

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 257**

51 Int. Cl.:

A61P 11/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.04.2012** **PCT/EP2012/057068**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.11.2012** **WO12150131**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2012** **E 12719304 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016** **EP 2704724**

54 Título: **Formulación de suspensión mejorada de dipropionato de beclometasona para administración mediante inhalación**

30 Prioridad:

03.05.2011 EP 11164575

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

16.05.2017

73 Titular/es:

CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)
Via Palermo, 26/A
43100 Parma, IT

72 Inventor/es:

CANTARELLI, ANNA MARIA;
MINARI, STEFANO y
BASSI, BARBARA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

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

ES 2 612 257 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

Formulación de suspensión mejorada de dipropionato de beclometasona para administración mediante inhalación

La presente invención se refiere a una formulación en forma de suspensión acuosa de partículas de fármaco de un corticosteroide para su administración mediante nebulización, caracterizada por una distribución óptima del tamaño de partícula.

La invención también se refiere a procedimientos para la preparación de dicha formulación, a usos y a kits de la misma.

Antecedentes de la invención

El procedimiento de administración de fármacos por inhalación se ha usado durante varios años y es el pilar principal del tratamiento de enfermedades que limitan el flujo respiratorio, tales como asma y bronquitis crónica.

Las ventajas de la inhalación sobre la vía sistémica incluyen el hecho de que el fármaco se libera directamente en el sitio de acción, evitando así los efectos secundarios sistémicos y produciendo una respuesta clínica más rápida y un mayor índice terapéutico.

Entre los diversos tipos de fármacos que se administran por inhalación para el tratamiento de las enfermedades respiratorias, los corticosteroides insolubles o poco solubles en agua, tales como dipropionato de beclometasona (BDP), furoato de mometasona, flunisolida, budesonida, propionato de fluticasona y otros, son de gran importancia. Dichos fármacos podían administrarse por nebulización como partículas micronizadas en suspensión en una fase acuosa que habitualmente también contiene tensioactivos y / o otros excipientes.

La eficacia de esta forma de administración depende del depósito de una cantidad suficiente de partículas en el sitio de acción.

A fin de asegurar una penetración eficaz en el tracto respiratorio inferior del paciente, es decir, los bronquiolos y los alvéolos, uno de los parámetros más importantes es el tamaño de partícula, que debe ser de algunos micrómetros.

Las partículas con un diámetro mayor son ineficaces porque se depositan en la cavidad orofaríngea y, por lo tanto, no son capaces de llegar a las ramas terminales del árbol respiratorio; también pueden dar lugar a efectos secundarios locales o pueden ser absorbidos a través de la mucosa bucal y dar lugar a efectos secundarios sistémicos.

Es importante asegurar la administración correcta y, por lo tanto, la eficacia terapéutica, que logra una dispersión homogénea de las partículas en suspensión, sin la formación de agregados. De hecho, dichos agregados pueden perjudicar a la eficacia de la nebulización, puesto que las partículas con un diámetro superior a 5-6 μm no pueden alcanzar el sitio de acción preferente. La formación de agregados, especialmente "tortas", es decir, conjuntos de partículas suspendidas altamente compactas, también puede dar lugar a problemas de distribución y, por lo tanto, de uniformidad de la dosis durante el llenado de la formulación en los recipientes, haciendo que la administración sea menos terapéuticamente eficaz, dado que el paciente puede transferir la dosis de forma incompleta desde el vial al bulbo del aparato nebulizador.

Durante la fabricación de la formulación, también sería útil incrementar la humectabilidad del fármaco de un modo tal que se incremente su velocidad de dispersión en la fase acuosa, una etapa que a menudo requiere mucho tiempo.

Además, un requisito obligatorio que deben cumplir las formulaciones farmacéuticas para nebulización es la esterilidad, según lo confirmado por las distintas leyes y directivas que regulan su calidad y seguridad.

La tendencia actual es producir formulaciones de inhalación desprovistas de conservantes y bacteriostáticos y que incluyan la menor cantidad posible de excipientes, puesto que se ha informado en la bibliografía que algunas de las sustancias usadas habitualmente en dichas formulaciones podrían inducir reacciones alérgicas o dar lugar a irritación de las vías respiratorias mucosas.

Por otra parte, la elección limitada de excipientes podría hacer la tarea de preparar formulaciones físicamente estables.

Todos estos problemas han sido resueltos por la formulación de la presente invención, que se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula seleccionado muy estrecha y bien definida de las partículas suspendidas.

En los documentos WO 00/25746, WO 03/086347 y WO 2004/054545, el solicitante ha dado a conocer procedimientos para la preparación de suspensiones acuosas de corticoesteroides para nebulización, pero dichos que los documentos no dicen nada acerca de la distribución del tamaño de partícula de las partículas en suspensión que cumplen las características descritas y reivindicadas de la siguiente forma.

Sumario de la invención

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica estéril sin propulsor para la administración mediante nebulización, que comprende partículas micronizadas de monohidrato de dipropionato de beclometasona en suspensión en una solución acuosa a una concentración de 0,04 % p / v, en la que i) no más de 10 % de dichas partículas en suspensión tiene un diámetro en volumen $[d(v, 0,1)]$ menor que 0,7 micrómetros, ii) no más de 50 % de dichas partículas tiene un diámetro en volumen $[d(v, 0,5)]$ comprendido entre 1,6 micrómetros y 1,9 micrómetros; y iii) al menos 90 % de dichas partículas tiene un diámetro en volumen inferior a 4,7 micrómetros, y en la que dichas partículas tienen un intervalo de tamaño de partícula, definido como $[d(v, 0,9) - d(v, 0,1)] / d(v, 0,5)$, comprendido entre 1,5 y 2,2 micrómetros, por lo que dicho diámetro en volumen se determina por difracción láser.

En una segunda realización, la invención se refiere al procedimiento para la preparación de la formulación mencionada anteriormente.

En una tercera realización, la invención también se refiere a un vial lleno con la formulación libre reivindicada.

En una cuarta realización, la invención se refiere a la formulación reivindicada para su uso para la prevención y / o tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias, tales como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que comprende la administración mediante inhalación de una cantidad eficaz de la formulación de la invención

En una sexta realización, la invención se refiere al uso de la formulación reivindicada en la fabricación de un medicamento para la prevención y / o tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias, tales como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

En una séptima realización, la invención se refiere a un kit que comprende:

- a) la formulación de la invención cargada en un vial de monodosis; y
- b) un nebulizador.

Definiciones

Los términos "fármaco activo", "ingrediente activo", "principio activo", "sustancia activa", "compuesto activo" y "agente terapéutico" se utilizan como sinónimos.

El término "corticosteroides" se refiere a la clase de ingredientes activos que tienen un sistema de anillo ciclopentoperhidrofenantreno hidrogenado dotado de actividad antiinflamatoria.

El término "sin propulsor" indica que la formulación no se libera mezclada con ninguno de los propulsores de aerosol usados habitualmente, tales como hidrofluorocarbonos, hidrocarburos, gases comprimidos, y similares.

La expresión "insoluble o poco soluble en agua" se refiere a un ingrediente activo que tiene una solubilidad en agua como se define en el Farmacopea Europea, 4ª edición, 2003, página 2891.

Por el término "nebulización", se quiere decir la generación de gotas de líquido muy finas para la inhalación a los pulmones por medio de dispositivos adecuados llamados nebulizadores.

Por el término "estéril" se entiende un producto que cumple los criterios de esterilidad de acuerdo con la Farmacopea Europea (Ph. Eur. 1998, Capítulos 2.6.1 y 5.1.1). Otras normas de esterilidad del producto final incluyen la Farmacopea de Estados Unidos 23 / NF18, 1995, pág. 1686-1690 y 1963-1975 1686-1690 y 1963-1975.

En la presente solicitud, el tamaño de las partículas se cuantifica midiendo un diámetro de esfera equivalente característico, conocido como diámetro en volumen por difracción láser. El diámetro en volumen (DV) está relacionado con el diámetro en masas (DM) por la densidad de las partículas (suponiendo una densidad independiente del tamaño para las partículas). La distribución de tamaños de partículas se describe mediante: i) la mediana del diámetro en volumen (MDV) que corresponde al diámetro de 50 por ciento en volumen de las partículas $[d(v,0,5)]$, y ii) el DV (DM) en micrómetros del 10 % y 90 % de las partículas $[d(v,0,1)]$ y $[d(v,0,9)]$.

Tras la aerosolización, el tamaño de partícula se expresa como el diámetro aerodinámico en masa (DAM) y la distribución de tamaño de partícula como la mediana del diámetro aerodinámico en masa (MDAM). EL DAM indica la capacidad de las partículas de ser transportadas suspendidas en una corriente de aire. La MDAM corresponde con el diámetro aerodinámico en masa del 50 por ciento en peso de las partículas.

En el contexto de las formulaciones en suspensión, la expresión "físicamente estable" se refiere a formulaciones que presentan sustancialmente ningún crecimiento en el tamaño de partícula o cambios en la morfología cristalina del ingrediente activo durante un período prolongado, son fácilmente redispersables y, tras la redispersión, no floculan tan rápidamente como para evitar la reproducción de la dosificación del ingrediente activo.

La expresión "fracción respirable" se refiere a un índice del porcentaje de partículas activas que alcanzarían zonas profundas de los pulmones en un paciente.

La fracción respirable, también denominada fracción de partículas finas, se evalúa mediante un aparato adecuado *in vitro*, tal como un impactador en cascada de varias etapas o un impactador en líquido de varias etapas (MLSI) de acuerdo con procedimientos descritos en las farmacopeas habituales.

Se calcula mediante la relación entre la dosis administrada y la masa de partículas finas (antes dosis de partículas finas).

La dosis emitida se calcula a partir de la cantidad de ingrediente activo recogida en el filtro; la dosis administrada se calcula a partir de la deposición acumulada en el aparato, mientras que la masa de partículas finas se calcula a partir de la deposición en las etapas 3 (S3) en el filtro (AF) correspondientes a partículas <6,4 micrómetros.

El término "prevención" significa un enfoque para reducir el riesgo de aparición de una enfermedad.

El término "tratamiento" significa un método para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir, entre otros, alivio o mejora de uno o más síntomas o afecciones, disminución de la extensión de la enfermedad, estado de la enfermedad estable (es decir, que no empeora), que impide la extensión de la enfermedad, retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación del estado de la enfermedad y remisión (parcial o total), detectable o indetectable. El término también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia prevista si no está recibiendo tratamiento.

Descripción detallada de la invención

La formulación farmacéutica estéril sin propulsor de la invención para administración a través de la nebulización comprende partículas cristalinas micronizadas de dipropionato de beclometasona monohidratado en suspensión en una fase acuosa.

La forma monohidratada se distingue habitualmente de la forma anhidra por su patrón de difracción de rayos X en polvo.

Las partículas micronizadas en suspensión del fármaco se caracterizan por una distribución del tamaño de partícula seleccionada, estrecha, y bien definida de un modo que: i) no más de 10 % de dichas partículas en suspensión tiene un diámetro en volumen $[d(v,0,1)]$ inferior a 0,7 micrómetros ii) no más de 50 % de dichas partículas tiene un diámetro en volumen $[d(v,0,5)]$ comprendido entre 1,6 micrómetros y 1,9 micrómetros, preferiblemente entre 1,6 y 1,8 micrómetros; y iii) al menos el 90 % de dichas partículas de $[d(v,0,9)]$ tiene un diámetro en volumen igual o inferior a 4,7 micrómetros, preferiblemente igual o inferior a 4,0 micrómetros.

Las partículas en suspensión también deben tener una anchura de la distribución del tamaño de partícula expresada como un intervalo comprendido entre 1,5 y 2,2, preferiblemente entre 1,5 y 2,1, más preferiblemente entre 1,8 y 2,1. De acuerdo con Chew et al J Pharm Sci Pharmaceut 2002, 5, 162-168, el intervalo corresponde a $[d(v,0,9) - d(v,0,1)]/d(v,0,5)$.

Ventajosamente, sustancialmente todas las partículas en suspensión tienen un diámetro en volumen comprendido entre 6 y 0,4 micrómetros, preferiblemente entre 5,5 y 0,45 micrómetros.

El tamaño de partícula de la sustancia activa se determina midiendo el diámetro de la esfera equivalente característico, conocido como diámetro en volumen, por difracción láser como se ha descrito anteriormente, preferiblemente usando un aparato Malvern disponible en Malvern Instruments Ltd.

La formulación de acuerdo con la invención presenta una distribución homogénea de las partículas, así como un mayor nivel de estabilidad física en comparación con las formulaciones de la técnica anterior, ya que las partículas sedimentan más lentamente y son menos propensas a formar aglomerados.

Típicamente, la fase acuosa comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en agentes humectantes, agentes de isotonicidad y, opcionalmente, estabilizantes y / o tampones para ajustar el pH.

El agente humectante puede seleccionarse del grupo que consiste en polisorbato 20, polisorbato 80, y monolaurato de sorbitán. El agente de isotonicidad es típicamente cloruro de sodio.

Si está presente, el estabilizante podría seleccionarse de agentes de formación de complejos, tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o una sal del mismo, es decir, la sal disódica, mientras que el tampón puede ser un tampón cítrico o fosfato.

Ventajosamente, el pH de la formulación está comprendido entre 3,5 y 6,0.

Debido a las características del tamaño de partícula y, en particular, debido a la alta área de la superficie que es inversamente proporcional a la distribución del tamaño de partícula, las partículas de corticosteroides resultan ser más humectables y fáciles de dispersar, y, por lo tanto, la formulación de la invención podría prepararse utilizando procedimientos habituales conocidos en la técnica. Por ejemplo, la preparación puede llevarse a cabo en un

- 5 turboemulsionador, un aparato usado habitualmente en la técnica.
- Típicamente, el procedimiento de preparación comprende las siguientes etapas:
- a) una solución acuosa que comprende los excipientes adecuados se prepara en un depósito adecuado y luego se transfieren a un turboemulsionador provisto de una turbina adaptada para homogeneizar la suspensión, y opcionalmente, con un agitador mecánico;
 - 10 b) el ingrediente activo en forma de partículas a micronizadas se añade a la solución acuosa;
 - c) las partículas en suspensión del ingrediente activo se homogeneizan por agitación.

Ventajosamente, la preparación de la formulación se puede realizar utilizando un turboemulsionador de acuerdo con las condiciones descritas en el documento WO 00/25746 o, preferiblemente, al vacío de acuerdo con las condiciones descritas en el documento WO 03/086374.

- 15 La formulación de la invención debe ser estéril. Dicho requisito de esterilidad podría cumplirse de diferentes maneras.

Por ejemplo, la formulación puede esterilizarse sometiendo la suspensión acuosa obtenida de un ingrediente activo micronizado no estéril para la esterilización por vapor de acuerdo con las condiciones divulgadas en el documento EP 1599233.

- 20 Como alternativa, la formulación se puede preparar en condiciones asépticas a partir de partículas micronizadas estériles del corticosteroide.

A su vez, el corticosteroide micronizado estéril se puede preparar sometiendo primero el polvo a micronización, a continuación, a esterilización por irradiación o calentamiento en seco.

- 25 Preferiblemente, deberá esterilizarse por tratamiento con rayos gamma en las condiciones indicadas en el documento WO 00/25746. De lo contrario, el corticosteroide micronizado se puede esterilizar por calentamiento en seco de acuerdo con las condiciones divulgadas en el documento EP 1032396, un procedimiento también conocido como tindalización.

- 30 El corticosteroide micronizado estéril también puede prepararse sometiendo primero el polvo a esterilización por medio de irradiación con rayos gamma o beta, y, después, a micronización estéril, de acuerdo con la enseñanza del documento WO 2007/062685.

La etapa de micronización se lleva a cabo por lo general mediante molturación usando un molino de energía de fluidos convencional, tal como el aparato de molino de chorro. Dependiendo del tipo de aparato y el tamaño del lote, el experto en la técnica deberá ajustar adecuadamente los parámetros de molturación, tales como la presión de funcionamiento y la velocidad de alimentación, para conseguir el tamaño de partícula deseado.

- 35 Preferiblemente, la micronización se lleva a cabo con la exclusión de humedad, más preferiblemente usando un gas inerte, tal como nitrógeno.

Ventajosamente, las partículas micronizadas del corticosteroide tienen una superficie específica comprendida entre 5,5 y 9,0 m²/g, preferiblemente entre 6,5 y 8,0 m²/g. La superficie específica se determina mediante el método de Brunauer-Emmett-Teller (BET) de adsorción de nitrógeno de acuerdo con un procedimiento conocido en la técnica.

- 40 En una realización adicional, las partículas micronizadas estériles del corticosteroide pudieron obtenerse en el tamaño de partícula deseado mediante cristalización, seguido de micronización, ambos en condiciones asépticas.

La concentración de BDP monohidrato es 0,04 % p / v.

La formulación de la invención también podría comprender uno o más ingredientes adicionales activos adicionales suspendidos o disueltos en la fase acuosa.

- 45 Otros ingredientes activos que podrían usarse de forma ventajosa son los que son útiles para el tratamiento de enfermedades respiratorias, por ejemplo beta₂-agonistas de acción corta o de acción prolongada, tales como salbutamol (albuterol), fenoterol, salmeterol y formoterol o sales de los mismos o fármacos anticolinérgicos tales como bromuro de ipratropio.

- 50 En una realización preferida, la formulación puede comprender salbutamol en forma de la sal de sulfato disuelta en la fase acuosa.

La formulación de la invención se puede distribuir en recipientes adecuados, tales como viales multidosis o, preferiblemente, viales monodosis, para la administración de una sola dosis. Dichos viales pueden estar hechos de materiales de vidrio o plástico. Por ejemplo, los materiales de plástico para la preparación de los viales de dosis unitarias incluyen, pero no se limitan a, polietileno de baja densidad, polietileno de alta densidad, polipropileno y poliésteres.

Los viales monodosis pueden preesterilizarse o, preferiblemente, pueden llenarse asépticamente usando la tecnología de "soplado, llenado y sellado".

Ventajosamente, los viales monodosis pueden tener un volumen de 1 ml, 2 ml, 2,5 ml, 3 ml, 4 ml o 5 ml, preferiblemente 2 ml.

Como consecuencia, la presente invención se refiere también a un vial cargado con la formulación de la invención.

Las formulaciones de la invención están destinadas a la administración mediante nebulización usando un aparato adecuado conocido como nebulizador.

Cualquier nebulizador se puede utilizar con la formulación de la invención.

Dichos nebulizadores pueden producir las gotas nebulizadas mediante cualquier método conocido por los expertos en la técnica, incluyendo, aunque sin limitaciones, aire comprimido (chorro), ondas ultrasónicas o vibración.

Típicamente, la formulación se administra utilizando nebulizadores de chorro acoplados a compresores adecuados como, por ejemplo, LC PLUS® o LC Sprint® (Pari GmbH, Alemania).

Por lo tanto la invención también se refiere a un kit que comprende la formulación farmacéutica proporcionada en el presente documento, cargada en un vial monodosis y un nebulizador.

La administración de la formulación de la invención puede estar indicada para la prevención y / o tratamiento de una amplia gama de afecciones, entre las que se incluyen trastornos respiratorios, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma de todos los tipos.

Ejemplos

Ejemplo 1: Formulación de suspensión estéril que comprende BDP anhidro micronizado como ingrediente activo

La formulación de acuerdo con la invención se preparó a partir de BDP anhidro micronizado estéril adecuado esterilizada mediante irradiación gamma a 3,17 Kgy como se describe en el documento WO 00/25746.

La formulación se distribuyó en viales monodosis utilizando la tecnología de "soplado, llenado y sellado"

Su composición se presenta en la Tabla 1

Tabla 1

Ingredientes	Cantidad total de la preparación	Cantidad farmacéutica	por	unidad
BDP micronizado estéril	0,6 kg	(0,80 mg)		
Polisorbato (Tween) 20	1,5 kg	(2,0 mg)		
Monolaurato de sorbitano	0,3 kg	(0,40 mg)		
Cloruro de sodio	13,5 kg	(18,0 mg)		
Agua para inyectables, c.s. para	1500 l	(2,0 ml)		

La eficiencia de la nebulización se evaluó usando el nebulizador LC Sprint® (Pari GmbH, Alemania) en un impactador en líquido de varias etapas (MLSI) de acuerdo con procedimientos descritos en la Farmacopea Europea.

La fracción respirable de BDP resultó ser de aproximadamente 24 %, con una MDM de las partículas de 7,5 micrómetros ($GSD^{(1)} \pm 1,8$).

¹⁾ GSD es la desviación geométrica estándar

Ejemplo 2: Análisis del tamaño de partícula de las preparaciones obtenidas de acuerdo con el ejemplo 1

Las características dimensionales de las partículas se evaluaron usando un aparato Malvern y por microscopia.

Este tipo de prueba explota la difracción de un rayo láser por las partículas para determinar la distribución del tamaño de las partículas en suspensión. El parámetro considerado es el diámetro volumétrico en μm de 10 %, 50 % y 90 % de las partículas, expresado como $d(v,0,1)$, $d(v,0,5)$ y $d(v,0,9)$ respectivamente, que se determina

suponiendo que las partículas tienen una forma geométrica equivalente a una esfera. El intervalo de tamaño de partícula, definido como $d(v,0,9) - d(v,0,1)/d(v,0,5)$, también se calcula.

Los resultados se presentan en la Tabla 2 con el propósito de comparación con los relacionados con una suspensión obtenida como se describe en el documento WO 03/086347.

5

Tabla 2

Tamaño de partícula (µm, Malvern)	BDP (de acuerdo con la invención):	BDP (de acuerdo con el documento WO 03/086347)
d (v,0,1)	0,67	0,78
d (v,0,5)	1,62	2,97
d (v,0,9)	3,99	7,88
$d(v,0,9) - d(v,0,1)/d(v,0,5)$	2,05	2,39

Como se puede apreciar, la formulación de acuerdo con la invención presenta una distribución más estrecha del tamaño de partícula.

10

Ejemplo 3: Formulación de suspensión estéril que comprende BDP anhidro micronizado y salbutamol como ingredientes activos

La formulación se preparó como se describe en el ejemplo 1 y se distribuyó en viales monodosis utilizando la tecnología de "soplado, llenado y sellado".

Su composición se presenta en la Tabla 3

Tabla 3

Ingredientes	Cantidad total de la preparación	Cantidad por unidad farmacéutica
BDP micronizado estéril	0,6 kg	(0,80 mg)
Sulfato de salbutamol	1,446 kg	(1.928 mg)
Polisorbato (Tween) 20	1,5 kg	(2,0 mg)
Monolaurato de sorbitano	0,3 kg	(0,4 mg)
Cloruro de sodio	13,5 kg	(18,0 mg)
Agua para inyectables, c.s. para	1500 l	(2,0 ml)

15

La eficiencia de la nebulización se evaluó usando el nebulizador LC Sprint® (Pari GmbH, Alemania) en un impactador en líquido de varias etapas (MLSI) de acuerdo con procedimientos descritos en la Farmacopea Europea.

La fracción respirable de BDP resultó ser de aproximadamente 24 %, mientras que la de salbutamol resultó ser de aproximadamente 36 %.

20

La MDAM de las partículas de BDP es de 6,7 micrómetros ($GSD \pm 2,0$) y la MDAM de las partículas de salbutamol es de 5,5 micrómetros ($GSD \pm 2,2$).

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica estéril sin propulsor para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad respiratoria seleccionada de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica mediante nebulización en los pulmones, comprendiendo dicha formulación partículas micronizadas de monohidrato de dipropionato de beclometasona en suspensión en una solución acuosa a una concentración de 0,04 % p / v, en la que i) no más de 10 % de dichas partículas en suspensión tiene un diámetro en volumen $[d(v, 0,1)]$ menor que 0,7 micrómetros, ii) no más de 50 % de dichas partículas tiene un diámetro en volumen $[d(v, 0,5)]$ comprendido entre 1,6 micrómetros y 1,9 micrómetros; y iii) al menos 90 % de dichas partículas $[d(v,0,9)]$ tiene un diámetro en volumen igual o inferior a 4,7 micrómetros, y en la que dichas partículas tienen un intervalo de tamaño de partícula, definido como $[d(v, 0,9) - d(v, 0,1)] / d(v, 0,5)$, comprendido entre 1,5 y 2,2 micrómetros, y por lo que dicho diámetro en volumen se determina por difracción láser.
2. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que no más de 50 % de las partículas en suspensión tiene un diámetro en volumen comprendido entre 1,6 y 1,8.
3. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que al menos 90 % de las partículas en suspensión tiene un diámetro en volumen igual o inferior a 4,0 micrómetros.
4. La formulación de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el intervalo de tamaño de partícula está comprendido entre 1,5 y 2,1.
5. La formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la superficie específica de las partículas micronizadas de monohidrato de dipropionato de beclometasona está comprendida entre 5,5 y 9,0 m^2/g .
6. La formulación de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la superficie específica está comprendida entre 6,5 y 8,0 m^2/g .
7. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la solución acuosa comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo que consiste en un agente humectante, un agente de isotonicidad y, opcionalmente, un estabilizante y / o un tampón para ajustar el pH.
8. La formulación de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el agente humectante se selecciona del grupo que consiste en polisorbato 20, polisorbato 80 y monolaurato de sorbitán.
9. La formulación de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en la que el agente de isotonicidad es cloruro de sodio.
10. La formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende adicionalmente uno o más ingredientes activos adicionales suspendidos o disueltos en la fase acuosa.
11. La formulación de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el ingrediente activo adicional es sulfato de salbutamol.
12. La formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que las partículas micronizadas de monohidrato de dipropionato de beclometasona se esterilizan mediante irradiación gamma o calentamiento en seco.
13. Un procedimiento para preparar la formulación estéril de la reivindicación 1 - 12, que comprende las etapas de:
 - i) preparar una solución acuosa en un depósito adecuado;
 - ii) transferirla a un turboemulsionador provisto de una turbina adaptada para homogeneizar una suspensión, y, opcionalmente, de un agitador mecánico;
 - iii) añadir las partículas micronizadas de monohidrato de dipropionato de beclometasona a la solución acuosa para formar una suspensión acuosa; y
 - iv) homogeneizar las partículas en suspensión mediante agitación.
14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la suspensión acuosa de la etapa iii) se somete a esterilización con vapor.
15. Una vial cargado con una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
16. Un kit que comprende:
 - (a) una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 llenada en un vial monodosis; y
 - (b) un nebulizador.