la invención proporciona un cartucho de aerosol, tal como un MDI o un nebulizador nasal, que comprende una composición farmacéutica en aerosol de acuerdo con el primer aspecto de la invención.

En todos los aspectos de la invención, preferentemente la fluticasona está presente en forma de propionato de fluticasona o furoato de fluticasona.

40 El polímero estabilizante podrá ser un homopolímero, que es el polímero constituido por las unidades estructurales repetitivas idénticas, o podrá ser un copolímero, es decir el polímero contiene unidades repetitivas que no son idénticas.

Los polímeros estabilizantes preferidos incluyen unidades estructurales repetitivas que contienen un grupo amida.

45 En general, se ha observado que las polivinilpirrolidonas que tienen un amplio intervalo de pesos moleculares promedio proporcionan unas composiciones farmacéuticas en aerosol excelentes, en particular suspensiones. Las realizaciones particularmente preferidas de la invención son aquellas en las que el polímero estabilizante es polivinilpirrolidona (PVP), también conocida como povidona. Se podrán caracterizar diferentes tipos de PVP según su viscosidad en solución, expresada como el valor K (remítase a la Farmacopea Europea, 5.<sup>a</sup> ed., 2004, vol2, página 2289). Preferentemente, el valor K de la PVP utilizada está comprendido entre 10 y 150, más preferentemente entre 15 y 80, más preferentemente entre 20 y 40, más preferentemente de manera aproximada 30. Algunas polivinilpirrolidonas son PVP(K30), Povidona K30, PVP(K29/32), PVP(K90), PVP(K120), PVP(C15),

50 PVP(C30) o PVP/17PF.

Como alternativa, el polímero estabilizante es un derivado de PEG o un copolímero de acetato de vinilo y vinilpirrolidona.

Tal y como se usa la presente, un derivado de PEG es un compuesto que comprende una o más unidades repetitivas  $-(CH_2CH_2O)_n-$ , donde  $n$  es un número entero  $\geq 2$ . Preferentemente  $n$  es  $\geq 4$ ,  $\geq 6$  o  $\geq 8$ . En una realización,  $n$  es  $\leq 20$ . Los derivados de PEG preferidos son lineales. Más preferentemente el derivado de PEG es polietilenglicol (PEG), es decir  $HO-(CH_2CH_2O)_nH$ . Preferentemente, el peso molecular promedio del PEG o derivado de PEG está comprendido entre 50 y 1000 Da, más preferentemente entre 100 y 500 Da, de la manera más preferida entre 200 y 400 Da. Los PEG preferidos incluyen PEG 200 y PEG 400.

Los polímeros estabilizantes alternativos también incluyen aquellos que contienen un éster de un ácido carboxílico que contiene unidades estructurales repetitivas tales como acetato de polivinilo y copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, p. ej., copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo.

En una realización de la presente invención, la composición farmacéutica en aerosol comprende fluticasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de esta, HFA-134a y polivinilpirrolidona, donde dicha composición no contiene un codisolvente alcohólico. Preferentemente, dicha composición no contiene un codisolvente polar prótico, más preferentemente dicha composición no contiene un disolvente polar. Preferentemente dicha composición contiene únicamente fluticasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de esta, HFA-134a y polivinilpirrolidona; y, opcionalmente, uno o más agentes farmacológicamente activos diferentes.

En otra realización de la presente invención, la composición farmacéutica en aerosol comprende fluticasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de esta, un hidrofluoroalcano y un derivado de PEG. En una realización, dicha composición no contiene un codisolvente alcohólico, preferentemente no contiene un codisolvente polar prótico, más preferentemente no contiene un codisolvente polar. Preferentemente, dicha composición contiene únicamente fluticasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de esta, un hidrofluoroalcano y un derivado de PEG; y, opcionalmente, uno o más agentes farmacológicamente activos diferentes. Como alternativa, preferentemente dicha composición contiene únicamente fluticasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de esta, un hidrofluoroalcano, un derivado de PEG y un codisolvente polar; y, opcionalmente, uno o más agentes farmacológicamente activos diferentes.

La cantidad de polímero estabilizante en la composición dependerá del principio activo que se va a dispersar, la concentración del principio activo y el polímero particular seleccionado. Sin embargo, en general la cantidad de polímero estabilizante está comprendida entre un 0.0001 y un 10% p/p, más preferentemente entre un 0.0001 y un 5% p/p y, especialmente, entre un 0.001 y un 1% p/p.

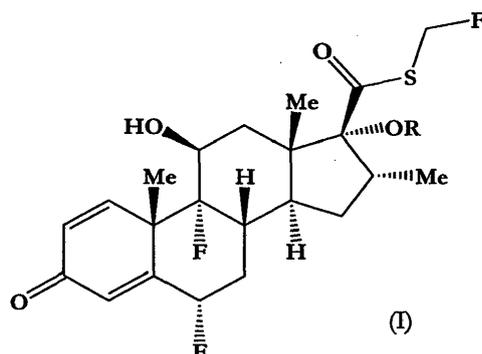
El polímero estabilizante podrá estar presente en la composición en solución o en suspensión. Preferentemente, el polímero estabilizante está presente en la composición en suspensión. Preferentemente, al menos un 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 95% del polímero estabilizante no está disuelto en el propulsor, es decir, preferentemente al menos un 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 95% del polímero estabilizante está presente como partículas suspendidas en el propulsor. Se ha detectado que, cuando el polímero estabilizante está presente en la composición en suspensión, se observan unos resultados sorprendentemente superiores en las pruebas de las características de rendimiento (tal como se describe posteriormente).

El término "propulsor", tal como se utiliza en la presente, se refiere a uno o más líquidos o gases farmacológicamente inertes que ejercen una presión de vapor a temperatura ambiente suficiente para expulsar el medicamento del contenedor al paciente cuando se activa la válvula dosificadora. Preferentemente, el propulsor será un disolvente débil o no será un disolvente para el medicamento; de la manera más preferida el propulsor no será un disolvente para el medicamento. Los propulsores adecuados incluyen, por ejemplo, hidrofluoroalcanos tales como 1,1,1,2-tetrafluoroetano ( $CF_3CH_2F$ ) (HFA-134a) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano ( $CF_3CHF_2CF_3$ ) (HFA-227), perfluoroetano, monocloro-difluorometano, 1,1-difluoroetano (HFA-152a), tetrafluorometano (PFC-14), trifluorometano (HFA-23), difluorometano (HFA-32), fluorometano (HFA-41), 1,1,2,2,2-pentafluoroetano (HFA-125), 1,1,2,2-tetrafluoroetano (HFA-134), decafluorobutano ( $CF_3CF_2CF_2CF_3$ ); éteres dialquílicos tales como éter dimetilico; e hidrocarburos con un bajo peso molecular tales como *n*-butano, iso-butano y propano. Se podrán utilizar los propulsores solos o combinados. Preferentemente, el propulsor está en un estado sustancialmente líquido y se mezcla con el medicamento. El propulsor se podrá utilizar en un estado no supercrítico.

Preferentemente, el propulsor utilizado en la invención es HFA-227 o HFA-134a o mezclas de estos, pero de la manera más preferida es HFA-134a. Se observó que el uso de HFA-134a como el propulsor y PVP como el polímero estabilizante proporcionó unos resultados sinérgicos y sorprendentemente eficaces en lo que se refiere al rendimiento de las composiciones.

Normalmente, el PVP está presente en la composición con una concentración comprendida entre un 0.001% y un 5% en peso, preferentemente entre un 0.001% y un 1% en peso y de la manera más preferida entre un 0.001% y un 0.1% en peso.

La expresión "fluticasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de esta" incluye compuestos de fórmula (I):



e hidratos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de estos, donde R es hidrógeno o  $-COR^x$ , y donde  $R^x$  es un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente, preferentemente que comprende hasta 10 átomos de carbono. Un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente podrá estar sustituido con uno o más de los siguientes: -F, -Cl, -Br, -I,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-Cl_3$ , -OH, -SH,  $-NH_2$ , -CN,  $-NO_2$ , -COOH, -OR', -SR',  $-N(R')_2$ , -COR',  $-CO_2R'$ ,  $-O-COR'$ ,  $-CON(R')_2$ , o -R', donde -R' es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> no sustituido. Preferentemente  $R^x$  es etilo o 2-furanilo.

A efectos de esta invención, una "sal" de un compuesto de la presente invención podrá ser una sal de adición de ácido. Las sales de adición de ácido son preferentemente sales de adición atóxicas, farmacéuticamente aceptables de ácidos adecuados incluidos, sin carácter limitante, ácidos inorgánicos tales como los ácidos halhídricos (por ejemplo, ácido fluorhídrico, clorhídrico, bromhídrico o yodhídrico) u otros ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido nítrico, perclórico, sulfúrico o fosfórico); o ácidos orgánicos tales como ácidos carboxílicos orgánicos (por ejemplo, ácido propiónico, butírico, glicólico, láctico, mandélico, cítrico, acético, benzoico, salicílico, succínico, maleico o hidroxisuccínico, tartárico, fumárico, maleico, hidroximaleico, múico o galactárico, glucónico, pantoténico o pamoico), ácidos sulfónicos orgánicos (por ejemplo, ácido metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, tolueno-*p*-sulfónico, naftaleno-2-sulfónico o canforsulfónico) o aminoácidos (por ejemplo, ácido aspártico, glutámico u ornítico). La sal de adición de ácido podrá ser una sal de adición de mono- o diácido. Una sal preferida es una sal de adición de un ácido halhídrico, sulfúrico, fosfórico u orgánico.

A efectos de esta invención, también se podrá formar una "sal" de un compuesto de la presente invención entre una funcionalidad ácido de un compuesto de la presente invención y un catión adecuado. Los cationes adecuados incluyen, sin carácter limitante, litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y amonio. La sal podrá ser una mono- o di-sal. Preferentemente la sal es una sal mono- o di-lítica, sódica, potásica, magnésica, cálcica o amónica. De la manera más preferida la sal es una sal monosódica. Preferentemente, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

Idealmente, la fluticasona o el derivado farmacéuticamente aceptable de esta está presente en la composición con una concentración comprendida entre un 0.05% y un 5% en peso, preferentemente entre un 0.05% y un 1% en peso, y de la manera más preferida entre un 0.01% y un 0.1% en peso.

La fluticasona o el derivado farmacéuticamente aceptable de esta podrá estar presente en la composición en solución o en suspensión. Preferentemente, la fluticasona o derivado farmacéuticamente aceptable de esta está presente en la composición en suspensión. Preferentemente, al menos un 80%, 90%, 95%, 98%, 99% o 99.9% de la fluticasona o el derivado farmacéuticamente aceptable de esta no se disuelve en el propulsor, es decir, preferentemente, al menos un 80%, 90%, 95%, 98%, 99% o 99.9% de la fluticasona o el derivado farmacéuticamente aceptable de esta está presente como partículas suspendidas en el propulsor.

El término "excipiente" tal como se utiliza en la presente se refiere a agentes químicos que tienen poca actividad farmacológica o nada en absoluto (en las cantidades utilizadas) pero que potencian la composición farmacológica o el rendimiento del sistema MDI. Por ejemplo, los excipientes incluyen, sin carácter limitante, agentes surfactantes, conservantes, saborizantes, antioxidantes, antiagregantes y codisolventes, p. ej., etanol.

Por lo tanto, las composiciones de la invención podrán contener, además del polímero estabilizante, otros excipientes, en particular excipientes destinados a mejorar la lubricación de la válvula y excipientes para modificar el sabor. Algunos lubricantes concretos que se podrán mencionar incluyen los polisorbatos, p. ej., polisorbato 80 y alcoholes de poliéteres de alquilarilo, p. ej., tiloxapol. Otros excipientes lubricantes que se podrán emplear incluyen clorofluorocarbonos totalmente halogenados con un peso molecular elevado y ésteres de ácidos grasos con cadenas medias. La cantidad de lubricante en la composición dependerá de los otros componentes de la composición, el principio activo, la naturaleza de la válvula, etc. En general, se prefiere una concentración comprendida entre un 0.01 y un 4% p/p y, de la manera más preferida, entre un 0.1 y un 2% de lubricante.

Normalmente se añaden surfactantes a las composiciones en aerosol, en particular soluciones, por ejemplo, para

- lubricar los componentes de la válvula en el dispositivo inhalador y/o para mejorar la estabilidad física de las composiciones en aerosol. Los surfactantes adecuados incluyen tanto surfactantes no fluorados como surfactantes fluorados conocidos en la técnica y se divulgan, por ejemplo, en las patentes de los EE. UU. 5 849 265 y 4 352 789. Algunos ejemplos de surfactantes adecuados que se pueden utilizar en las composiciones además del polímero estabilizante incluyen el ácido oleico; lecitinas procedentes de fuentes naturales y sintéticas; trioleato de sorbitán; monooleato de sorbitán; monolaurato de sorbitán; oleato de tetrahidrofurfurilo; oleato de etilo; miristato de isopropilo; trioleato de glicerilo; monooleato de glicerilo; monolaurato de glicerilo; monoestearato de glicerilo; monorricinoleato de glicerilo; alcohol cetílico; alcohol estearílico; y cloruro de cetilpiridinio. Los surfactantes preferidos son ácido oleico, lecitina y trioleato de sorbitán.
- 5 En una realización de la presente invención, la composición farmacéutica en aerosol contiene únicamente fluticasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de este, un propulsor, un polímero estabilizante y un surfactante; y, opcionalmente, uno más agentes farmacológicamente activos diferentes.
- Los surfactantes, si se utilizan, están presentes generalmente en cantidades que no superan un 5% en peso de la composición total, aunque se podrán utilizar cantidades superiores. Normalmente estarán presentes en una relación ponderal entre 1:100 y 10:1 de surfactante:medicamento(s), pero se podrán emplear relaciones de surfactante:medicamento(s) superiores o inferiores.
- 15 La cantidad de surfactante opcional empleado está comprendida de manera deseable en el intervalo entre un 0.0001% y un 5% de una relación peso-peso respecto al fármaco, preferentemente entre un 0.05% y un 5% de una relación peso-peso.
- 20 Cabe destacar que el polímero estabilizante presente en las composiciones de la invención también puede actuar como un surfactante y/o un lubricante. Se ha observado sorprendentemente que se puede utilizar el PVP en la composición farmacéutica en aerosol con propionato de fluticasona y propulsor (p. ej., HFA-134a) para proporcionar un rendimiento óptimo sin que sean necesarios otros excipientes.
- Los excipientes que modifican el sabor que se podrán añadir a la composición incluyen el aceite de menta, mentol, sacarina y sacarina sódica. Cuando el excipiente que modifica el sabor es un sólido, preferentemente está micronizado. La concentración dependerá de la composición individual y del excipiente que modifica el sabor. Normalmente se utiliza una concentración comprendida entre un 0.005 y un 4% p/p y, más preferentemente, entre un 0.01 y un 1% p/p.
- 25 Se podrá incluir en la composición un codisolvente polar, preferentemente un codisolvente polar proteico tal como polioles y alcoholes alifáticos, p. ej., etanol, isopropanol y propilenglicol. Preferentemente, dicho codisolvente polar contiene 1-6 átomos de carbono, más preferentemente 1-4 átomos de carbono, de la manera más preferida 1-3 átomos de carbono. Un codisolvente preferido es el etanol y, normalmente, la composición en aerosol podrá contener entre un 0.01 y un 5% p/p del codisolvente, preferentemente entre un 0.1 y un 5% p/p y de la manera más preferida entre un 0.1 y un 1% p/p. Para las composiciones en suspensión, la cantidad de estos codisolventes polares deberá controlarse de modo que no disuelvan el ingrediente activo ni/o el polímero estabilizante en ningún grado significativo.
- 30 Los expertos en la técnica apreciarán que la composición en aerosol para su uso en la invención podrá, si se desea, contener fluticasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de esta, p. ej., fluticasona en forma de un éster adecuado tal como el éster de tipo propionato o furoato (o un hidrato o solvato fisiológicamente aceptable de este), opcionalmente combinado con uno o más agentes farmacológicamente activos diferentes. Tales medicamentos se podrán seleccionar a partir de cualquier fármaco adecuado útil para la terapia por inhalación. Por lo tanto, se podrán seleccionar medicamentos apropiados a partir de, por ejemplo, analgésicos, p. ej., codeína, dihidromorfina, ergotamina, fentanilo o morfina; preparaciones relacionadas con la angina, p. ej., diltiazem; antialérgicos, p. ej., cromoglicato, ketotifeno o nedocromil; antiinfecciosos, p. ej., cefalosporinas, penicilinas, estreptomina, sulfonamidas, tetraciclinas o pentamidina; antihistaminas, p. ej., metapirileno; antiinflamatorios, p. ej., beclometasona (p. ej., el dipropionato), flunisolida, budesonida, tipredano o acetónido de triamcinolona; antitusivos, p. ej., noscapina; broncodilatadores, p. ej., salbutamol, salmeterol, efedrina, adrenalina, fenoterol, formoterol, isoprenalina, metaproterenol, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol, reproterol, rimiterol, terbutalina, isoetarina, tulobuterol u orciprenalina; diuréticos, p. ej., amilorida; anticolinérgicos, p. ej., ipratropio, atropina u oxitropio; hormonas, p. ej., cortisona, hidrocortisona o prednisona; xantinas, p. ej., aminofilina, teofilinato de colina, teofilinato de lisina o teofilina; y péptidos y proteínas terapéuticos, p. ej., insulina o glucagón. Será evidente para un experto en la técnica que, cuando proceda, los medicamentos se podrá utilizar en forma de sales (p. ej., como sales de amina o metales alcalinos o como sales de adición de ácido) o como ésteres (p. ej., ésteres de alquilo inferior) o como solvatos (p. ej., hidratos) para optimizar la actividad y/o estabilidad del medicamento y/o para minimizar la solubilidad del medicamento en el propulsor.
- 35 40 45 50 55 Dichos agentes farmacológicamente activos diferentes podrán estar presentes en la composición en solución o en suspensión. Preferentemente dichos agentes farmacológicamente activos diferentes están presentes en la

composición en suspensión.

5 Las composiciones combinadas especialmente preferidas contienen fluticasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de esta, tal como propionato de fluticasona (o un hidrato o solvato fisiológicamente aceptable de esta) combinado con un broncodilatador tal como salbutamol (p. ej., como la base libre o la sal de sulfato) o salmeterol (p. ej., la sal de xinafoato) o formoterol (p. ej., como la sal de fumarato). Una combinación particularmente preferida es el propionato de fluticasona y xinafoato de salmeterol. Otra combinación especialmente preferida es propionato de fluticasona y fumarato de formoterol.

10 En general, la presión de vapor de la mezcla propulsora deberá estar comprendida en un intervalo adecuado y permitido para los propulsores de aerosol. La presión de vapor de la composición de la invención podrá modificarse mezclando uno o más propulsores y/o algún agente modificante de la presión de vapor adecuado diferente en proporciones apropiadas.

15 En particular, se podrán producir las composiciones mediante técnicas de rellenado en frío o de rellenado a presión. En el rellenado en frío, se colocan los ingredientes en un recipiente de mezcla enfriado, se añade el propulsor licuado enfriado y se produce una dispersión mediante una agitación enérgica. Como alternativa, se podrá preparar una pasta espesa de los ingredientes en una porción de propulsor licuado enfriado y añadir el remanente del propulsor licuado con una agitación enérgica. A continuación se rellenan con las alícuotas de la composición dispersada las latas del aerosol enfriadas y se sellan con una válvula adecuada, p. ej., una válvula dosificadora.

20 En el rellenado a presión, los ingredientes se colocan en un recipiente a presión, se añade el propulsor licuado a presión a través de una válvula y a continuación, la dispersión de los ingredientes en el propulsor licuado se utiliza para rellenar, con presión, a través de la válvula los recipientes metálicos apropiados equipados con válvulas apropiadas, p. ej., válvulas dosificadoras.

Las composiciones de acuerdo con la invención presentan ventajas ya que el polímero estabilizante podrá garantizar una buena dispersión del medicamento y una operación suave de la válvula del aerosol.

25 El rendimiento de las composiciones de acuerdo con la presente invención se puede evaluar utilizando procedimientos de prueba que son muy conocidos por los expertos en la técnica. Los procedimientos de prueba adecuados incluyen: tiempos de sedimentación, pruebas de dispersión, lubricación, uniformidad de la dosis, potencial de apelmazamiento y pruebas de estabilidad.

30 La expresión "composición farmacéutica en aerosol", tal como se utiliza la presente, se refiere a una composición adecuada para la inhalación por terapia, por ejemplo, una composición de MDI, donde al menos un medicamento está preferentemente en forma de partículas finas que son sustancialmente insolubles en la composición. La expresión "partículas finas", tal como se utiliza en la presente, se refiere a partículas de un medicamento con un MMAD adecuado para su uso en la terapia por inhalación. Las partículas finas podrán existir, por ejemplo, en forma de polvo secos, en suspensión en un fluido o comprendidas en un aerosol.

35 Preferentemente, las partículas del aerosol generadas a partir de las composiciones farmacéuticas en aerosol de la presente invención tienen un MMAD entre aproximadamente 0.5 y 100  $\mu\text{m}$ , preferentemente entre aproximadamente 0.5 y 10  $\mu\text{m}$ , más preferentemente entre aproximadamente 0.5 y 5  $\mu\text{m}$  y, de la manera más preferida, entre aproximadamente 0.5 y 3  $\mu\text{m}$ .

40 Las composiciones en aerosol preparadas de acuerdo con la presente invención se podrán formar en o utilizar para rellenar un cartucho de aerosol adecuado para suministrar composiciones farmacéuticas en aerosol. Los cartuchos de aerosol generalmente comprenden un envase o depósito capaz de soportar la presión de vapor del propulsor utilizado tal como una botella de plástico, una botella de vidrio recubierta de plástico o una lata metálica, tal como una lata de aluminio que, opcionalmente, podrá estar anodizada, recubierta con laca y/o recubierta con plástico (p. ej., recubierta con un fluoropolímero).

45 Al cartucho de aerosol se podrá incorporar una válvula dosificadora capaz de suministrar una dosis medida de la composición en aerosol en forma de un aerosol. Las válvulas adecuadas están comercializadas por proveedores muy conocidos en la industria de los aerosoles, por ejemplo, por Bepak (p. ej., BK356), Valois (p. ej., DF10) y 3M-Neotechnic Ltd. (p. ej., Spraymiser). El propulsor se podrá añadir al cartucho a través de la válvula dosificadora o el propulsor se podrá añadir al cartucho antes de sellar el cartucho con la válvula dosificadora. Antes de su uso, a cada cartucho de aerosol se le incorpora un accionador adecuado para dispensar el medicamento desde la válvula dosificadora al paciente.

50 Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la presente invención y no deberán considerarse como limitantes de esta.

### Ejemplos

Las siguientes composiciones se prepararon utilizando métodos estándar muy conocidos por los expertos en la técnica. Con las composiciones se rellenaron cartuchos de aerosol de aluminio que tenían un recubrimiento de un fluoropolímero que comprendía un copolímero de etileno-tetrafluoroetileno (ETFA) o una mezcla de un copolímero de etileno propileno perfluorado (FEP) y poliétersulfona (PES). A los cartuchos de aerosol se les incorporó válvulas dosificadoras adquiridas de Bepak. Tal y como se observó mediante un examen visual en botellas de vidrio, las composiciones preparadas de acuerdo con la presente invención estuvieron en forma de suspensiones que se dispersaron fácilmente mediante agitación manual. La estabilidad de la suspensión fue adecuada para su uso en un inhalador dosificador.

5

Las distribuciones al tamaño de partícula de las partículas del aerosol generado a partir de las composiciones en aerosol de la suspensión se determinaron utilizando un impactador de cascada Andersen (ACI, por sus siglas en inglés) de 8 etapas. Se calcularon los MMAD y GSD a partir de los datos del ACI tal como prescribe la Farmacopea Europea (5.ª ed., 2004). Las pruebas de ACI se realizaron utilizando un accionador Bepak que tenía un diámetro de orificio de 0.48 mm. Las composiciones de los ejemplos se diseñaron para suministrar 50 µg/dosis, 125 µg/dosis o 250 µg/dosis por activación.

10

15 Ejemplo 1

Propionato de fluticasona	8.50 mg (0.081%)
Povidona K30 (PVP)	1.69 mg (0.016%)
HFA-134a	10.5298 g (99.903%)

Ejemplo 2

20

Propionato de fluticasona	18.75 mg (0.149%)
Povidona K30 (PVP)	2.02 mg (0.016%)
HFA-134a	12.57923 g (99.835%)

Ejemplo 3

25

Propionato de fluticasona	37.55 mg (0.298%)
Povidona K30 (PVP)	2.02 mg (0.016%)
HFA-134a	12.5604 g (99.686%)

Ejemplo 4

30

Propionato de fluticasona	8.50 mg (0.081%)
Povidona K30 (PVP)	1.69 mg (0.016%)
HFA-227	12.5298 g (99.903%)

Ejemplo 5

Propionato de fluticasona	18.75 mg (0.149%)
Povidona K30 (PVP)	2.02 mg (0.016%)
HFA-227	12.57923 g (99.835%)

35 Ejemplo 6

Propionato de fluticasona	37.55 mg (0.298%)
Povidona K30 (PVP)	2.02 mg (0.016%)
HFA-227	12.5604 g (99.686%)

Ejemplo 7

40

Propionato de fluticasona	8.50 mg (0.081%)
PEG 400	0.85 mg (0.008%)
Ácido oleico	0.85 mg (0.008%)
HFA-134a	10.5298 g (99.903%)

Ejemplo 8

45

Propionato de fluticasona	18.75 mg (0.149%)
Povidona K30 (PVP)	1.01 mg (0.008%)
Ácido oleico	1.01 mg (0.008%)
HFA-134a	12.57923 g (99.835%)

Ejemplo 9

5	Propionato de fluticasona	37.55 mg (0.298%)
	Povidona K30 (PVP)	1.01 mg (0.008%)
	Ácido oleico	1.01 mg (0.008%)
	HFA-134a	12.5604 g (99.686%)

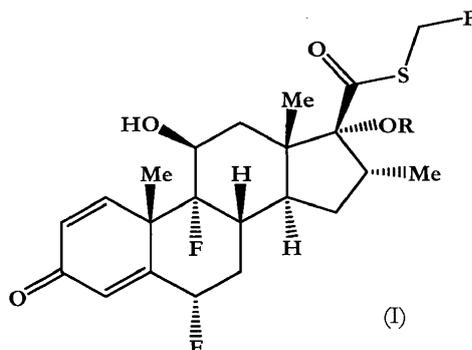
10 Se evaluó el rendimiento de las composiciones de acuerdo con los ejemplos 1-9 utilizando procedimientos de prueba estándar conocidos por los expertos en la técnica. Todas las composiciones de los ejemplos proporcionaron en general un rendimiento satisfactorio en lo que se refiere a las siguientes pruebas de las características del rendimiento: tiempos de sedimentación, pruebas de dispersión, lubricación, uniformidad de la dosis, potencial apelmazante y pruebas de estabilidad.

15 Sin embargo, se observó que los ejemplos 1, 2 y 3, que comprendían propionato de fluticasona en HFA-134a proporcionaron unos resultados muy superiores en las pruebas de las características del rendimiento (p. ej., tiempos de sedimentación, pruebas de dispersión, lubricación uniformidad de la dosis, potencial apelmazante y pruebas de estabilidad), y unos resultados sinérgicos y sorprendentemente eficaces en lo que se refiere a las características de rendimiento y estabilidad sin que fuera necesario incluir excipientes tales como lubricantes, surfactantes y/o codisolventes además del PVP. En particular, las composiciones de acuerdo con los ejemplos 1, 2 y 3 proporcionaron unos resultados muy superiores en lo que se refiere a la uniformidad la dosis a lo largo de la vida útil de los cartuchos de aerosol y en lo que se refiere a la uniformidad de la dosis con el tiempo. Por lo tanto, se han desarrollado formulaciones muy simples que comprenden únicamente el principio activo, propulsor y un excipiente.

20

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica en aerosol de una suspensión que comprende fluticasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de esta, HFA-134a y polivinilpirrolidona (PVP); donde la concentración de la polivinilpirrolidona está comprendida entre un 0.00001 y un 10% p/p; y donde la fluticasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de esta es un compuesto de fórmula (I):



o un hidrato, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R es hidrógeno o -COR<sup>x</sup>, y donde R<sup>x</sup> es un grupo alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente.

2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1:

- (i) donde la polivinilpirrolidona es povidona K30; y/o
- (ii) comprende propionato de fluticasona; y/o
- (iii) comprende furoato de fluticasona.

3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1:

- (i) que comprende entre un 0.05 y un 5% p/p de fluticasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de esta y entre un 0.001 y un 5% p/p de polivinilpirrolidona; o
- (ii) que comprende entre un 0.05 y un 0.5% de propionato de fluticasona y entre un 0.001 y un 0.1% p/p de polivinilpirrolidona, siendo el resto HFA-134a.

4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende aproximadamente:

Propionato de fluticasona	8.50 mg (0.081%)
Povidona K30 (PVP)	1.69 mg (0.016%)
HFA-134a	10.5298 g (99.903%)

5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende aproximadamente:

Propionato de fluticasona	18.75 mg (0.149%)
Povidona K30 (PVP)	2.02 mg (0.016%)
HFA-134a	12.57923 g (99.835%)

6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende aproximadamente:

Propionato de fluticasona	37.55 mg (0.298%)
Povidona K30 (PVP)	2.02 mg (0.016%)
HFA-134a	12.5604 g (99.686%)

7. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para tratar un trastorno respiratorio.

8. Un proceso para preparar una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende dispersar la fluticasona o el derivado farmacéuticamente aceptable de esta y la polivinilpirrolidona en HFA-134a.

9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8:

- (i) donde la polivinilpirrolidona es povidona K30; y/o

- (ii) que comprende propionato de fluticasona; y/o
- (iii) que comprende furoato de fluticasona.

10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, que comprende dispersar la fluticasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de esta en una composición que comprende HFA-134a y polivinilpirrolidona.

5 11. El uso de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno respiratorio.

12. El uso de acuerdo con la reivindicación 11, donde:

- (i) el trastorno respiratorio es asma, enfisema, síndrome de dificultad respiratoria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis crónica, fibrosis quística, un trastorno respiratorio relacionado con el SIDA o neumonía relacionada con el SIDA; y/o
- 10 (ii) el trastorno respiratorio es asma o EPOC.

13. Un cartucho de aerosol que comprende una composición farmacéutica en aerosol de una suspensión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7.