

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 568 497**

51 Int. Cl.:

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2008 E 08748930 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 2146704**

54 Título: **Uso de una composición que comprende formoterol y dipropionato de beclometasona para el tratamiento de una exacerbación de asma**

30 Prioridad:

19.04.2007 EP 07007930

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

29.04.2016

73 Titular/es:

**CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)
VIA PALERMO, 26/A
43100 PARMA, IT**

72 Inventor/es:

**CHIESI, PAOLO;
RONDELLI, IVANO;
ACERBI, DANIELA y
POLI, GIANLUIGI**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 568 497 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

Uso de una composición que comprende formoterol y dipropionato de beclometasona para el tratamiento de una exacerbación de asma

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al uso de una composición según la reivindicación 1 que comprende una combinación fija de

- a) formoterol, una sal o su solvato farmacéuticamente aceptable o un solvato de dicha sal; y
- b) dipropionato de beclometasona;

10 para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una exacerbación de asma, asma intermitente y/o episodios de asma crónica durante la terapia de mantenimiento del asma con la misma composición, para el alivio sintomático, en caso necesario.

Antecedentes de la invención

15 El asma es una enfermedad cada vez más frecuente y es la enfermedad más común de la infancia. Puede identificarse por sibilancias recurrentes y limitación intermitente del flujo aéreo. A pesar de los numerosos avances en su comprensión, el asma sigue siendo una enfermedad poco entendida y frecuentemente mal tratada. Previamente, se ha considerado la contracción de los músculos lisos de las vías respiratorias como la característica más importante del asma. Recientemente se ha producido un marcado cambio en la forma en la que se gestiona el asma, debido a que el asma se reconoce como una enfermedad inflamatoria crónica. La inflamación de las vías respiratorias sin controlar puede producir daño en la mucosa y cambios estructurales que causan estrechamiento irreversible de las vías respiratorias y fibrosis del tejido pulmonar. Por lo tanto, la terapia debe dirigirse a controlar los síntomas relacionados con la obstrucción de las vías respiratorias (por ejemplo, sibilancias, disnea) y, al mismo tiempo proporcionar bases para tratar la inflamación subyacente.

20 Los síntomas agudos del asma pueden mitigarse por los agonistas adrenoreceptor beta-2 de primera generación tales como salbutamol, fenoterol y terbutalina (agonistas beta-2 de acción corta) o de segunda generación, tal como formoterol y salmeterol (agonistas beta-2 de acción prolongada) que superan la desventaja de la corta duración de acción particularmente para pacientes con asma nocturna.

25 La terapia de mantenimiento se proporciona normalmente por glucocorticosteroides antiinflamatorios tales como dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, furoato de mometasona y ciclesonida. La estrategia terapéutica reciente se dirige a controlar los síntomas y a reducir la inflamación mediante combinaciones de un agonista beta-2 de acción prolongada y un glucocorticosteroide.

30 La inhalación se ha convertido en la principal vía de administración en el tratamiento del asma. Los sistemas típicos de administración para fármacos inhalables son: inhaladores dosificadores presurizados, inhaladores de polvo seco, o nebulizadores (ultrasónicos, neumáticos, de niebla fina, etc.).

35 En cualquier caso, es una práctica clínica habitual administrar inhaladores combinados dos veces al día, a veces una, en una dosis en relación con la gravedad del asma como terapia de mantenimiento y utilizar un agonista beta-2 de acción corta, tal como salbutamol o terbutalina, según las necesidades para aliviar cualquier síntoma episódico y situaciones agudas, como las exacerbaciones asmáticas.

Estas situaciones agudas pueden aumentar en frecuencia y gravedad con la pérdida de control de la enfermedad, lo que requiere una administración adicional de agonistas beta-2 de acción corta.

40 La terapia con medicamentos y dispositivos diferentes puede dar lugar a un cumplimiento deficiente del tratamiento por parte de los pacientes, con el consiguiente potencial de tratamiento insuficiente e impacto negativo en su calidad de vida.

En particular, la disponibilidad de un único inhalador para el tratamiento de mantenimiento y rescate puede dar lugar a un mejor cumplimiento por parte del paciente al tratamiento y control del asma.

45 En este sentido, el documento WO 99/64014 propone el uso de una combinación de budesonida-formoterol para la prevención o tratamiento de un estado agudo de asma. O' Bryne y col. (*Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 171, 129-136, 2005, confirman la eficacia clínica de la combinación de budesonida/formoterol tanto para el tratamiento de mantenimiento como mitigador del asma.

50 La presente invención propone una combinación alternativa que ofrece una eficacia potenciada y muestra un excelente perfil de seguridad.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona el uso de una composición apta para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de rescate de episodios agudos como complemento al tratamiento de mantenimiento del asma.

5 Más específicamente, la presente invención se refiere al uso de una composición que comprende una combinación fija de

- a) formoterol, una sal o su solvato farmacéuticamente aceptable o un solvato de dicha sal; y
- b) dipropionato de beclometasona; para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una exacerbación de asma, asma intermitente y/o episodios de asma crónica durante la terapia de mantenimiento del asma con la misma composición para el alivio sintomático, en caso necesario.

10 El uso de la presente composición, en caso necesario, se refiere al uso durante uno o más de los siguientes estados:

- i) una exacerbación de asma o un estado agudo de asma es un ataque asmático agudo cuando un paciente puede exponerse de forma irregular a un agente es decir, polen, infección vírica, aire frío, ejercicio, perfumes o cualquier otro agente desencadenante de un ataque de asma;
- 15 ii) asma intermitente, es decir, en caso de exacerbaciones ocasionales (menos de dos veces/semana), breves (horas a días), en el que las exacerbaciones nocturnas se producen como mínimo dos veces/mes;
- iii) episodios es decir, periodos cortos de ataques agudos de broncoespasmos en asma crónica.

Descripción detallada de la invención

20 Según la presente invención, una combinación fija de formoterol y dipropionato de beclometasona puede administrarse además al tratamiento de mantenimiento del asma crónica en una utilización periódica del tratamiento de una exacerbación o estado agudo de asma, asma intermitente y/o episodios de asma crónica.

Además una combinación fija de formoterol y dipropionato de beclometasona puede administrarse asimismo al tratamiento de mantenimiento del asma crónica en una utilización periódica para la prevención de una exacerbación o estado agudo de asma, asma intermitente y/o episodios de asma crónica.

25 De hecho, en la evaluación de la tolerabilidad aguda de dosis altas acumuladas de la combinación con formoterol y dipropionato de beclometasona en comparación con solo formoterol o con el placebo, se halló sorprendentemente que solo con formoterol se causó significativamente una mayor disminución en el nivel de potasio sérico que la combinación fija o placebo.

30 Por lo tanto, la combinación propuesta, incluso cuando se administra en dosis muy superiores a la dosis clínica recomendada, como en caso de un tratamiento de rescate de asma, y en particular en caso de exacerbaciones durante el tratamiento de mantenimiento del asma, es más segura que solo con formoterol como se muestra en el Ejemplo 4.

35 Durante la terapia de mantenimiento del asma con una administración regular de la presente composición, es decir, dos veces al día, en caso de exacerbaciones, los síntomas pueden contrarrestarse utilizando dosis adicionales de la misma composición, permitiendo así al componente adicional de glucocorticosteroides (dipropionato de beclometasona) suprimir lo antes posible la inflamación aumentada de las vías respiratorias y al agonista beta-2 de acción prolongada adicional (formoterol) reducir de forma inmediata la broncoconstricción, minimizando el riesgo de una dosificación demasiado frecuente de diferentes inhaladores.

40 Según la presente invención, la administración de la combinación con formoterol/dipropionato de beclometasona, en caso necesario, reduce la gravedad de las exacerbaciones y minimiza la dificultad de predecir *a priori* el mejor régimen de dosificación de glucocorticosteroides (baja dosis o elevada dosis) y de utilizar el agonista beta-2 de acción corta o acción prolongada en inhaladores separados.

La composición de la presente invención comprende una combinación fija de formoterol y dipropionato de beclometasona.

45 Formoterol, (\pm) N-[2-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-((2-(4-metoxifenil)-1-metiletil) amino) etil) fenil] formamida, particularmente en la forma de su sal fumarato, es un broncodilatador utilizado en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias. El formoterol puede existir en cuatro formas estereoquímicas. La presente invención incluye los estereoisómeros individuales, y en particular el enantiómero (R, R), así como mezclas de los mismos y preferentemente su mezcla racémica.

50 El formoterol puede presentarse en la composición como base libre o como una sal farmacéuticamente aceptable. La sal farmacéuticamente aceptable de formoterol incluye, por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos, tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y de ácidos orgánicos, tales como ácidos maleico, fumárico, tartárico, cítrico, benzoico, 4-metoxibenzoico, 2- o 4-hidroxibenzoico, 4-clorobenzoico, p-toluensulfónico, metanosulfónico, ascórbico, salicílico, acético, succínico, láctico, tricarbálico, hidroxinaftaleno-carboxílico,

glucónico, oleico.

El formoterol o sus sales pueden presentarse en la composición en una forma cristalina particular. La sal preferente de formoterol es fumarato de formoterol, en especial en forma de dihidrato.

5 El dipropionato de beclometasona, (1-beta, 16-beta)-9-cloro-11, 17, 21-trihidroxi-16-metil pregna-1,4-dieno-3,20-diona 17, 21-dipropionato, es un glucocorticosteroide antiinflamatorio muy conocido, utilizado para la inhalación como compuesto antiasmático.

10 La relación molar de formoterol o su sal farmacéuticamente aceptable con respecto a dipropionato de beclometasona en una combinación fija, calculada como formoterol a dipropionato de beclometasona, oscila generalmente de 1:1 a 1:500, preferentemente de 1:1 a 1:100, más preferentemente de 1:1 a 1:60, aún más preferentemente de 1:3 a 1:30, más preferentemente de 1:12 a 1:26 y la relación más preferente es 1:12,8 o 1:25,6.

Una dosis diaria máxima recomendada de formoterol en combinación con dipropionato de beclometasona para adultos es de 24 microgramos.

Una dosis diaria máxima recomendada de dipropionato de beclometasona en combinación con formoterol para adultos es de 400 microgramos.

15 Estas dosis se recomiendan para evitar la exposición del paciente a altos niveles de los compuestos activos. Sin embargo, en la presente invención se ha descubierto que es posible para el paciente administrar esta mezcla tantas veces como sea necesario durante un breve periodo de tiempo.

20 En particular, la dosis diaria de formoterol para adultos, incluyendo la terapia de mantenimiento, puede ser tan alta como 168 microgramos, preferentemente 100 microgramos, y más preferentemente 84 microgramos y aún más preferentemente 72 microgramos.

La dosis diaria de dipropionato de beclometasona para adultos, incluyendo la terapia de mantenimiento, puede ser tan alta como 5.600, preferentemente 2.800 microgramos, más preferentemente 2.400 microgramos, incluso más preferentemente 1.400 y más preferentemente 1.200 microgramos.

25 El régimen de dosis dependerá de la gravedad de la enfermedad si el asma es leve, moderada o grave y de la edad, sexo, peso del paciente, etc.

La combinación puede administrarse por inhalación oral o intranasal. La combinación se administra preferentemente mediante un inhalador de polvo seco, un inhalador dosificador presurizado, o un nebulizador.

30 Cuando la combinación de la invención se formula en forma de una composición en polvo seco se administra mediante un inhalador de polvo seco, por ejemplo un inhalador de dosis única o múltiple, los dos principios activos se encuentran en forma de partículas micronizadas, preferentemente con un tamaño de partículas inferior a 10 micrómetros.

35 La composición puede comprender uno o más diluyentes o vehículos adecuados tales como lactosa, dextrano, manitol o glucosa. Se utiliza preferentemente lactosa, más preferentemente alfa-lactosa monohidrato. Tanto los principios activos de la combinación de la invención como el diluyente/vehículo pueden encontrarse en forma micronizada. Su mezcla puede someterse opcionalmente a aglomeración y/o esferonización.

De otra manera puede añadirse un diluyente/vehículo grueso a la composición que comprende los principios activos de la combinación y opcionalmente un diluyente/vehículo en forma de partículas micronizadas, para formar una mezcla ordenada. Dicha mezcla ordenada puede contener opcionalmente un aditivo que favorece la liberación de los principios activos.

40 Los aditivos adecuados son sustancias con propiedades antiadherentes, deslizantes o lubricantes. El estearato de magnesio resulta un aditivo particularmente preferente.

45 Cuando la combinación de la invención se formula en forma de un inhalador dosificador presurizado, los principios activos se disuelven completamente de manera preferente en una mezcla propulsora líquida. Los propulsores que pueden emplearse incluyen clorofluorocarbonos (CFCs), hidrocarburos o hidrofluorocarbonos (HFAs). Especialmente resultan propulsores preferentes HFA 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano), HFA 227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano) o sus mezclas. Las mezclas propulsoras con los principios activos se utilizan opcionalmente en combinación con uno o varios propulsores y/o uno o más aditivos, tales como codisolventes, por ejemplo etanol, tensioactivos y/o uno o más agentes lubricantes, antioxidantes, estabilizadores y o conservantes, tales como un ácido mineral acuoso y preferentemente ácido clorhídrico 1 M.

50 Cuando la combinación de la invención se formula en forma de un inhalador dosificador presurizado, particularmente preferentes son formulaciones en solución en las que los dos principios activos de la composición se disuelven en la mezcla propulsora. Más preferentemente, la mezcla propulsora comprende y/o consiste en hidrofluorocarbonos, tales como HFA 134a, HFA 227 o sus mezclas, un codisolvente, tal como etanol y un ácido mineral acuoso, tal como

ácido clorhídrico 1 M, como agente estabilizador.

Resultan particularmente preferentes formulaciones en solución con HFA (como una de los siguientes Ejemplos 1, 2 y 4) que tras la activación del inhalador dosificador presurizado, durante la evaporación de la mezcla propulsora, presenta un tamaño medio de partículas de los dos principios activos igual o inferior a 1,1 micrómetros. Estas formulaciones también se refieren en el presente caso como formulaciones extrafinas. Las formulaciones extrafinas garantizan una codeposición en las áreas pulmonares de las partículas de los dos principios activos. Esta codeposición produce efectos terapéuticos broncodilatadores potenciados y un medicamento más seguro.

En realidad, debido a su distribución de partículas optimizada y al aumento de la deposición en las vías respiratorias periféricas, la combinación de la formulación en solución de la presente invención permite una reducción en la dosis de glucocorticosteroides y la consiguiente reducción de su exposición sistémica con respecto a las formulaciones comercializadas para inhalador de polvo seco con budesonida-formoterol descritas en el documento WO 99/64014 (Ejemplos 3-4). De hecho, según las directrices internacionales de IGA (Iniciativa Global para el Asma), informe del seminario actualizado en 2003, las dosis diarias de 400 microgramos de dipropionato de beclometasona HFA (formulación en solución presurizada extrafina) y 800 microgramos de formulación para inhalador de polvo seco con budesonida son equivalentes.

Por lo tanto, la disponibilidad de una formulación en solución extrafina HFA de la combinación de la presente invención puede mejorar aún más la relación riesgo/beneficio sobre la formulación de la técnica anterior en caso de múltiples administraciones de la combinación tal como en el tratamiento de rescate del asma, y en particular en caso de exacerbaciones durante el tratamiento de mantenimiento del asma.

Otras características de la invención resultarán evidentes durante las siguientes descripciones de las realizaciones a modo de ejemplo.

En los siguientes ejemplos la micronización se lleva a cabo de manera convencional de modo tal que el intervalo de tamaño de partículas para cada componente es adecuado para la administración por inhalación.

Ejemplo 1

Una formulación en solución para el inhalador dosificador presurizado de la combinación con fumarato de formoterol + dipropionato de beclometasona contenía 6 microgramos/dosis de fumarato de formoterol dihidratado (0,010 % p/p en base al peso total de la formulación), 100 microgramos/dosis de dipropionato de beclometasona (0,172 % p/p), 12 % p/p de etanol como codisolvente, 0,024 % p/p de ácido clorhídrico (1 M) como agente estabilizador y HFA 134a al 100 % como propulsor. La formulación se envasa en botes de aluminio provistos de válvulas de 50 microlitros.

Ejemplo 2

Una formulación en solución para el inhalador dosificador presurizado de la combinación con fumarato de formoterol + dipropionato de beclometasona contenía 6 microgramos/dosis de fumarato de formoterol dihidratado (0,008 % p/p en base al peso total de la formulación), 200 microgramos/dosis de dipropionato de beclometasona (0,271 % p/p), 12 % p/p de etanol como codisolvente, 0,019 % p/p de ácido clorhídrico (1 M) como agente estabilizador y HFA 134a al 100 % como propulsor. La formulación se envasa en botes de aluminio provistos de válvulas de 63 microlitros.

Ejemplo 3

Una formulación para el inhalador de polvo seco de la combinación con fumarato de formoterol + dipropionato de beclometasona que contenía 6 microgramos/dosis de fumarato de formoterol dihidratado micronizado (0,06 % p/p en base al peso total de la formulación), 100 microgramos/dosis de dipropionato de beclometasona micronizado (1 % p/p), 989 microgramos/dosis de una mezcla de precombinación (9,89 % p/p) constituida de lactosa micronizada y estearato de magnesio 98:2 p/p), 8.904 microgramos/dosis de alfa-lactosa monohidrato gruesa con un tamaño de partículas comprendido entre 212 y 355 micrómetros (89,04 % p/p).

Ejemplo 4

Se realizó un estudio para evaluar la tolerabilidad de dosis altas acumuladas de la combinación fija de formoterol/dipropionato de beclometasona o formoterol en comparación con el placebo cuando se administra a pacientes asmáticos durante el tratamiento regular con la combinación a la dosis máxima diaria recomendada (6 microgramos de formoterol/100 microgramos de dipropionato de beclometasona, 2 inhalaciones dos veces al día.: correspondiente a una dosis total diaria de 24 microgramos de formoterol y de 400 microgramos de dipropionato de beclometasona.

El estudio era un estudio de comparación clínico doble ciego de diez inhalaciones de la formulación en solución para el inhalador dosificador presurizado de la combinación del Ejemplo 1 (6 microgramos de formoterol + 100 microgramos de dipropionato de beclometasona) o formoterol (6 microgramos) o placebo durante el tratamiento de mantenimiento del asma con 2 inhalaciones dos veces al día de la combinación con formoterol/dipropionato de beclometasona del Ejemplo 1.

5 Las dosis acumuladas (10 inhalaciones) se administraron durante 3 días separados además de la dosis matinal de mantenimiento (2 inhalaciones). El criterio principal de valoración era el potasio sérico evaluado durante un periodo de 12 horas tras las dosis acumuladas. Además de los efectos del tratamiento en el ECG (electrocardiograma), QTc (intervalo QT corregido del ciclo eléctrico del corazón), la presión arterial y la frecuencia cardíaca se evaluaron en intervalos regulares durante un periodo de 12 horas tras la dosificación. El lactato y la glucosa en plasma se determinaron durante 3 horas tras la dosificación.

Solo formoterol provocó una disminución significativamente mayor en el nivel de potasio sérico que la combinación fija o placebo. Aunque no se observaron diferencias significativas en los parámetros de potasio sérico, se observaron entre la combinación fija y placebo.

10 QTc, lactato en plasma y los otros valores de las constantes vitales observados con la combinación no eran estadísticamente diferentes de aquellos con solo formoterol.

15 En conclusión, la administración de altas dosis acumuladas de la combinación con formoterol/dipropionato de beclometasona en pacientes asmáticos durante el tratamiento de mantenimiento con la misma combinación no reduce significativamente sus niveles de potasio sérico de manera diferente a solo formoterol. Por lo tanto, la combinación incluso cuando se administra en dosis muy superiores a la dosis clínica recomendada, como en el caso del tratamiento de rescate del asma, y en particular en el caso de exacerbaciones durante el tratamiento de mantenimiento del asma, es más segura que formoterol en pacientes asmáticos.

REIVINDICACIONES

1. Uso de una composición que comprende una combinación fija de
 - a) formoterol, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato de dicha sal; y
 - b) dipropionato de beclometasona;
- 5 para la fabricación de un medicamento administrado por inhalación por medio de un inhalador de polvo seco, formulada en forma de una composición en polvo seco que comprende uno o más diluyentes o vehículos adecuados, o mediante un inhalador dosificador presurizado, en el que ambos principios activos (a) y (b) se disuelven completamente en una mezcla propulsora líquida, para su uso en el tratamiento de rescate de episodios agudos de ataques asmáticos, en caso necesario, como complemento al tratamiento de mantenimiento del asma con el mismo medicamento.
- 10 2. Uso según la reivindicación 1, en el que la relación molar de (a) con respecto (b), calculada como formoterol a dipropionato de beclometasona oscila entre 1:1 a 1:500.
3. Uso según la reivindicación 2, en el que la relación molar de (a) con respecto (b), calculada como formoterol a dipropionato de beclometasona, oscila entre 1:1 a 1:100.
- 15 4. Uso según la reivindicación 3, en el que la relación molar de (a) con respecto (b), calculada como formoterol a dipropionato de beclometasona, oscila entre 1:3 a 1:30.
5. Uso según la reivindicación 4, en el que la relación molar de (a) con respecto (b), calculada como formoterol a dipropionato de beclometasona es de 1:12,8.
- 20 6. Uso según la reivindicación 4, en el que la relación molar de (a) con respecto (b), calculada como formoterol a dipropionato de beclometasona es de 1:25,6.
7. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el principio activo (a) es fumarato de formoterol dihidratado.
8. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el principio activo (a) es el enantiómero R,R de formoterol o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato de dicha sal.
- 25 9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el medicamento comprende una dosis diaria de formoterol para adultos, incluyendo la terapia de mantenimiento, tan alta como 72 microgramos.
10. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el medicamento comprende una dosis diaria de dipropionato de beclometasona para adultos, incluyendo la terapia de mantenimiento, tan alta como 1.200 microgramos.
- 30 11. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el medicamento se formula en forma de una composición en polvo seco, uno o más diluyentes o vehículos adecuados se seleccionan entre lactosa, dextrano, manitol y glucosa.
12. Uso según la reivindicación 11, en el que los dos principios activos (a) y (b) de la combinación y el diluyente/vehículo se encuentran en forma micronizada.
- 35 13. Uso según la reivindicación 12, en el que puede añadirse un diluyente/vehículo grueso a la composición para obtener una mezcla ordenada.
14. Uso según la reivindicación 13, en la que dicha mezcla ordenada puede contener un aditivo para favorecer la liberación de los principios activos seleccionados entre sustancias con propiedades antiadherentes, deslizantes o lubricantes.
- 40 15. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el medicamento se formula en forma de un inhalador dosificador presurizado, la mezcla propulsora líquida comprende HFA 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano), HFA 227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano) o sus mezclas, en combinación con uno o más agentes codisolventes, tensioactivos, lubricantes, antioxidantes, estabilizadores y/o conservantes.
- 45 16. Uso según la reivindicación 15, en el que la mezcla propulsora líquida comprende HFA 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano), etanol como codisolvente y un ácido mineral acuoso como agente estabilizador.
17. Uso según la reivindicación 16, en el que el ácido mineral acuoso es ácido clorhídrico 1 M.
18. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 17, que tras la activación del inhalador dosificador presurizado, durante la evaporación de la mezcla propulsora, presenta un tamaño medio de partículas de los dos principios activos igual o inferior a 1,1 micrómetros.