

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 973**

51 Int. Cl.:

A61K 9/72 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)
A61P 11/08 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2002 E 02719098 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2016 EP 1385494**

54 Título: **Composiciones que contienen formoterol y un esteroide para administración a los pulmones**

30 Prioridad:

17.04.2001 US 284607 P
22.06.2001 US 887496

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

03.06.2016

73 Titular/es:

MYLAN SPECIALTY L.P. (100.0%)
2751 Napa Valley Corporate Drive
Napa, CA 94558, US

72 Inventor/es:

BANERJEE, PARTHA S. y
CHAUDRY, IMITIAZ A.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

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

ES 2 572 973 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 que contienen formoterol y un esteroide para administración a los pulmones

5 **Campo de la invención**

Se proporcionan composiciones relacionadas con el tratamiento, la prevención o el mejoramiento de uno o más síntomas de trastornos broncoconstrictores. En particular, las presentes composiciones incluyen formoterol y/o un derivado del mismo y un esteroide y/o un derivado del mismo. Las composiciones son soluciones para inhalación de una sola dosis o de múltiples dosis estériles y libres de propulsores, destinadas a administración mediante nebulización.

Antecedentes de la invención

15 Los trastornos broncoconstrictores afectan a millones de personas en todo el mundo. Dichos trastornos incluyen asma (incluyendo el asma bronquial, el asma alérgico y el asma intrínseco, *v.g.*, asma tardío e hiperrespuesta de las vías aéreas), bronquitis crónica y otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas. Se han desarrollado compuestos que tienen actividad agonista de los β_2 -adrenorreceptores para tratar estas afecciones. Dichos compuestos incluyen, aunque sin limitación, Albuterol (α^1 -(((1,1-dimetiletil)amino)metil)-4-hidroxi-1,3-bencenodimetanol); Bambuterol (éster de ácido dimetilcarbámico y 5-(2-((1,1-dimetiletil)amino)-1-hidroxietil)-1,3-fenileno); Bitolterol (éster de ácido 4-metilbenzoico y 4-(2-((1,1-dimetiletil)amino)-1-hidroxietil)-1,2-fenileno); Broxaterol (3-bromo- α -(((1,1-dimetiletil)amino)metil)-5-isoxazolmetanol); Isoproterenol (4-(1-hidroxi-2-((1,1-dimetiletil)amino)etil)-1,2-bencenodiol); Trimetoquinol (1,2,3,4-tetrahidro-1-((3,4,5-trimetoxifenil)metil)-6,7-isoquinolinodiol); 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-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-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-piridinometanol); Procaterol (((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-purino-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-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)carboestirilo).

40 Estos compuestos son típicamente formulados para terapia inhalatoria. Se prefieren las formulaciones acuosas o líquidas a las formulaciones de sólidos. Las formulaciones en polvo son más difíciles de administrar, en particular a los jóvenes y los ancianos, que son con la mayor frecuencia los pacientes que presentan necesidad de dicha terapia. Los compuestos tales como el formoterol, que tiene muchas propiedades deseables, no son adecuadamente estables en soluciones acuosas para su formulación como líquidos. Por ello, se necesitan formulaciones de compuestos, tales como el formoterol, en una forma que pueda ser convenientemente administrada.

Otros agentes terapéuticos profilácticos para uso en el tratamiento de trastornos broncoconstrictores incluyen agentes antiinflamatorios esteroideos, tales como el dipropionato de beclometasona (BDP), el monopropionato de beclometasona (BMP), la flunisolida, la triamcetonolona acetónido, la dexametasona, el tipredano, el ciclesonid, la mometasona, el furoato de mometasona (Asmanex[®] Twisthaler[™], Shering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ), el RPR 106541, la fluticasona, el propionato de fluticasona y la budesónida. Estos agentes pueden ser formulados para terapia inhalatoria.

55 El tratamiento efectivo del asma y de otros trastornos broncoconstrictores requiere con frecuencia una terapia de combinación. Es ventajoso administrar combinaciones de broncodilatadores y otros agentes, tales como agentes antiesteroideos. Dado que algunos de los compuestos agonistas de los β_2 -adrenorreceptores no están disponibles como formulaciones acuosas o líquidas, no se dispone de combinaciones de los mismos con otros agentes como formulaciones acuosas o líquidas. Como se prefieren las formulaciones acuosas o líquidas, se necesita desarrollar formulaciones líquidas. Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar formulaciones líquidas estables de compuestos agonistas de los β_2 -adrenorreceptores. Es otro objeto de la presente invención mejorar la estabilidad de las formulaciones líquidas existentes.

Resumen de la invención

En un primer aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica, donde:

5 la composición contiene:

- (i) formoterol, o una sal o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; y
 - (ii) un agente antiinflamatorio esteroideo, o una sal o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable;
- en un fluido farmacológicamente adecuado, que comprende agua

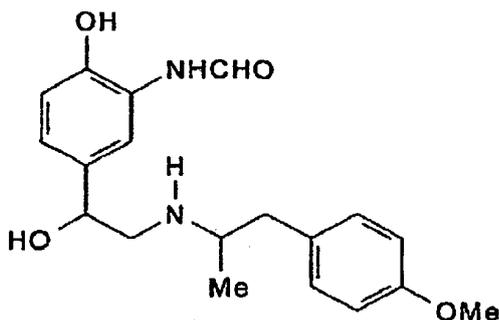
10 y está libre de propulsores;
la composición formulada tiene una vida de anaquel estimada superior o igual a 1 año de tiempo de almacenamiento cuando se guarda a 5°C, por lo cual queda más de un 90% de la cantidad inicial de formoterol en la composición en ese momento; la concentración de la base libre de formoterol es de 5 µg/ml a 50 µg/ml, por lo que se fórmula la composición para administración directa a un humano que lo necesite.

Como fluidos farmacológicamente adecuados, se incluyen, aunque sin limitación, fluidos polares, incluyendo fluidos próticos. En determinadas realizaciones de la presente invención, las composiciones son soluciones acuosas.

20 Estas composiciones son particularmente útiles para administración por nebulización.

Las composiciones aquí presentadas son formuladas de manera que permanezcan estables a lo largo de un período relativamente largo de tiempo. Por ejemplo, las composiciones aquí presentadas son almacenadas a entre -15°C y 25°C, o a entre 2°C y 8°C. En una realización las composiciones son almacenadas a 5°C.

25 El formoterol tiene la fórmula:



30 El formoterol para uso en las composiciones aquí presentadas incluye 2-hidroxi-5-(((1RS)-1-hidroxi-2-(((1RS)-2-(p-metoxifenil)-1-metiletil)amino)etil)formanilida o un estereoisómero de la misma, y también incluye los enantiómeros simples 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.

35 Como agentes antiinflamatorios esteroideos, se incluyen dipropionato de beclometasona (BDP), monopropionato de beclometasona (BMP), flunisolida, triamcinolona acetónido, dexametasona, tipredano, ciclesonid, rofleponida, mometasona, furoato de mometasona (Asmanex® Twisthaler™, Shering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ), RPR 106541, fluticasona o propionato de fluticasona y budesónida, o sus derivados. En una realización, el antiinflamatorio esteroideo es fluticasona, propionato de fluticasona, budesónida o un derivado de los mismos.

40 En ciertas realizaciones, las composiciones son administradas por nebulización. Se prefiere la administración de un aerosol nebulizado al uso de polvos secos para inhalación en determinadas poblaciones de sujetos, incluyendo los grupos pediátricos y geriátricos.

45 En una realización, las composiciones aquí provistas contienen una sal farmacéuticamente aceptable de formoterol. Como sales farmacéuticamente aceptables, se incluyen, aunque sin limitación, sales de ácidos minerales, tales como, aunque sin limitación, clorhidratos y sulfatos, y sales de ácidos orgánicos, tales como, aunque sin limitación, acetatos, lactatos, malatos, tartratos, citratos, ascorbatos, succinatos, butiratos, valeratos y fumaratos. En una realización, las composiciones aquí provistas contienen fumarato de formoterol o fumarato de formoterol dihidrato. En otra realización, las composiciones aquí provistas contienen tartrato de formoterol.

50 En otra realización, las composiciones aquí provistas contienen además budesónida o propionato de fluticasona. Se desvelan composiciones que contienen formoterol, budesónida y un propulsor a base de fluoroalcano en la Patente

Estadounidense N° 6.004.537. Se desvelan composiciones que contienen formoterol y budesónida para inhalación de polvo seco o inhalación de dosis calibrada en las Patentes Estadounidenses N° 5.674.860 y N° 5.972.919. Estas referencias no desvelan las composiciones aquí presentadas, que están formuladas en un fluido farmacológicamente adecuado, como se define en el presente documento, el cual contiene agua, y que son estables durante un almacenamiento a largo plazo.

También se presentan aquí combinaciones que contienen las composiciones aquí provistas. Las composiciones pueden ser formuladas por separado o ser mezcladas en una única composición. Las composiciones contenidas en las combinaciones pueden ser administradas secuencial o intermitentemente. Las composiciones contenidas en las combinaciones pueden ser mezcladas antes de su uso o pueden ser formuladas como una única composición. Las combinaciones pueden incluir además un nebulizador. Las combinaciones pueden ser envasadas como kits, que eventualmente contienen otros componentes, incluyendo instrucciones para uso del nebulizador y/o instrucciones para mezclar las composiciones si se presentan por separado.

Se contempla cualquier nebulizador para uso en los kits aquí presentados. En particular, los nebulizadores para uso en la presente invención nebulizan formulaciones líquidas, incluyendo las composiciones aquí provistas, que no contienen propulsor. El nebulizador puede producir la niebla nebulizada por cualquier método conocido para los expertos en la técnica, incluyendo, aunque sin limitación, aire comprimido, ondas ultrasónicas o vibración. El nebulizador puede además tener un deflector interno. El deflector interno, junto con la carcasa del nebulizador, elimina selectivamente las gotitas de gran tamaño de la niebla por impactación y permite a las gotitas regresar al reservorio. Las finas gotitas de aerosol así producidas son arrastradas hacia el pulmón por el aire/oxígeno que se inhala.

Se presenta el uso de las composiciones aquí provistas para la formulación de un medicamento para el tratamiento, la prevención o el mejoramiento de uno o más síntomas de trastornos broncoconstrictores, incluyendo, aunque sin limitación, el asma, incluyendo, aunque sin limitación, el asma bronquial, el asma alérgico y el asma intrínseco, v.g., el asma tardío y la hiperrespuesta de las vías aéreas, la bronquitis crónica y otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas. También se presentan composiciones para uso en el tratamiento, la prevención o el mejoramiento de uno o más síntomas de trastornos broncoconstrictores.

También se presentan artículos de fabricación, que contienen material de envasado, una composición aquí provista útil para el tratamiento, la prevención o el mejoramiento de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos asociados a broncoconstricción no deseada y/o no controlada, y una etiqueta que indica que la composición es utilizada para el tratamiento, la prevención o el mejoramiento de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos asociados a broncoconstricción no deseada y/o no controlada.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Definiciones

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos aquí utilizados tienen el mismo significado que el que comúnmente entiende alguien con conocimientos ordinarios en la técnica a la que esta invención pertenece. En caso de que exista una pluralidad de definiciones para un término en el presente documento, prevalecen los de esta sección a menos que se indique algo diferente.

Tal como se usa aquí, formoterol se refiere a 2-hidroxi-5-((1RS)-1-hidroxi-2-(((1RS)-2-(p-metoxifenil)-1-metiletil)amino)etil)formanilida o un estereoisómero de la misma. El término formoterol también se refiere a los enantiómeros simples 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.

Tal como se usa aquí, fumarato de formoterol se refiere a una sal de formoterol que tiene la fórmula (formoterol): $\frac{1}{2}$ fumarato. El fumarato de formoterol dihidrato se refiere al dihidrato del fumarato de formoterol.

Tal como se usa aquí, base libre de formoterol se refiere a la forma anhidra neutra del formoterol. Así, una indicación de que una composición contiene, v.g., 59 μ g/ml de base libre de formoterol significa que la composición contiene 59 μ g/ml de formoterol anhidro neutro. Dichas composiciones pueden ser preparadas usando un derivado de formoterol.

Tal como se usa aquí, budesónida se refiere a (RS)-11 β ,16 α ,17,21-tetrahidroxipregna-1,4-dieno-3,20-diona 16,17-acetal cíclico con butiraldehído. El término budesónida se refiere al isómero (R), al isómero (S) y a mezclas de los mismos.

Tal como se usa aquí, fluticasona se refiere a ácido (6 α ,9 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-hidroxiandrosta-1,4-dieno-17-carbotioico, éster S-fluorometílico. Propionato de fluticasona se refiere a ácido (6 α ,9 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-(1-oxopropoxi)androsta-1,4-dieno-17-carbotioico, éster S-fluorometílico.

5 Tal como se usa aquí, un aerosol es materia líquida o particulada dispersa en aire. Los aerosoles incluyen dispersiones de líquidos, incluyendo soluciones acuosas y de otro tipo, y sólidos, incluyendo polvos, en aire.

10 Tal como se usa aquí, una solución nebulizada se refiere a una solución que se dispersa en aire para formar un aerosol. Por lo tanto, una solución nebulizada es una forma particular de aerosol.

15 Tal como se usa aquí, un nebulizador es un instrumento capaz de generar gotitas de líquido muy finas para inhalación hacia el pulmón. Dentro de este instrumento, el líquido o solución de nebulización se atomiza en una niebla de gotitas con una amplia distribución de tamaños por métodos conocidos para los expertos en la técnica, incluyendo, aunque sin limitación, aire comprimido, ondas ultrasónicas o un orificio vibrante. Los nebulizadores pueden además contener, *v.g.*, un deflector que, junto con la carcasa del instrumento, elimina selectivamente las gotitas de gran tamaño de la niebla por impactación. De este modo, la niebla inhalada hacia el pulmón contiene finas gotitas de aerosol.

20 Tal como se usa aquí, un fluido farmacológicamente adecuado es un solvente adecuado para uso farmacéutico que no es un gas propulsor licuado. Como ejemplos de fluidos farmacológicamente adecuados, se incluyen fluidos polares, incluyendo fluidos próticos, tales como el agua.

25 Tal como se usa aquí, una combinación se refiere a cualquier asociación entre dos o entre más artículos.

Tal como se usa aquí, fluido se refiere a cualquier composición que pueda fluir. Los fluidos abarcan, por lo tanto, composiciones que están en forma de semisólidos, de pastas, de soluciones, de mezclas acuosas, de geles, de lociones o de cremas y otras composiciones de este tipo.

30 Tal como se usa aquí, una mezcla es una incorporación mutua de dos o más sustancias, sin unión química, conservándose las características físicas de cada uno de los componentes.

35 Tal como se usa aquí, la estabilidad de una composición aquí provista se refiere al período de tiempo a una temperatura dada durante el cual está presente más de un 80%, 85%, 90% o 95% de la cantidad inicial de principio activo, *v.g.*, formoterol, en la composición. Así, por ejemplo, una composición que es estable durante 30 días a 25°C tendría más de un 80%, 85%, 90% o 95% de la cantidad inicial de principio activo presente en la composición a los 30 días tras almacenamiento a 25°C.

40 Tal como se usa aquí, como derivados farmacéuticamente aceptables de un compuesto, se incluyen sales, ésteres, éteres de enol, ésteres de enol, ácidos, bases, solvatos, hidratos o sus profármacos. Dichos derivados pueden ser fácilmente preparados por los expertos en esta técnica usando métodos conocidos para dicha derivatización. Los compuestos producidos pueden ser administrados a animales o humanos sin efectos tóxicos substanciales y o bien son farmacéuticamente activos, o bien son profármacos. Como sales farmacéuticamente aceptables, se incluyen, aunque sin limitación, sales de aminas, tales como, aunque sin limitación 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 y tris(hidroximetil)aminometano; sales de metales alcalinos, tales como, aunque sin limitación litio, potasio y sodio; sales de metales alcalinotérreos, tales como, aunque sin limitación, bario, calcio y magnesio; sales de metales de transición, tales como, aunque sin limitación, zinc; y otras sales metálicas, tales como, aunque sin limitación, hidrógeno fosfato de sodio y fosfato disódico; y también se incluyen, aunque sin limitación, sales de ácidos minerales, tales como, aunque sin limitación, clorhidratos y sulfatos, y sales de ácidos orgánicos, tales como, aunque sin limitación, acetatos, lactatos, malatos, tartratos, citratos, ascorbatos, succinatos, butiratos, valeratos y fumaratos. Como ésteres farmacéuticamente aceptables, se incluyen, aunque sin limitación, ésteres de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo y heterocidilo de grupos ácidos, 45 incluyendo, aunque sin limitación, ácidos carboxílicos, ácidos fosfóricos, ácidos fosfínicos, ácidos sulfónicos, ácidos sulfínicos y ácidos borónicos. Como éteres de enol farmacéuticamente aceptables, se incluyen, aunque sin limitación, derivados de fórmula C=C(OR), donde R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo o heterocidilo. Como ésteres de enol farmacéuticamente aceptables, se incluyen, aunque sin limitación, derivados de fórmula C=C(OC(OR)), donde R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo o heterocidilo. Los solvatos e hidratos 60 farmacéuticamente aceptables son complejos de un compuesto con una o más moléculas de solvente o de agua, preferiblemente de 1 a aproximadamente 100, más preferiblemente de 1 a aproximadamente 10, más

preferiblemente de una a aproximadamente 2, 3 ó 4, moléculas de solvente o de agua. Se usan sales e hidratos de formoterol en ciertas realizaciones en la presente invención.

5 Tal como se usa aquí, tratamiento significa cualquier modo en el que se mejoran o de alguna otra forma se alteran beneficiosamente uno o más de los síntomas de una afección, un trastorno o una enfermedad. Tratamiento también incluye cualquier uso farmacéutico de las presentes composiciones, tal como el uso para el tratamiento del cáncer.

10 Tal como se usa aquí, mejoramiento de los síntomas de un trastorno particular mediante administración de una composición farmacéutica particular se refiere a cualquier reducción, ya sea permanente o temporal, duradera o transitoria, que pueda ser atribuida o asociada a la administración de la composición.

15 Tal como se usa aquí, un profármaco es un compuesto que, tras ser administrado *in vivo*, se metaboliza o convierte de algún otro modo en la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto. Para producir un profármaco, se modifica el compuesto farmacéuticamente activo de tal forma que se regenere el compuesto activo por procesos metabólicos. El profármaco puede ser diseñado para alterar la estabilidad metabólica o las características de transporte de un fármaco, para enmascarar los efectos colaterales o la toxicidad, para mejorar el sabor de un fármaco o para alterar otras características o propiedades de un fármaco. En virtud del conocimiento de los procesos farmacodinámicos y del metabolismo de fármacos *in vivo*, los expertos en esta técnica, una vez conocido un compuesto farmacéuticamente activo, pueden diseñar profármacos del compuesto (véase, v.g., Nogrady (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, páginas 388-392).

25 Hay que entender que los compuestos para uso en las composiciones y los métodos aquí presentados pueden contener centros quirales. Dichos centros quirales pueden ser de configuración (R) o (S), o pueden ser una mezcla de las mismas. Por lo tanto, los compuestos para uso en las composiciones aquí presentadas pueden ser enantioméricamente puros o ser mezclas estereoisoméricas o diastereoméricas. Hay que entender que los centros quirales de los compuestos aquí presentados pueden sufrir epimerización *in vivo*. Por lo tanto, un experto en la técnica reconocerá que la administración de un compuesto en su forma (R) es equivalente, para compuestos que sufren epimerización *in vivo*, a la administración del compuesto en su forma (S).

30 Tal como se usa aquí, broncoconstricción se refiere a una reducción del calibre de un bronquio o de los bronquios.

Tal como se usa aquí, broncoconstricción no deseada y/o no controlada se refiere a una broncoconstricción que da como resultado un síntoma o afección patológica o que se produce como resultado de ella. Como afecciones patológicas, se incluyen, aunque sin limitación, el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Como síntomas patológicos, se incluyen, aunque sin limitación, el asma y la EPOC.

40 Tal como se usa aquí, la afirmación de que una composición es estable durante el "almacenamiento a largo plazo" significa que la composición es adecuada para administración a un sujeto que lo necesite cuando tiene una vida de anaquel estimada mayor de 1, 2 ó 3 meses de tiempo de utilización a 25°C y mayor de o igual a 1, 2 ó 3 años de tiempo de almacenamiento a 5°C. En ciertas realizaciones de la presente invención, empleando la cinética de Arrhenius, permanece >80% o >85% o > 90% o > 95% de agente broncodilatador estimado después de dicho almacenamiento.

45 A. Formoterol, Budesónida y Propionato de Fluticasona

1. Formoterol

50 El formoterol (2-hidroxi-5-((1RS)-1-hidroxi-2-(((1RS)-2-(p-metoxifenil)-1-metiletil)amino)etil)formanilida) deriva de la adrenalina y, como se ha indicado anteriormente, es utilizado como estimulador β_2 en la terapia inhalatoria de enfermedades respiratorias, en particular para el tratamiento del asma bronquial. Se ha dicho que, en pacientes con enfermedades respiratorias obstructivas reversibles, el formoterol tiene un efecto broncodilatador. Este efecto tiene una aparición relativamente rápida (aproximadamente 1-3 minutos) y una duración relativamente prolongada (mayor de 12 horas). El formoterol inhibe la liberación de leucotrienos y otras sustancias mensajeras implicadas en la inflamación, tales como histaminas. Además, el formoterol puede provocar una actividad hiperglicémica.

55 Hasta la fecha, se ha formulado el formoterol como un polvo seco y se le ha administrado mediante dispositivos tales como el Turbuhaler[®] y el Aerolizer[®]. Véanse, v.g., 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.

El formoterol está también disponible como tableta y jarabe seco en ciertas áreas mundiales (v.g., Atock[®], comercializado por Yamanouchi Pharmaceutical Co. Ltd., Japón). También se dispone de formulaciones de formoterol en otras áreas (v.g., Europa y EE.UU.) para inhaladores de dosis calibrada basados en propulsores e inhaladores de polvo seco (v.g., Turbuhaler[®], Aerolizer[®] y Foradil Aerolizer[®]). Ninguna de estas formulaciones está basada en agua. No se dispone de soluciones de formoterol para inhalación de base acuosa, estables y estériles para nebulización, y tampoco se han descrito.

Se han desvelado composiciones que contienen formoterol en combinación con otros principios activos. Véanse, v.g., 5.668.110, 5.683.983, 5.677.280 y 5.654.276 (formoterol e inhibidores de 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 de los receptores de taquikina); y Publicaciones de Solicitud de Patente Internacional N° WO 99/00134 (formoterol y rofleponida) y N° WO 99/36095 (formoterol y un agonista de los receptores de dopamina D₂).

Se han desvelado otras composiciones que contienen formoterol en las Patentes Estadounidenses N° 5.677.809, N° 6.126.919, N° 5.733.526, N° 6.071.971, N° 6.068.833, N° 5.795.564, N° 6.040.344, N° 6.041.777, N° 5.874.481, N° 5.965.622 y N° 6.161.536.

La Patente Estadounidense N° 6.150.418 desvela un "concentrado de principio activo líquido" que contiene formoterol en forma de su base libre o en forma de una de sus sales o productos de adición (aductos) farmacológicamente aceptables como principio activo. Se dice que este "concentrado de principio activo líquido" es una solución o suspensión concentrada (es decir, más de 10 mg/ml, preferiblemente de 75 a 500 mg/ml) que es estable durante un periodo de varios meses, posiblemente hasta varios años, sin deterioro alguno en la calidad farmacéutica. Esta patente muestra que es la gran concentración lo que permite la estabilidad del concentrado. El "concentrado de principio activo líquido" no es adecuado para administración directa a un sujeto.

La Patente Estadounidense N° 6.040.344 desvela una formulación de aerosol acuosa de tartrato de formoterol para uso en un nebulizador. Esta patente indica que la formulación en ella desvelada no presenta atractivo para almacenamiento a largo plazo.

2. Budesónida y Propionato de Fluticasona

La budesónida, (RS)-11 β ,16 α ,17,21-tetrahidroxipregna-1,4-dieno-3,20-diona 16,17-acetal cíclico con butiraldehído, es un corticosteroide sintético antiinflamatorio. El propionato de fluticasona, ácido (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-(1-oxopropoxi)androsta-1,4-dieno-17-carbotioico, éster S-fluorometílico, es un corticosteroide fluorado sintético y se conoce para uso dermatológico tópico. Los corticosteroides tópicos constituyen una clase de esteroides primariamente sintéticos usados como agentes antiinflamatorios y antipruríticos. El mecanismo de la actividad antiinflamatoria de los esteroides tópicos, en general, no está claro. Sin embargo, se piensa que los corticosteroides actúan por inducción de proteínas inhibitoras de la fosfolipasa A2 (lipocortinas). Se postula que estas proteínas controlan la biosíntesis de prostaglandinas y leucotrienos por inhibición de la liberación de ácido araquidónico.

B. Composiciones para uso en el tratamiento, la prevención o el mejoramiento de uno o más síntomas de trastornos broncoconstrictores

Las composiciones farmacéuticas aquí presentadas pueden ser esterilizadas por filtración e introducidas en viales, incluyendo viales de dosis unitaria, para obtener formulaciones estériles de dosis unitaria que se emplean en un nebulizador y se nebulizan adecuadamente. Cada vial de dosis unitaria está estéril y se nebuliza adecuadamente sin contaminar otros viales o la siguiente dosis. La formulación estéril a granel es esterilizada por vapor o radiación gamma o preparada usando polvo esteroideo estéril.

Se forman los viales de dosis unitaria en una máquina de formación-llenado-sellado o mediante cualquier otro método adecuado conocido para los expertos en la técnica. Los viales pueden estar hechos de materiales plásticos adecuadamente usados en estos procedimientos. Por ejemplo, como materiales plásticos para preparar los viales de dosis unitaria, se incluyen, aunque sin limitación, polietileno de baja densidad, polietileno de alta densidad, polipropileno y poliésteres. En una realización, el material plástico es polietileno de baja densidad.

En una realización, el formoterol para uso en las composiciones aquí presentadas es fumarato de formoterol. Formoterol se refiere a 2-hidroxi-5-(((1RS)-1-hidroxi-2-(((1RS)-2-(p-metoxifenil)-1-metiletil)amino)etil)formanilida o un estereoisómero de la misma. El término formoterol también se refiere aquí a los enantiómeros simples 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, además de un agente antiinflamatorio esteroideo, incluyendo, aunque sin limitación, budesónida y propionato de fluticasona, base libre de formoterol a una concentración de 5 µg/ml a 50 µg/ml. Las composiciones aquí presentadas contienen también, además de un formoterol, un agente antiinflamatorio esteroideo, incluyendo, aunque sin limitación, budesónida o propionato de fluticasona. La budesónida es (RS)-11β,16α,17,21-tetrahidroxipregna-1,4-dieno-3,20-diona 16,17-acetal cíclico con butiraldehído. Budesónida también se refiere al isómero (R), al isómero (S) y a sus mezclas. Propionato de fluticasona se refiere a ácido (6α,11β,16α,17α)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-(1-oxopropoxi)androsta-1,4-dieno-17-carbotioico, éster S-fluorometílico.

En una realización, las composiciones contienen budesónida o propionato de fluticasona a una concentración de aproximadamente 5 µg/ml a aproximadamente 2 mg/ml. En otra realización, las composiciones contienen budesónida a una concentración de aproximadamente 75 µg/ml a aproximadamente 500 µg/ml, o de aproximadamente 125 µg/ml a aproximadamente 500 µg/ml. En ciertas realizaciones, las composiciones contienen budesónida a una concentración de aproximadamente 125 µg/ml o 250 µg/ml. En otra realización, las composiciones contienen propionato de fluticasona a una concentración de aproximadamente 75 µg/ml a aproximadamente 1.000 µg/ml, o de aproximadamente 250 µg/ml a aproximadamente 1.000 µg/ml. En otras realizaciones, las composiciones contienen propionato de fluticasona a una concentración de aproximadamente 125 µg/ml o aproximadamente 250 µg/ml.

Las composiciones son formuladas como soluciones o suspensiones con un fluido farmacológicamente adecuado. Como fluidos farmacológicamente adecuados, se incluyen, aunque sin limitación, solventes polares, incluyendo, aunque sin limitación, compuestos que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares. Dichos solventes incluyen, aunque sin limitación, agua o alcoholes, tales como etanol, isopropanol y glicoles, incluyendo propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, éter de glicol, glicerol y alcoholes polioxietilénicos.

Como solventes polares, también se incluyen solventes próticos, incluyendo, aunque sin limitación, agua, soluciones salinas acuosas con una o más sales farmacéuticamente aceptables, alcoholes, glicoles o una mezcla de los mismos. Para una solución salina como solvente o como un componente del mismo, son sales particularmente adecuadas las que no exhiben actividad farmacológica, o exhiben sólo una actividad farmacológica desdeñable, tras la administración.

En las presentes realizaciones, las composiciones tienen un pH de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 8,0. El pH particular de una composición dada para almacenamiento a largo plazo aquí provista puede ser determinado empíricamente usando ensayos de estabilidad estándar bien conocidos para los expertos en la técnica (véanse, v.g., los Ejemplos). Por ejemplo, en ciertas realizaciones, las composiciones tienen un pH de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 6,0, o de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,5. En algunas de las realizaciones anteriores, las composiciones son formuladas a un pH de aproximadamente 4, 4,4 ó 4,6 a aproximadamente 5,5, 5,7 ó 6. En otras realizaciones, el pH es de aproximadamente 5,0. Se ha visto aquí 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 y 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 del formoterol en solución acuosa a 60°C a una concentración tampón de 5 mM y una concentración iónica de 0,05 es la más lenta a un pH de aproximadamente 5,0.

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

En otras de las realizaciones anteriores, las composiciones contienen también un tampón, incluyendo, aunque sin limitación, ácido cítrico/fosfato, acetato, barbital, Britton-Robinson, cacodilato, citrato, colidina, formiato, maleato, Mcllvaina, 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 piperazino-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)etil)metil-2-aminoetanosulfónico), HEPES (ácido N-(2-hidroxi)etil)piperazino-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)etil)metilamino)-2-hidroxiopropanosulfónico), HEPPSO (ácido N-(2-

hidroxietyl)piperazino-N'-(2-hidroxiopropanosulfónico), POPSO (ácido piperazino-N,N'-bis(2-hidroxiopropanosulfónico)), EPPS (ácido N-(2-hidroxietyl)piperazino-N'-(3-propanosulfónico), TRICINE (N-tris(hidroxietyl)metilglicina), GLY-GLY (glicilglicina), BICINE (N,N-bis(2-hidroxietyl)glicina), HEPBS (ácido N-(2-hidroxietyl)piperazino-N'-(4-butanosuifónico)), TAPS (ácido N-tris(hidroxietyl)metil-3-aminopropanosulfónico), AMPD (2-amino-2-metil-1,3-propanodiol) y/o cualquier otro tampón conocido para los expertos en la técnica. En una realización, el tampón es tampón de ácido cítrico/fosfato, tampón acetato, tampón citrato o tampón fosfato. En otra realización, el tampón es un tampón citrato (ácido cítrico/citrato de sodio). Se ha visto aquí que la concentración de tampón afecta a la estabilidad de la composición. Como concentraciones de tampón para uso aquí, se incluyen de aproximadamente 0 ó 0,01 mM a aproximadamente 150 mM, o de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 20 mM. En una realización, la concentración de tampón es de aproximadamente 5 mM. En otra realización, la concentración de tampón es de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 50 mM, o de aproximadamente 20 mM. El perfil cinético-pH del formoterol es dependiente de la concentración de tampón. En condiciones bajas y aproximadamente neutras, el aumento de la concentración de tampón de 5 mM a 20 mM aumentaba la constante de velocidad de descomposición significativamente. 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 al aumentar la concentración de tampón de 5 mM a 20 mM. Se pueden determinar empíricamente el tampón particular y la concentración de tampón de una composición dada para almacenamiento a largo plazo aquí presentada usando ensayos de estabilidad estándar bien conocidos para los expertos en la técnica (véanse, *v.g.*, los Ejemplos).

También se ha visto aquí que la concentración iónica de las composiciones aquí presentadas afecta a la estabilidad de la composición. Las concentraciones iónicas de las composiciones aquí presentadas son de aproximadamente 0 a aproximadamente 0,4, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,16. Las composiciones que tienen una menor concentración iónica exhiben una mejor estabilidad que las formulaciones que tienen una mayor concentración iónica. La constante de velocidad de descomposición era esencialmente la misma a una concentración iónica de 0,05 a 0,1, pero aumentaba en alguna medida a una concentración iónica de 0,2. La concentración iónica particular de una composición dada para almacenamiento a largo plazo aquí presentada puede ser determinada empíricamente usando ensayos de estabilidad estándar bien conocidos para los expertos en la técnica (véanse, *v.g.*, los Ejemplos).

En realizaciones en las que el fluido farmacológicamente adecuado es una solución salina, se pueden añadir agentes para el ajuste de la tonicidad para obtener la concentración iónica deseada. Como agentes para ajuste de la tonicidad para uso aquí, se incluyen los que no exhiben actividad farmacológica o la que exhiben es sólo desdéniable tras la administración. Se pueden usar agentes para el ajuste de la tonicidad tanto inorgánicos como orgánicos en las composiciones aquí provistas. Como agentes para el ajuste de la tonicidad, se incluyen, aunque sin limitación, carbonato de amonio, cloruro de amonio, lactato de amonio, nitrato de amonio, fosfato de amonio, sulfato de amonio, ácido ascórbico, tartrato de bismuto y sodio, cloruro de calcio, edetato cálcico disódico, gluconato de calcio, lactato de calcio, ácido cítrico, dextrosa, dietanolamina, sulfóxido de dimetilo, edetato disódico, edetato trisódico monohidrato, fluoresceína sódica, fructosa, galactosa, glicerina, ácido láctico, lactosa, cloruro de magnesio, 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, yoduro 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 zinc. En ciertas realizaciones, el agente para el ajuste de la tonicidad es cloruro de sodio, el cual está presente a una concentración de aproximadamente 0 mg/ml a aproximadamente 10, 15 ó 20 mg/ml. En otras realizaciones, las composiciones contienen cloruro de sodio a una concentración de aproximadamente 0 mg/ml a aproximadamente 7,5 mg/ml. En otra realización, las composiciones contienen cloruro de sodio a una concentración de 0 mg/ml, 1,5 mg/ml, 6,8 mg/ml o 7,5 mg/ml. En estas realizaciones, el fluido farmacológicamente adecuado es solución salina acuosa.

También se ha visto aquí que la temperatura de almacenamiento de las composiciones aquí presentadas afecta a la estabilidad de la composición. Las composiciones almacenadas a una menor temperatura exhiben una mejor estabilidad que las formulaciones almacenadas a temperaturas más altas. El efecto de la temperatura sobre la constante de velocidad de descomposición a pH 5, a una concentración de tampón de 5 mM y con una concentración iónica de 0,05 era lineal según la cinética de Arrhenius, es decir, cuando se representó $\ln K_{obs}$ frente a $1/T$, donde T es la temperatura en grados Kelvin.

La vida de anaquel estimada del formoterol en las composiciones aquí presentadas es significativamente mayor que la dada para las composiciones conocidas de formoterol. La vida de anaquel estimada del formoterol en las composiciones aquí presentadas 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 aquí presentadas en función del tiempo de almacenamiento a 5°C y del tiempo de utilización a 25°C. Se calcula que permanece más de un 90% del

formoterol inicial presente en la composición después de 3 meses de tiempo de utilización a 25°C y de 3 años de tiempo de almacenamiento a 5°C, así como después de 0,5 meses de tiempo de utilización a 25°C y de 1 año de tiempo de almacenamiento a 5°C.

5 En ciertas realizaciones, se preparan las composiciones aquí presentadas con un contenido en fumarato de formoterol a una concentración nominal de 0,1 mg/ml al pH y a las concentraciones de tampón de ácido cítrico/fosfato que se indican. Se almacenaron las soluciones a 60°C. En estas composiciones, el formoterol es relativamente más estable a un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 5, y es también más estable a una concentración de tampón inferior.

10 Las composiciones aquí presentadas pueden incluir también excipientes y aditivos. El excipiente o aditivo particular para uso en las composiciones para almacenamiento a largo plazo aquí presentadas puede ser determinado empíricamente usando métodos bien conocidos para los expertos en la técnica (véanse, v.g., los Ejemplos). Los excipientes y aditivos son cualquier sustancia farmacológicamente adecuada y terapéuticamente útil que no sea un principio activo. Los excipientes y aditivos generalmente no tienen actividad farmacológica, o al menos no tienen una actividad farmacológica no deseable. Los excipientes y aditivos incluyen, aunque sin limitación, surfactantes, estabilizadores, agentes acomplejantes, antioxidantes o conservantes que prolongan la duración del uso de la formulación farmacéutica acabada, saborizantes, vitaminas u otros aditivos conocidos en la técnica. Como agentes acomplejantes, se incluyen, aunque sin limitación, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o una sal del mismo, tal como la sal disódica, ácido cítrico, ácido nitrilotriacético y sus sales. En una realización, el agente acomplejante es EDTA. En otra realización, particularmente en las formulaciones en suspensión aquí provistas, el agente acomplejante es edetato de sodio. En estas realizaciones, las composiciones contienen edetato de sodio a una concentración de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 0,5 mg/ml, o de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 0,2 mg/ml.

25 Como conservantes, se incluyen, aunque sin limitación, los que protegen a la solución de la contaminación con partículas patógenas, incluyendo el cloruro de benzalconio o el ácido benzoico, o benzoatos tales como el benzoato de sodio. Como antioxidantes, se incluyen, aunque sin limitación, vitaminas, provitaminas, ácido ascórbico, vitamina E o sus sales o ésteres.

30 En ciertas realizaciones de la presente invención, particularmente en las formulaciones en solución aquí presentadas, las composiciones contienen vitamina E TPGS (succinato de d- α -tocoferilpolietilenglicol 1000). En estas realizaciones, la vitamina E TPGS está presente a una concentración de aproximadamente 0 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, o de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml. En ciertas realizaciones de la presente invención, las composiciones contienen vitamina E TPGS a una concentración de 10 mg/ml, 20 mg/ml, 30 mg/ml o 50 mg/ml.

35 Las composiciones aquí presentadas también pueden incluir un cosolvente, que aumenta la solubilidad de los aditivos o del/de los principio(s) activo(s). El cosolvente particular para uso en las composiciones para almacenamiento a largo plazo aquí presentadas puede ser determinado empíricamente usando métodos bien conocidos para los expertos en la técnica (véanse, v.g., los Ejemplos). Como cosolventes para uso aquí, se incluyen, aunque sin limitación, solventes hidroxilados u otros solventes polares, tales como alcoholes, tales como el alcohol isopropílico, glicoles, tales como propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, éter de glicol, glicerol y alcoholes polioxietilenados. En ciertas realizaciones de la presente invención, particularmente en las formulaciones en solución aquí presentadas, las composiciones contienen un glicol. En otras realizaciones, las composiciones contienen propilenglicol y/o polietilenglicol, incluyendo polietilenglicol 400. En estas realizaciones, el glicol está presente a una concentración de aproximadamente 0 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, o de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml. En otras realizaciones, las composiciones contienen propilenglicol a una concentración de 17 mg/ml o 20 mg/ml. En otras realizaciones, las composiciones contienen polietilenglicol 400 a una concentración de 10 mg/ml, 20 mg/ml, 30 mg/ml o 50 mg/ml.

40 Las composiciones aquí presentadas, particularmente las formulaciones en suspensión aquí presentadas, pueden también contener uno o más emulsores. El emulsor particular para uso en las composiciones para almacenamiento a largo plazo aquí presentadas puede ser determinado empíricamente usando métodos bien conocidos para los expertos en la técnica (véanse, v.g., los Ejemplos). Como emulsores para uso aquí, se incluyen, aunque sin limitación, ésteres grasos de polioxietilensorbitán o polisorbatos, incluyendo, aunque sin limitación, monooleato de polietilensorbitán (Polisorbato 80), polisorbato 20 (monolaurato de polioxietilen(20)sorbitán), polisorbato 65 (triestearato de polioxietilen(20)sorbitán), monooleato de polioxietilen(20)sorbitán, monopalmitato de polioxietilen(20)sorbitán, monoestearato de polioxietilen(20)sorbitán; lecitinas; ácido algínico; alginato de sodio; alginato de potasio; alginato de amonio; alginato de calcio; alginato de propano-1,2-diol; agar; carragenina; goma de algarroba; goma de guar; tragacanto; acacia; goma xantana; goma karaya; pectina; pectina amidada; fosfátidos de amonio; celulosa microcristalina; metilcelulosa; hidroxipropilcelulosa; hidroxipropilmetilcelulosa; etilmetilcelulosa;

5 carboximetilcelulosa; sales de sodio, potasio y calcio de ácidos grasos; mono- y di-glicéridos de ácidos grasos; ésteres de ácido acético de mono- y di-glicéridos de ácidos grasos; ésteres de ácido láctico de mono- y di-glicéridos de ácidos grasos; ésteres de ácido cítrico de mono- y di-glicéridos de ácidos grasos; ésteres de ácido tartárico de mono- y di-glicéridos de ácidos grasos; ésteres de ácido mono- y di-acetiltartárico de mono- y di-glicéridos de ácidos grasos; ésteres mixtos de ácido acético y tartárico de mono- y di-glicéridos de ácidos grasos; ésteres de sacarosa de ácidos grasos; sucroglicéridos; ésteres de poliglicerol de ácidos grasos; ésteres de poliglicerol de ácidos grasos policondensados de aceite de ricino; ésteres de propano-1,2-diol de ácidos grasos; estearoil-2-lactilato de sodio; estearoil-2-lactilato de calcio; tartrato de estearoil; monoestearato de sorbitán; triestearato de sorbitán; monolaurato de sorbitán; monooleato de sorbitán; monopalmitato de sorbitán; extracto de quillaia; ésteres de poliglicerol de ácidos grasos dimerizados de aceite de soja; aceite de soja oxidativamente polimerizado; y extracto de pectina.

10 En ciertas realizaciones de la presente invención, el/los emulsor(es) es/son un éster graso de polioxietilensorbitán o polisorbato, incluyendo, aunque sin limitación, monooleato de polietilensorbitán (Polisorbato 80), polisorbato 20 (monolaurato de polioxietilen(20)sorbitán), polisorbato 65 (triestearato de polioxietilen(20)sorbitán), monooleato de polioxietilen(20)sorbitán, monopalmitato de polioxietilen(20)sorbitán, monoestearato de polioxietilen(20)sorbitán; monoestearato de sorbitán; triestearato de sorbitán; monolaurato de sorbitán; monooleato de sorbitán; o monopalmitato de sorbitán. En otras realizaciones, el/los emulsor(es) es/son polisorbato 80, monolaurato de sorbitán o monolaurato de polioxietilen(20)sorbitán.

20 C. Preparación de compuestos para uso en las composiciones

A continuación, se describe la preparación de los compuestos usados en las composiciones aquí presentadas. Cualquiera de tales compuestos o compuestos similares pueden ser sintetizados según un método discutido en general a continuación o mediante únicamente modificaciones menores de los métodos seleccionando materiales de partida apropiados.

30 El formoterol puede ser preparado según el método desvelado en la Patente Estadounidense N° 3.994.974. Para explicarlo brevemente, se hace reaccionar 4-benciloxi-3-nitro- α -bromoacetofenona con N-bencil-N-(1-metil-2-p-metoxifenil)amina para formar la α -aminoacetofenona. Se sometió este compuesto 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 la amina con anhídrido acético y ácido fórmico; y (iv) reducción catalítica sobre paladio al 10% sobre carbón, para obtener la base libre de formoterol. La cristalización de la sal $\frac{1}{2}$ fumarato con etanol proporciona (formoterol)- $\frac{1}{2}$ fumarato.

35 Se pueden preparar los enantiómeros individuales del 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-metoxifenil)-1-metiletil)amino)etil)formanilida, mediante el método desvelado en la Patente Estadounidense N° 6.040.344. Para explicarlo brevemente, la reacción de óxido de 4-benciloxi-3-formamidoestireno ópticamente puro con una 4-metoxi- α -metil-N-(fenilmetil)bencenoetamina ópticamente pura, seguida de desbencilación, da el enantiómero deseado de formoterol. Se puede llevar a cabo la desbencilación por reducción con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de metal noble, tal como paladio sobre carbón.

45 Se puede preparar el óxido de 4-benciloxi-3-formamidoestireno ópticamente puro requerido a partir de 4-benciloxi-3-nitro- α -bromoacetofenona por (i) reducción con vorano 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.

50 Se puede preparar la 4-metoxi- α -metil-N-(fenilmetil)bencenoetamina ópticamente pura requerida a partir de 4-metoxifenilacetona por (i) aminación reductora con bencilamina en presencia de hidrógeno y de 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.

55 La budesónida puede ser sintetizada mediante el procedimiento desvelado en la Patente Estadounidense N° 3.929.768. Brevemente, la reacción de triamcinolona con propionaldehído y ácido perclórico catalítico en dioxano seco a temperatura ambiente proporciona, tras cromatografía en gel de dextrano entrecruzado hidroxipropilado, budesónida.

60 El propionato de fluticasona puede ser sintetizado mediante el procedimiento desvelado en la Patente Estadounidense N° 4.335.121. Brevemente, se prepara el ácido carbotioico correspondiente a partir del precursor ácido carboxílico por reacción con cloruro de dimetiltiocarbamoilo en presencia de trietilamina. La reacción con bromoclorometano e hidrógeno carbonato de sodio en dimetilacetamida da el correspondiente carbotioato de S-clorometilo. Se trata este compuesto con yoduro de sodio en acetona, para obtener el correspondiente carbotioato

de S-yodometilo. Se lleva a cabo la sustitución con fluoruro del grupo yodo por reacción con fluoruro de plata en acetonitrilo, para obtener el compuesto deseado.

D. Formulación de composiciones farmacéuticas

Las composiciones aquí presentadas son preparadas por procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica. Por ejemplo, se pueden preparar formulaciones en solución mediante el procedimiento del Ejemplo 1. Para explicarlo brevemente, se mezclan polietilenglicol 400 y/o propilenglicol y un conservante, tal como vitamina E TPGS, a aproximadamente 42°C hasta formarse una solución homogénea. Se baja la temperatura y se añade el agente antiinflamatorio esteroideo. En un segundo recipiente, se disuelven fumarato de formoterol dihidrato y el resto de los ingredientes en aproximadamente un 70% de agua. Se mezclan las dos soluciones y se diluye la solución resultante con agua hasta el volumen deseado.

Se preparan formulaciones en suspensión mediante el procedimiento del Ejemplo 2. Para explicarlo brevemente, se disuelven todos los ingredientes, a excepción del agente antiinflamatorio esteroideo y del fumarato de formoterol dihidrato, en aproximadamente un 40% de agua con mezcla. Se dispersa el agente antiinflamatorio esteroideo, que está micronizado, en la mezcla anterior con homogenización a alta velocidad. Se disuelve el fumarato de formoterol dihidrato en un 50% de agua y se añade a la suspensión esteroidea con mezcla hasta formarse una suspensión uniforme.

E. Evaluación de la actividad de las composiciones

Se dispone de procedimientos fisiológicos, farmacológicos y bioquímicos estándar para estudiar las composiciones aquí presentadas para identificar aquéllas que poseen actividad broncodilatadora.

Los ensayos *in vitro* e *in vivo* que pueden ser utilizados para evaluar la actividad broncodilatadora son bien conocidos para los expertos en la técnica. Véanse también, *v.g.*, las Patentes Estadounidenses N° 3.994.974 y N° 6.068.833; la Patente Alemana N° 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-Méndez 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

Las composiciones aquí presentadas son usadas para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno broncoconstrictor en un sujeto. El sujeto puede ser un mamífero, tal como un humano.

También se describe aquí la administración oral de una composición aquí presentada. La composición puede ser directamente administrada a un sujeto que necesite dicho tratamiento por nebulización sin dilución u otra modificación de la composición antes de la administración.

También se describen aquí métodos para el tratamiento, la prevención o el mejoramiento de uno o más síntomas de trastornos broncoconstrictores, que también incluyen la administración de uno o más de (a), (b) o (c) como sigue: (a) un agonista de los β_2 -adrenorreceptores, (b) un agonista de los receptores de dopamina (D_2), o (c) un agente anticolinérgico, simultáneamente a, antes de, o después de la composición aquí presentada.

Como agonistas de los β_2 -adrenorreceptores para uso en combinación con las composiciones aquí presentadas, se incluyen, aunque sin limitación, 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-fenilénico del ácido dimetilcarbámico); Bitolterol (éster 4-(2-(((1,1-dimetiletil)amino)-1-hidroxietil)-1,2-fenilénico del 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-isoquinolinodiol); 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-hexanodil)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); Meta-protereno (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-piridinometanol); Procateterol (((R*,S*)-(\pm)-8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-((1-metiletil)amino)butil)-2(1H)-quinolinona); Reproterol ((7-(3-((2-(3,5-dihidroxi)fenil)-2-hidroxi)etil)amino)propil)-3,7-dihidro-1,3-dimetil-1H-purino-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-fenil)butoxi)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)carboestirilo).

Como agonistas de los receptores de dopamina (D₂), se incluyen, aunque sin limitación, Apomorfinina ((r)-5,6,6a,7-tetrahidro-6-metil-4H-dibenzo[de,g]quinolino-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)ergolino-8-carboxamida); Lisurida (N'-((8 α)-9,10-dideshidro-6-metilergolin-8-il)-N,N-dietilurea); Pergolida ((8 β)-8-((metiltio)metil)-6-propilergolina); Levodopa (3-hidroxi-L-tirosina); Pramipexol ((s)-4,5,6,7-tetrahidro-N⁶-propil-2,6-benzotiazoldiamina); clorhidrato de Quinpirol (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). Se desvelan otros agonistas de los receptores de dopamina D₂ para uso aquí en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional N° WO 99/36095.

Como agentes anticolinérgicos para uso aquí, se incluyen, aunque sin limitación, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, metilnitrato de atropina, 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 realizaciones, 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 realizaciones, las composiciones para uso en los presentes métodos contienen un agente anticolinérgico, incluyendo bromuro de ipratropio y bromuro de tiotropio, a una concentración de aproximadamente 83 μ g/ml o de aproximadamente 167 μ g/ml.

Otros principios activos para uso aquí en terapia de combinación incluyen, aunque sin limitación, inhibidores de IL-5, tales como los desvelados en las Patentes Estadounidenses N° 5.668.110, N° 5.683.983, N° 5.677.280 y N° 5.654.276; moduladores antisentido de IL-5, tales como los desvelados en la Patente Estadounidense N° 6.136.603; milrinona (1,6-dihidro-2-metil-6-oxo-[3,4'-bipiridino]-5-carbonitrilo); lactato de milrinona; inhibidores de triptasa, tales como los desvelados en la Patente Estadounidense N° 5.525.623; antagonistas de los receptores de taquiquininas, tales como los desvelados en las Patentes Estadounidenses N° 5.691.336, N° 5.877.191, N° 5.929.094, N° 5.750.549 y N° 5.780.467; antagonistas de los receptores de leucotrienos, tales como montelukast sodio (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 zileutón (Zyflo[®], Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) y anticuerpos anti-IgE, tales como Xolair[®] (anticuerpo monoclonal anti-IgE humanizado recombinante (CGP 51901; IGE 025A; rhuMAb-E25), Genentech, Inc.).

El trastorno broncoconstrictor que se ha de tratar o prevenir, o uno o más síntomas del cual han de ser mejorados, se asocia con asma, incluyendo, aunque sin limitación, asma bronquial, asma alérgico y asma intrínseco, v.g., asma tardío e hiperrespuesta de las vías aéreas, y, en particular, en realizaciones en las que se usa un agente anticolinérgico, otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), incluyendo, aunque sin limitación, bronquitis crónica, enfisema y cor pulmonale asociado (enfermedad cardíaca secundaria a enfermedad de los pulmones y del sistema respiratorio) con hipertensión pulmonar, hipertrofia del ventrículo derecho e insuficiencia cardíaca derecha. La EPOC se asocia con frecuencia al consumo de cigarrillos, a infecciones, a la contaminación medioambiental y a la exposición al polvo ocupacional.

G. Nebulizadores

Las composiciones aquí presentadas están destinadas a la administración a un sujeto que necesite dicho tratamiento por nebulización. Los nebulizadores que nebulizan formulaciones líquidas que no contienen propulsores son adecuados para uso con las composiciones aquí presentadas. Se dispone de nebulizadores de, v.g., Pari GmbH (Starnberg, Alemania), DeVilbiss Healthcare (Heston, Middlesex, UK), Healthdyne, Vital Signs, Baxter, Allied Health Care, Invacare, Hudson, Siemens, Aerogen, Omron, Bredmed, AirSep, Luminscope, Medisana, Mountain Medical, Aerosol Medical Ltd. (Colchester, Essex, UK), AFP Medical (Rugby, Warwickshire, UK), Bard Ltd. (Sunderland, UK),

Carri-Med Ltd. (Dorking, UK), Plaem Nuiva (Brescia, Italia), Henleys Medical Supplies (London, UK), Intersurgical (Berkshire, UK), Lifecare Hospital Supplies (Leies, UK), Medic-Aid Ltd. (West Sussex, UK), Medix Ltd. (Essex, UK), Sinclair Medical Ltd. (Surrey, UK) y muchos otros.

5 Como nebulizadores para uso aquí, se incluyen, aunque sin limitación, nebulizadores de chorro (eventualmente vendidos con compresores), nebulizadores ultrasónicos y otros. Como ejemplos de nebulizadores de chorro para uso aquí, se 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 compresor Proneb Ultra, 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. Como ejemplos de nebulizadores ultrasónicos para uso aquí, se incluyen MicroAir, UltraAir, CompAir, Pulmosonic, Scout, 5003 Ultrasonic Neb, 5110 Ultrasonic Neb, 5004 Desk Ultrasonic Nebulizer, Mystique Ultrasonic, Siemens Ultra Nebulizer 145, Luminscope's Ultrasonic Nebulizer, Medisana Ultrasonic Nebulizer, Microstat Ultrasonic Nebulizer y MABISMist Hand Held Ultrasonic Nebulizer. Otros nebulizadores para uso aquí incluyen 5000 Electromagnetic Neb, Aeroneb™ Partable Nebulizer System, Aerodose™ Inhaler, 5001 Electromagnetic Neb 5002, Rotary Piston Neb, Lumineb I Piston Nebulizer 5500 y AeroEclipse Breath Actuated Nebulizer.

20 H. Artículos de fabricación

Las composiciones aquí presentadas pueden ser envasadas como artículos de fabricación que contienen material de envasado, una composición aquí presentada, que es útil para el tratamiento, la prevención o el mejoramiento de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos asociados a broncoconstricción no deseada y/o no controlada, y una etiqueta que indica que la composición es usada para el tratamiento, la prevención o el mejoramiento de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos asociados a broncoconstricción no deseada y/o no controlada.

30 Los artículos de fabricación aquí presentados contienen materiales de envasado. Los materiales de envasado para uso en el envasado de productos farmacéuticos son bien conocidos para los expertos en la técnica. Véanse, v.g., las Patentes Estadounidenses N° 5.323.907, N° 5.052.558 y N° 5.033.252. Como ejemplos de materiales de envasado farmacéutico, se incluyen, aunque sin limitación, envases blíster, botellas, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringas, botellas y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y para el modo pretendido de administración y tratamiento.

35 En una realización de la presente invención, las composiciones son envasadas con un nebulizador para administración directa de la composición a un sujeto que lo necesite.

40 Los siguientes ejemplos son incluidos con fines meramente ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 1

45 Preparación de formulaciones en solución

Se mezclaron polietilenglicol 400 y/o propilenglicol y vitamina E TPGS en un recipiente de acero inoxidable con calentamiento a aproximadamente 42°C hasta que se formó un líquido homogéneo. Mientras se mantenía la fase líquida, se redujo la temperatura y se añadió el principio activo esteroideo, v.g., budesónida o propionato de fluticasona. Se continuó mezclando hasta que toda la substancia farmacológica se hubo disuelto. En otro recipiente, se mezclaron todos los demás ingredientes, incluyendo fumarato de formoterol dihidrato, con aproximadamente un 70% de agua hasta formarse una solución transparente. Se mezclaron entre sí las dos soluciones hasta formarse una solución transparente homogénea. Se completó el volumen con agua y se mezcló la solución, para obtener la composición deseada.

55 Usando el procedimiento anterior, se prepararon las siguientes composiciones en solución que contenían los ingredientes indicados en las cantidades indicadas. Para cada agente antiinflamatorio esteroideo, se preparó una formulación de baja concentración y de alta concentración.

Formulaciones en solución de Budesónida/Formoterol

Ingrediente	Concentración	
	Baja concentración	Alta concentración
Fumarato de formoterol dihidrato	85 µg/ml	170 µg/ml
Budesónida	125 µg/ml	250 µg/ml
Vitamina E TPGS	10 mg/ml	20 mg/ml
O bien:		
Propilenglicol, o bien	17 mg/ml	20 mg/ml
Polietilenglicol 400	10 mg/ml	20 mg/ml
Tampón citrato	5 mM	5 mM
Cloruro de sodio	7,5 mg/ml	6,8 mg/ml
Agua	c.s.	c.s.

Formulaciones en solución de propionato de fluticasona/Formoterol

5

Ingrediente	Concentración	
	Baja concentración	Alta concentración
Fumarato de formoterol dihidrato	85 µg/ml	170 µg/ml
Propionato de fluticasona	125 µg/ml	250 µg/ml
Vitamina E TPGS	30 mg/ml	50 mg/ml
O bien:		
Propilenglicol, o bien	17 mg/ml	20 mg/ml
Polietilenglicol 400	30 mg/ml	50 mg/ml
Tampón citrato	5 mM	5 mM
Cloruro de sodio	1,5 mg/ml	0 mg/ml
Agua	c.s.	c.s.

Ejemplo 2

Preparación de formulaciones en suspensión

10 Se disolvieron todos los ingredientes, a excepción del fumarato de formoterol dihidrato y del agente antiinflamatorio esteroideo, v.g., budesónida o propionato de fluticasona, en aproximadamente un 40% de agua en un recipiente con mezcla. Se añadió el principio activo esteroideo y se dispersó la mezcla con homogenización a alta velocidad. Se disolvió el fumarato de formoterol dihidrato en aproximadamente un 50% de agua con mezcla y se añadió la solución

15 resultante a la suspensión esteroidea con mezcla hasta formarse una suspensión uniforme.

Utilizando el procedimiento anterior, se prepararon las siguientes formulaciones en suspensión que contenían los ingredientes indicados en las cantidades indicadas.

20 Formulaciones en suspensión de Budesónida/Formoterol

Ingrediente	Concentración
Fumarato de formoterol dihidrato	5-2.000 µg/ml o 50-200 µg/ml
Budesónida	125-500 µg/ml
Edetato disódico	0,1-0,2 mg/ml
Polisorbato 80	0,2-0,3 mg/ml
Cloruro de sodio	5-10 mg/ml
Tampón citrato	1-20 mM
Agua	c.s

Formulaciones en suspensión de propionato de fluticasona/Formoterol

Ingrediente	Concentración
Fumarato de formoterol dihidrato	5-2.000 µg/ml o 50-200 µg/ml
Propionato de fluticasona micronizado	250-1.000 µg/ml
Monolaurato de sorbitán	0,05-0,2 mg/ml
Monolaurato de polioxietileno(20)sorbitán	0,1-0,3 mg/ml
Cloruro de sodio	5-10 mg/ml

ES 2 572 973 T3

Tampón citrato	1-20 mM
Agua	c.s

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, donde:

5 la composición contiene:

- (i) formoterol, o una sal o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, y
- (ii) un agente antiinflamatorio esteroideo, o una sal o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, en un fluido farmacológicamente adecuado que comprende agua y que está libre de propulsores;

10 la composición formulada tiene una vida de anaquel estimada superior o igual a 1 año de tiempo de almacenamiento cuando se almacena a 5°C, mediante lo cual queda más de un 90% de la cantidad inicial de formoterol en la composición en dicho momento;

15 la concentración de base libre de formoterol es de 5 µg/ml a 50 µg/ml, por lo que la composición es formulada para administración directa a un humano que lo necesite.

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde el fluido farmacológicamente adecuado comprende además un solvente polar.

20 3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, donde el solvente polar es un solvente prótico.

4. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que además incluye un agente para el ajuste de la tonicidad.

25 5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, donde el agente para el 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 bismuto y sodio, cloruro de calcio, edetato cálcico disódico, gluconato de calcio, lactato de calcio, ácido cítrico, dextrosa, dietanolamina, sulfóxido de dimetilo, edetato disódico, edetato trisódico monohidrato, fluoresceína sódica, fructosa, galactosa, glicerina, ácido láctico, lactosa, cloruro de magnesio, 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, yoduro 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 o sulfato de zinc.

35 6. La composición farmacéutica de la reivindicación 4 ó 5, donde el agente para el ajuste de la tonicidad es cloruro de sodio.

40 7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde el fluido farmacológicamente adecuado comprende un tampón.

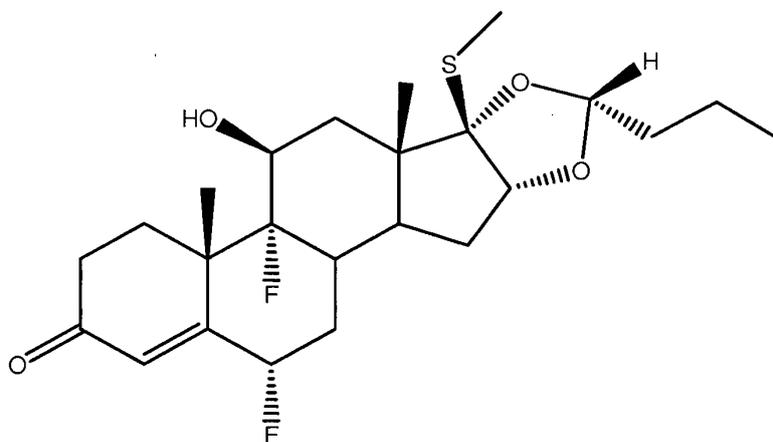
8. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que además incluye un tampón.

45 9. La composición farmacéutica de la reivindicación 7 ó 8, donde el tampón es tampón ácido cítrico/fosfato, acetato, barbital, cacodilato, citrato, colidina, formiato, maleato, fosfato, 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 piperazino-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-etil)metil-2-aminoetanosulfónico), HEPES (ácido N-(2-hidroxi-etil)piperazino-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-etil)metilamino)-2-hidroxiopropanosulfónico), HEPPSO (ácido N-(2-hidroxi-etil)piperazino-N'-(2-hidroxiopropanosulfónico)), POPSO (ácido piperazino-N,N'-bis(2-hidroxiopropanosulfónico)), EPPS (ácido N-(2-hidroxi-etil)piperazino-N'-(3-propanosulfónico)), TRICINE (N-tris(hidroxi-etil)metilglicina), GLY-GLY (glicilglicina), BICINE (N,N-bis(2-hidroxi-etil)glicina), HEPBS (ácido N-(2-hidroxi-etil)piperazino-N'-(4-butanosulfónico)), TAPS (ácido N-tris(hidroxi-etil)metil-3-aminopropanosulfónico) o AMPD (2-amino-2-metil-1,3-propanodiol).

60 10. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 7-9, donde el tampón es tampón citrato.

11. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 7-10, donde la concentración de tampón es de 0,01 mM a 150 mM.

12. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 7-11, donde la concentración de tampón es de 1 mM a 20 mM.
- 5 13. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 7-12, donde la concentración de tampón es de 5 mM.
14. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde la concentración iónica de la composición es de 0 a 0,4.
- 10 15. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde la concentración iónica de la composición es de 0,05 a 0,16.
16. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, donde el pH de la composición es de 2,0 a 8,0.
- 15 17. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, donde el pH de la composición es de 4,0 a 6,0.
18. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, donde el pH de la composición es de 4,5 a 5,5.
- 20 19. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, donde el pH de la composición es de 5,0.
- 25 20. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 7-19, donde el tampón es tampón citrato, la concentración de tampón es 5 mM, la concentración iónica de la composición es de 0,05 a 0,16 y el pH de la composición es de 5,0.
- 30 21. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde el agente antiinflamatorio esteroideo es dipropionato de beclometasona, monopropionato de beclometasona, flunisolida, triamcinolona acetónido, dexametasona, tipredano, ciclesonid, rofleponida, mometasona, furoato de mometasona, fluticasona o propionato de fluticasona o budesónida, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, o tiene la fórmula I



- 35 22. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, donde el agente antiinflamatorio esteroideo es budesónida o propionato de fluticasona, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 40 23. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, donde el agente antiinflamatorio esteroideo es propionato de fluticasona.
- 45 24. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23, donde la concentración de propionato de fluticasona es de 5 µg/ml a 2 mg/ml.
25. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 21 a 24, donde la concentración de

propionato de fluticasona es de 75 µg/ml a 1.000 µg/ml.

- 5 26. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 21 a 25, donde la concentración de propionato de fluticasona es de 125 µg/ml o de 250 µg/ml.
27. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 7-19, donde el tampón es tampón citrato, la concentración de tampón es de 20 mM, la concentración iónica de la composición es de 0,05 a 0,16 y el pH de la composición es de 5,0.
- 10 28. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-27, que además incluye un agente anticolinérgico.
29. La composición farmacéutica de la reivindicación 28, donde el agente anticolinérgico es bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, metilnitrato de atropina, bromuro de tiotropio o bromuro de glicopirronio.
- 15 30. La composición farmacéutica de la reivindicación 28 ó 29, donde el agente anticolinérgico es bromuro de ipratropio.
- 20 31. La composición farmacéutica de la reivindicación 30, donde el bromuro de ipratropio está presente en una concentración de 5 µg/ml a 5 mg/ml.
32. La composición farmacéutica de la reivindicación 28 ó 29, donde el agente anticolinérgico es bromuro de tiotropio.
- 25 33. La composición farmacéutica de la reivindicación 32, donde el bromuro de tiotropio está presente en una concentración de 5 µg/ml a 5 mg/ml.
34. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-33, que ha sido nebulizada.
- 30 35. Una suspensión o solución nebulizada, que comprende la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-33.
36. Un kit, que comprende:
- 35 (a) la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-35 y
(b) un nebulizador.
37. Una combinación, que comprende: (a) la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-33 formulada para administración de dosificación única, y (b) un vial.
- 40 38. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-33 cuando se usa para el tratamiento, la prevención o el mejoramiento de uno o más síntomas de trastornos broncoconstrictores.
- 45 39. Un artículo de fabricación, que comprende material de envasado, una composición acuosa que comprende la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-33 formulada para administración de dosificación única, que es útil para el tratamiento o el mejoramiento de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos asociados a broncoconstricción no deseada y/o no controlada, y una etiqueta que indica que la composición es usada para el tratamiento o el mejoramiento de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos asociados a broncoconstricción no deseada y/o no controlada.
- 50 40. Uso de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-33 para la formulación de un medicamento para el tratamiento, la prevención o el mejoramiento de uno o más síntomas de trastornos broncoconstrictores.
- 55 41. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-33 para uso en el tratamiento, la prevención o el mejoramiento de uno o más síntomas de trastornos broncoconstrictores.
- 60 42. La composición de la reivindicación 38, donde el trastorno broncoconstrictor es el asma, el asma bronquial, el asma alérgico y el asma intrínseco, el asma tardío, la hiperrespuesta de las vías aéreas, la bronquitis crónica o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
43. El uso de la reivindicación 40 o la composición para uso de la reivindicación 41, donde el trastorno broncoconstrictor es el asma, el asma bronquial, el asma alérgico y el asma intrínseco, el asma tardío, la

hiperrespuesta de las vías aéreas, la bronquitis crónica o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.