

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 891**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.07.2011 PCT/EP2011/062527**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.02.2012 WO12016845**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2011 E 11740611 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017 EP 2600829**

54 Título: **Formulación farmacéutica que comprende un inhibidor de fosfodiesterasa**

30 Prioridad:

03.08.2010 EP 10171734

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

04.08.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BONELLI, SAURO;
LOSI, ELENA y
ZAMBELLI, ENRICO**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 628 891 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 farmacéutica que comprende un inhibidor de fosfodiesterasa

Campo de la invención

5 La invención se relaciona con una formulación farmacéutica para ser administrada mediante inhaladores de dosificación medida presurizados (pMDIs) o nebulizadores, que comprenden un compuesto de la fórmula general (I).

La invención se relaciona también con el procedimiento para la preparación y con un inhalador de dosificación medida presurizada o viales para dosificación individual o múltiple para nebulizador lleno con dicha formulación farmacéutica.

10 Fundamento de la invención

La obstrucción de la vía aérea caracteriza varias enfermedades respiratorias severas, incluyendo asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los eventos de conducen a la obstrucción de vía aérea incluyen edema de las paredes de la vía aérea, aumento en la producción de mucosa e inflamación.

15 Los fármacos para el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como asma y EPOC son administrados actualmente mediante inhalación. Una de las ventajas de la ruta inhalatoria sobre la sistémica es la posibilidad de entregar el fármaco directamente al sitio de acción, evitando cualquier efecto lateral sistémico, suministrando así una respuesta clínica más rápida y una mayor relación terapéutica.

20 Los corticoesteroides inhalados son la terapia actual de mantenimiento de elección para el asma, y junto con β_2 -agonistas broncodilatadores para alivio de síntomas agudos, forman el pilar de la terapia actual para la enfermedad. La gestión actual de EPOC es en gran parte sintomática por medio de terapia de broncodilatación con anticolinérgicos inhalados y agonistas de β_2 -adrenoceptor inhalados. Sin embargo, los corticoesteroides no reducen la respuesta inflamatoria en EPOC como lo hacen en asma.

25 Otra clase de agentes terapéuticos que está bajo investigación en vista de sus efectos antiinflamatorios para el tratamiento de enfermedades respiratorias inflamatorias tales como asma y EPOC, está representada por los inhibidores de las enzimas fosfodiesterasa (PDEs), en particular de la fosfodiesterasa tipo 4 (denominada en lo sucesivo como PDE4).

30 Se han divulgado diferentes compuestos que actúan como inhibidores de PDE4. Sin embargo, la utilidad de varios inhibidores de PDE4 de la primera generación, tales como rolipram y piclamilast ha sido limitada debido a sus indeseables efectos secundarios, tales como náuseas, secreción gástrica ácida y emesis debida a su acción sobre PDE4 en el sistema nervioso central y debido a la acción sobre PDE4 en las células parietales en el intestino.

La causa de dichos efectos secundarios ha sido investigada ampliamente.

35 Se ha hallado que PDE4 existe en dos diferentes formas que representan diferentes conformaciones, que fueron designadas como sitios de unión de rolipram de alta afinidad o HPDE4, presente especialmente en el sistema nervioso central y en las células parietales, y sitio de unión de rolipram de baja afinidad o LPDE4 (Jacobitz, S et al Mol. Pharmacol, 1996, 50, 891-899), que es hallado en las células inmunes e inflamatorias. Mientras ambas formas parecen exhibir actividad catalítica, difieren respecto a su sensibilidad a los inhibidores. En particular, los compuestos con mayor afinidad por LPDE4 parecen menos propensos a inducir efectos laterales tales como náuseas, emesis y aumento en la secreción gástrica.

40 El esfuerzo por tener como objetivo LPDE4 ha dado como resultado una ligera mejora en la selectividad por los inhibidores de PDE4 de segunda generación, tales como cilomilast y roflumilast. Sin embargo, estos compuestos no son suministrados con una buena selectividad hacia LPDE4.

En el documento WO 2009/018909 se divulgan los compuestos con inhibición selectiva hacia LPDE4.

45 Los inhibidores de PDE4 adicionales que tienen alta potencia son objeto del documento copendiente n. PCT/EP2010/000676, en el que se ha hallado sorprendentemente que la presencia de sustituyentes sulfonamido sobre el residuo de benzoato mejora marcadamente la potencia y que los enantiómeros (-) son más potentes que los correspondientes enantiómeros (+) y racematos.

Por ello, estos compuestos pueden suministrar significativo beneficio terapéutico en el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como asma y EPOC, cuando son administrados por inhalación, oralmente o por vía interna nasal.

El propósito de la presente invención es suministrar una composición en aerosol para inhalador de dosificación medida presurizado (pMDI) a base de hidrofluoroalcano (HFA), que como ingrediente activo comprende un compuesto de la fórmula general (I) que actúa como inhibidor de PDE4.

5 El propósito de la presente invención es también suministrar una composición para nebulización libre de propelente, que comprende un compuesto de la fórmula general (I) que actúa como inhibidor de PDE4, para ser administrado mediante dispositivos adecuados.

Es también propósito de la presente invención obtener una formulación en aerosol química y físicamente estable, para inhalación de una PDE4 en forma de pMDI o formulación para nebulización.

Resumen de la invención

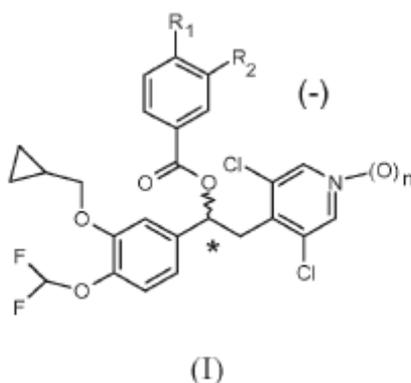
10 La invención se relaciona con una formulación de suspensión farmacéutica para ser administrada mediante inhaladores de dosificación medida presurizada (pMDIs), que comprende partículas de un compuesto cristalino micronizado de la fórmula general (I) y un propelente.

La invención se relaciona también con el proceso para la preparación y con un inhalador de dosificación medida presurizada lleno con dicha formulación farmacéutica.

15 La presente invención también suministra una formulación farmacéutica líquida, libre de propelente para administración mediante nebulización, que comprende un compuesto de la fórmula general (I), disuelto o suspendido en agua, opcionalmente en presencia de uno o más cosolventes.

Descripción detallada de la invención

20 La invención se relaciona con una formulación farmacéutica para ser administrada mediante inhaladores de dosificación medida presurizada (pMDIs) o nebulizadores, que comprende un compuesto de la fórmula general (I) como enantiómeros (-), presentado por la siguiente fórmula general (I)



en la que:

n es 0 o 1

25 R₁ y R₂ pueden ser iguales o diferentes, y son seleccionados de entre el grupo consistente en:

- alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

- OR₃ en el que R₃ es un alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos cicloalquilo (C₃-C₇); y

30 - HNSO₂R₄ en el que R₄ es un alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,

en el que por lo menos uno de R₁ y R₂ es HNSO₂R₄.

Preferiblemente, los enantiómeros (-) son usados en una forma sustancialmente pura.

Los términos "compuestos", "fármaco activo", "ingrediente activo", "activo", "compuesto activo", "sustancia activa" y "agente terapéutico" son usados como sinónimos.

Las expresiones "% p/p" y "% p/v" indican el porcentaje en peso del componente respecto al peso total o al volumen total de la composición, respectivamente. Por "etanol anhidro" se entiende un contenido de etanol o inferior a 99.5% V/V.

5 Por "dosificación diaria terapéuticamente efectiva" se entiende la cantidad de ingrediente activo administrado en una vez mediante inhalación por actuación del inhalador.

Cuando es administrada por pMDIs, dicha dosificación diaria puede ser entregada en una o más actuaciones, preferiblemente una actuación (disparo) del inhalador.

Se entiende por "actuación" la liberación del ingrediente activo desde el dispositivo mediante una activación individual (por ejemplo mecánica o respiración).

10 El término "sustancialmente puro" indica un ingrediente activo que tiene una pureza óptica mayor a 95% p/p, preferiblemente mayor a 98% p/p.

El término "diámetro de mediana de masa" indica la mediana de diámetro que...

15 El término "dosificación entregada" (DD) es calculado a partir de la deposición acumulada en las etapas de Andersen Cascade Impactor (ACI) o Next Generation Impactor (NGI), dividido por el número de actuaciones por experimento.

20 El término "masa de partícula fina" (FPM) indica la masa total de fármaco entregado recuperado en las etapas ACI o NGI, que capturan partículas en el intervalo respirable de partícula (diámetro aerodinámico <5 µm). El diámetro aerodinámico es una propiedad física de una partícula en un fluido viscoso, tal como aire. En general, las partículas tienen formas irregulares con diámetro geométrico real que es de difícil medición. El diámetro aerodinámico es una expresión de un comportamiento aerodinámico de la partícula, como si ella fuera una esfera perfecta con densidad unitaria y diámetro igual al diámetro aerodinámico.

El término "fracción de partícula fina" (FPF) indica la relación porcentual entre la dosificación respirable y la dosificación entregada.

25 La expresión "formulación químicamente estable" indica una formulación en la que la estabilidad y la vida útil del ingrediente activo satisfacen los requerimientos de la ICH Guideline Q1B, relevante para la prueba de estabilidad de producto de fármaco, para los propósitos de registro de fármacos.

30 En el contexto de las formulaciones en suspensión, la expresión "físicamente estable" se refiere a formulaciones que sustancialmente no exhiben crecimiento en tamaño de partícula o cambio en la morfología de cristal del ingrediente activo sobre un período prolongado, pueden dispersarse de nuevo fácilmente, y por la nueva dispersión no floculan tan rápidamente, como para prevenir la reproducción de la dosificación del ingrediente activo.

El término "preparación lista para usar para administración mediante nebulización" se refiere a una preparación que es administrada directamente sin manipulación adicional y se dispersa en el aire para formar un aerosol por medio de un nebulizador, por ejemplo un instrumento que es capaz de generar gotas muy finas de líquido, para inhalación dentro de los pulmones.

35 En un aspecto, la presente invención suministra una formulación farmacéutica adecuada para administración en aerosol mediante un pMDI, ahora definida formulación pMDI, que comprende un compuesto de la fórmula general (I) y un propelente.

40 En una realización particular, dicha formulación pMDI puede estar en forma de suspensión de partículas de un compuesto cristalino micronizado de la fórmula general (I) en dicho propelente, de modo que permite la inhalación del ingrediente activo dentro de los pulmones, por administración de la formulación de aerosol.

De manera ventajosa, las partículas del ingrediente activo tendrán un diámetro de mediana de masa (MMD) inferior a 10 micrones, preferiblemente en el intervalo de 1 a 10 micrones, más preferiblemente entre 1 y 6 micrones.

45 Puede usarse cualquier propelente licuado a presión, preferiblemente un propelente de hidrofluoroalcano (HFA). Los ejemplos de propelentes HFA incluyen 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA134a), 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA227) y mezclas de ellos.

En ciertas realizaciones el propelente puede consistir en HFA 134a, mientras en otras realizaciones el propelente puede consistir en HFA 227 o una mezcla de ellos en cualquier relación.

Las formulaciones pMDI en suspensión comprenden polivinilpirrolidona (PVP) como un tensioactivo, que puede actuar también como un lubricante de válvula.

La cantidad de tensioactivo que puede estar presente en la formulación pMDI acorde con la invención, está usualmente en el intervalo de 0.001 a 3.0% (p/p), preferiblemente entre 0.005 a 1.0% (p/p).

En una realización preferida de la invención, la formulación pMDI puede contener un cosolvente.

- 5 Dicho cosolvente incluye, pero no está limitado a, compuestos polares que contienen uno o más grupos hidroxilo u otros grupos polares. Por ejemplo, incluye: un alcohol, tal como etanol, preferiblemente etanol anhidro, isopropanol; un glicol tal como propileno glicol, polietileno glicol, polipropileno glicol o glicerol; un glicol éter; y un polioxi-etileno alcohol.

Preferiblemente se usa etanol anhidro en una concentración inferior a 20% (p/p), más preferiblemente inferior a 15%, incluso más preferiblemente entre 1% y 5% (p/p), con máxima preferencia 1 o 5% (p/p).

- 10 En otras realizaciones, las formulaciones pMDI de acuerdo con la invención pueden comprender adicionalmente otros excipientes. Son ejemplos de excipientes los azúcares tales como lactosa, aminoácidos tales como alanina, betaina, cisteína, y/o antioxidantes tales como ácido ascórbico, ácido cítrico, edetato de sodio, ácido edáfico, tocoferoles, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol y ascorbil palmitato.

La relación en peso del fármaco el excipiente está generalmente en el intervalo de 1:0.1 a 1:100.

- 15 La formulación pMDI farmacéutica de la invención puede contener por lo menos un compuesto activo seleccionado del grupo consistente en C1, C2, C3, C4, C5 y C6, en una cantidad comprendida entre 0.02 y 0.7% p/p, preferiblemente entre 0.05 y 0.5%, etanol anhidro en una cantidad de entre 1 a 5% p/p, uno o más tensioactivos en una cantidad de 0.001% a 3% p/p. El propelente es HFA134a o HFA227 o una mezcla de ellos.

- 20 Para preparar la formulación pMDI en suspensión de acuerdo con la invención, el compuesto cristalino seleccionado del grupo consistente en C1, C2, C3, C4, C5 y C6, es obtenido como se reporta en el documento copendiente no. PCT/EP2010/000676, es micronizado mediante métodos conocidos de por sí en la técnica, para preparar la sustancia activa en la forma de partículas que tienen un tamaño típico de partícula adecuado para inhalación, < 3 µm.

- 25 De acuerdo con otro aspecto, la presente invención suministra un pMDI que comprende un frasco lleno con la formulación farmacéutica de la invención y una válvula de medición, para la entrega de una dosificación diaria terapéuticamente efectiva, del ingrediente activo.

La formulación para pMDI de la invención será llenada en pMDIs.

Dichos pMDIs comprenden un frasco con una válvula de medición. La actuación de la válvula de medición permite liberar una pequeña porción del producto atomizado.

- 30 Parte o todo en las superficies internas del frasco pueden estar hechas de vidrio o de un metal, por ejemplo aluminio o acero inoxidable o aluminio anodizado.

- 35 De modo alternativo, el frasco metálico puede tener parte o todas las superficies internas forradas con un recubrimiento orgánico inerte. Ejemplos de recubrimientos preferidos son resinas de epoxi-fenol, polímeros perfluorados tales como perfluoroalcoxicanos, perfluoroalcoxicuilenos, perfluoroalquilenos tales como politetrafluoroetileno (Teflon), etileno-propileno fluorados, polieter sulfona y etileno-propileno fluorado polieter sulfona (FEP-PES) mezclas o combinaciones de ellos. Otros recubrimientos adecuados podrían ser poliamidas, poliimidas, poliamideimidas, polifenileno sulfuro o sus combinaciones.

En ciertas realizaciones pueden usarse preferiblemente frascos que tienen la superficie interna forrada con Teflon.

En otras realizaciones particulares, preferiblemente pueden usarse frascos hechos de acero inoxidable.

- 40 El frasco está cerrado con una válvula de medición, para la entrega de una dosificación diaria terapéuticamente efectiva del ingrediente activo.

- 45 Generalmente el ensamblado de válvula de medición comprende una contera que tiene una abertura formada, un cuerpo moldeado unido a la contera que alberga la cámara de medición, un vástago constituido de un núcleo y una extensión de núcleo, un sello en interior y un sello exterior alrededor de la cámara de medición, un resorte alrededor del núcleo, y una junta común para prevenir fugas del propelente a través de la válvula.

La junta común puede comprender cualquier material elastomérico adecuado tal como, por ejemplo, polietileno de baja densidad, clorobutilo, cauchos blanco y negro de butadieno-acrilonitrilo, butil caucho, neopreno, EPDM (un polímero de monómero de etileno-propileno-dieno) y TPE (elastómero plástico). Se prefieren particularmente los cauchos EPDM.

Las válvulas adecuadas están comercialmente disponibles de fabricantes bien conocidos en la industria del aerosol, por ejemplo, de Valois, Francia, Bepak, plc Reino Unido y 3M, Neotechnic Ltd Reino Unido.

5 En términos generales los sellos de las válvulas, especialmente los sellos de la contera, así como los sellos estarán fabricados preferiblemente de un material que es inerte a y resiste la extracción dentro del contenido de la formulación, especialmente cuando el contenido incluye etanol.

De manera ventajosa, el material de la cámara de medición es inerte a puede y resistir la distorsión por el contenido de la formulación. Los materiales particularmente adecuados para uso en la manufactura de la cámara de medición incluyen acetales y poliésteres, por ejemplo polibutilenetereftalato (PBT).

10 De acuerdo con una realización preferida de la invención, el material de todas las superficies internas del frasco, así como el material de la cámara de medición, el núcleo, la extensión del núcleo, el resorte y el cuerpo de la válvula pueden estar hechos sustancialmente o completamente de un metal, preferiblemente de acero inoxidable.

Están comercialmente disponibles válvulas adecuadas de fabricantes bien conocidos en la industria del aerosol, por ejemplo de Valois, Francia (por ejemplo DF10, DF30, DF31, DF60), Bepak pie, Reino Unido (por ejemplo BK300, BK356, BK357) y 3M-Neotechnic Ltd, Reino Unido (por ejemplo Spraymiser).

15 La formulación será actuada mediante una válvula de medición capaz de entregar un volumen de entre 25 μ l y 100 μ l, por ejemplo 25 μ l, 63 μ l o 100 μ l.

De manera ventajosa, el dispositivo MDI lleno con la formulación puede estar equipado con un contador de dosificación.

20 Pueden emplearse métodos convencionales para la manufactura a granel y maquinaria conocida, para la preparación de lotes a gran escala para la producción comercial de frascos llenos.

25 Por ejemplo, pueden prepararse las formulaciones en suspensión para pMDI de acuerdo con la invención, mediante adición del ingrediente activo a un propelente frío u opcionalmente una premezcla de propelente y opcionalmente otros excipientes y, dispersando entonces la suspensión resultante usando un mezclador adecuado. Después de la homogenización, puede llenarse la suspensión dentro del frasco MDI, el cual es cerrado mediante engaste de una válvula de medición en el frasco.

Alternativamente, pueden añadirse a un recipiente el ingrediente activo y opcionalmente otros excipientes. El propelente licuado es entonces introducido en el recipiente bajo presión y se dispersa y homogeneiza el ingrediente usando un mezclador y homogeneizador adecuado. Después de la homogenización, la formulación a granel puede ser transferida a los frascos individuales de MDI, usando métodos de transferencia válvula a válvula.

30 De modo alternativo, el cosolvente, si está presente, es introducido en un recipiente a presión ambiente. Se añaden el ingrediente activo y opcionalmente otros excipientes y se homogeneiza usando un homogeneizador adecuado. La suspensión en etanol es mantenida bajo agitación. El granel de etanol es entonces dosificado dentro del frasco abierto. Se coloca la válvula sobre la lata y se engasta. Finalmente, el frasco es llenado a presión con la formulación en solución final, a través de la válvula.

35 Dependiendo del volumen de la válvula de medición que va a usarse, las formulaciones pMDI de acuerdo con la invención pueden comprender de manera adecuada de 0.1 mg a 80 mg por ml de un compuesto de la fórmula (I), preferiblemente de 0.5 mg a 25 mg por ml.

40 Las formulaciones pMDI en la forma de suspensiones que comprenden partículas de un compuesto cristalino micronizado de la fórmula general (I) y un propelente comprenden el ingrediente activo en una cantidad tal que, en el caso de administración por inhalación desde inhaladores, la dosificación diaria terapéuticamente efectiva (en lo sucesivo la dosificación diaria) de compuesto de la fórmula (I) está comprendida ventajosamente entre 10 μ g y 2000 μ g, preferiblemente entre 20 μ g y 1000 μ g, incluso más preferiblemente entre 50 μ g y 800 μ g, aún más preferiblemente entre 80 y 700 μ g, incluso más preferiblemente entre 300 μ g y 600 μ g.

45 De acuerdo con una realización preferida, la dosificación individual puede estar comprendida 100 y 300 μ g, mientras de acuerdo con otra realización preferida, la dosificación individual puede estar comprendida entre 200 y 800 μ g, más preferiblemente entre 300 y 600 μ g.

En realizaciones adicionales, la dosificación individual puede ser 100 μ g, 200 μ g o 400 μ g o 600 μ g.

Dicha dosificación dependerá de la clase y la severidad de la enfermedad y las condiciones (peso, sexo, edad) del paciente y será administrada una o más veces al día, preferiblemente una vez al día.

En una realización, puede alcanzarse la dosificación diaria mediante una administración individual o doble.

En otra realización preferida, puede alcanzarse la dosificación diaria mediante una administración individual y puede ser entregada en una actuación del inhalador.

5 En otra realización preferida, puede alcanzarse la dosificación diaria mediante una administración individual y puede ser entregada en más actuaciones del inhalador, preferiblemente dos.

En otra realización preferida, puede alcanzarse la dosificación diaria mediante una administración doble y puede ser entregada en una actuación del inhalador.

En otra realización preferida, puede alcanzarse la dosificación diaria mediante una administración doble y puede ser entregada en más actuaciones del inhalador, preferiblemente dos.

10 La dosificación diaria puede ser entregada en una o dos o más actuaciones (disparos) del inhalador, en el que la composición farmacéutica está contenida. Por ejemplo, puede administrarse una dosificación diaria de 400 µg en una dosificación de un disparo de 400 µg o como dos disparos de 200 µg.

15 En otro aspecto, el compuesto de la fórmula general (I) puede ser disuelto o suspendido, para dar una solución o suspensión acuosa nebulizada, ahora definida formulación nebulizada, disponible bien sea como formulación en viales para una dosificación individual o para varias dosificaciones.

Dicha formulación nebulizada puede tener el pH y/o tonicidad ajustados con amortiguadores y/o agentes isotónicos adecuados y, opcionalmente, podría comprender también agentes estabilizantes y/o conservantes.

En una realización más preferida, dicha formulación nebulizada puede comprender un solvente.

20 En una realización preferida, dicha formulación nebulizada puede comprender un solvente seleccionado de agua o una solución acuosa y un cosolvente miscible en agua.

Dicho cosolvente incluye, pero no está limitado a, compuestos polares que contienen uno o más grupos hidroxilo u otros grupos polares. Por ejemplo, incluye alcoholes, tales como etanol, etanol anhidro, isopropanol y glicoles incluyendo propilen glicol, polietilen glicol, polipropilen glicol, glicol éter, glicerol y polioxietilen alcoholes.

25 La presente invención suministra también un vial para dosificación individual o varias dosificaciones, lleno con dicha formulación nebulizada para entrega de una dosificación terapéuticamente diaria del ingrediente activo, mediante un nebulizador.

30 La formulación farmacéutica líquida, libre de propelente en la forma de preparación lista para el uso para administración mediante nebulización de la invención, comprende compuesto de la fórmula (I) en una cantidad tal que la dosificación diaria está comprendida ventajosamente entre aproximadamente 35 µg y aproximadamente 7000, preferiblemente entre aproximadamente 70 µg y aproximadamente 3500 µg, incluso más preferiblemente entre aproximadamente 175 µg y aproximadamente 2800 µg, aún más preferiblemente entre aproximadamente 280 µg y aproximadamente 2100 µg, incluso más preferiblemente entre aproximadamente 350 µg y aproximadamente 1750 µg.

35 De acuerdo con una realización preferida, la dosificación individual puede estar comprendida entre aproximadamente 350 y aproximadamente 700 µg, mientras de acuerdo con otra realización preferida, la dosificación individual puede estar comprendida entre aproximadamente 700 y aproximadamente 1400 µg.

En realizaciones adicionales, la dosificación individual puede ser aproximadamente 350 µg, aproximadamente 700 µg o 1400 µg.

Preferiblemente la formulación es usada como formulación lista para el uso.

40 Sin embargo, dichas formulaciones nebulizadas pueden ser llevadas a cabo también en una forma liofilizada en dosificaciones unitarias para la reconstitución en una solución. En esta realización alternativa, puede reconstituirse una dosificación individual de una preparación liofilizada, antes de uso, con un vial de solvente en una solución.

45 Estas formulaciones nebulizadas pueden ser distribuidas también en contenedores adecuados tales como viales para varias dosificaciones o, preferiblemente, viales de dosificación individual para administración de dosificación individual. Dichos viales de dosificación individual pueden ser esterilizados previamente o, preferiblemente, pueden ser llenados asépticamente usando la tecnología "sople, llene y selle". El llenado es llevado a cabo preferiblemente bajo atmósfera inerte.

Las formulaciones en solución pueden ser esterilizadas de manera ventajosa mediante filtración. Los viales de

dosificación individual son preferiblemente de 2 ml. Para formulaciones en suspensión, el proceso de esterilización es llevado a cabo a través de tecnologías conocidas.

5 Se pretende que estas formulaciones sean administradas usando aparatos de nebulización adecuados tales como nebulizadores de chorro, nebulizadores ultrasónicos, nebulizadores de malla vibratoria, nebulizadores de niebla suave tales como RespiMat® u otros.

Por ello, la invención está dirigida también a un kit que comprende la formulación nebulizada suministrada aquí, llenada en viales para administración de dosificación individual, y un nebulizador.

De acuerdo con una realización preferida, el pMDI y las formulaciones nebulizadas de la invención comprenden un compuesto de la fórmula general (I), seleccionado de entre C1, C2, C3, C4, C5 y C6, reportado abajo:

Compuesto	Nombre químico
C1	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etil éster del ácido (-)-3-ciclopropilmetoxi-4-metanosulfonilamino-benzoico
C2	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-l-oxi-piridin-4-il)-etil éster de ácido (-)-3-ciclopropilmetoxi-4-metanosulfonilamino-benzoico
C3	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-l-oxi-piridin-4-il)-etil éster de ácido (-)-4-ciclopropilmetoxi-3-metanosulfonilamino-benzoico
C4	1-(3-ciclopropil-metoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-l-oxi-piridin-4-il)-etil éster del ácido (-)-3,4-bis-metanosulfonilamino-benzoico
C5	1-(3-ciclopropil-metoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-l-oxi-piridin-4-il)-etil éster del ácido (-)-3-metanosulfonilamino-4-metil-benzoico
C6	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-l-oxi-piridin-4-il)-etil éster del ácido (-)-4-metanosulfonilamino-3-metil-benzoico

10 En una realización, el compuesto preferido de la formulación pMDI o formulación nebulizada es C1. En otra es C2. En realizaciones preferidas adicionales, el compuesto puede ser C3, C4, C5 o C6.

15 Todos los pMDI y formulaciones nebulizada de la invención pueden comprender adicionalmente otros agentes terapéuticos usados actualmente en el tratamiento de desórdenes respiratorios, por ejemplo corticosteroides tales como triamcinolona acetonida, fluticasone propionato, fluticasone furoato, flunisolide, mometasone furoato, rofleponide y ciclesonide; agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos tales como bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, bromuro de glicopirronio y bromuro de tiotropio; agonistas β_2 de larga acción tales como vilanterol, indacaterol, milveterol, salbutamol, levalbuterol, terbutaline, AZD-3199, BI-1744-CL, LAS-100977, bambuterol, isoproterenol, procaterol, clenbuterol, reproterol, fenoterol y ASF-1020 y sales de ellos.

20 La invención se relaciona también con una cualquiera de las formulaciones descritas anteriormente, para uso como un medicamento.

En un aspecto adicional, la invención comprende una cualquiera de las formulaciones descritas anteriormente, para uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías aéreas, tales como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

25 En un aspecto adicional, la presente invención comprende el uso de una cualquiera de las formulaciones descritas anteriormente, en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías aéreas, tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

30 En un aspecto todavía adicional, la presente invención comprende un método para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías aéreas, tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que comprende la administración mediante inhalación de una cantidad efectiva de una de las formulaciones descritas anteriormente.

La administración de todas las formulaciones de la invención puede ser indicada en la prevención y/o tratamiento de síntomas suaves, moderados o severos agudos o crónicos o para el tratamiento profiláctico de enfermedades respiratorias tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Otros desórdenes respiratorios

caracterizados por la obstrucción de las vías aéreas periféricas, como un resultado de la inflamación y la presencia de moco, tales como bronquiolitis obstructiva crónica y bronquitis crónica, pueden beneficiarse también de esta clase de formulación.

La invención se ilustra mejor mediante los siguientes ejemplos.

5 Ejemplo 1

Se preparó una composición farmacéutica en aerosol, que comprendía C2, etanol anhidro como cosolvente, PVP (K25) como tensioactivo y propelente HFA227, como se reporta en la tabla 1.

Tabla 1

Componente	µg/actuación	Cantidad
C2	200	0.23% p/p
Etanol anhidro	857	1.0% p/p
PVP (K25)	86	0.1% p/p
HFA 227	84538	98.67% p/p
Total	85681	100% p/p

10 La eficacia de un dispositivo MDI es una función de la dosificación depositada en el sitio apropiado en los pulmones. La deposición es afectada por la distribución aerodinámica de tamaño de partícula de la formulación, la cual puede ser caracterizada in vitro mediante varios parámetros.

15 La distribución aerodinámica de tamaño de partícula de la formulación de la invención puede ser caracterizada usando un aparato de Impacto en Cascada de acuerdo con el procedimiento descrito en la European Pharmacopoeia 6ª edición, 2009 (6.5), parte 2.09.18. un aparato E, operando a un intervalo de rata de flujo de 30 l/min a 100 l/min o un aparato D ACI, operando a una rata de flujo de 28.3 l/min. La deposición del fármaco en cada placa de ACI es determinada mediante cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC).

Pueden determinarse los siguientes parámetros de las partículas emitidas por un MDI presurizado:

20 i) diámetro aerodinámico de mediana de masa (MMAD) es el diámetro alrededor del cual se distribuyen igualmente los diámetros aerodinámicos de masa de las partículas emitidas;

ii) la dosificación entregada es calculada a partir de la deposición acumulada en el ACI, dividido por el número de actuaciones por experimento;

25 iii) la dosificación respirable (dosificación de partícula fina = FPD) es obtenida a partir de la deposición de las etapas 3 (S3) al filtro (AF) del ACI, correspondiente a partículas de diámetro ≤ 4.7 micrones, dividido por el número de actuaciones por experimento;

iv) fracción respirable(fracción de partícula fina =FPF)que es la relación porcentual entre la dosificación respirable y la dosificación entregada.

Se ha evaluado la estabilidad física y química de las formulaciones reportadas en la tabla 1 en un estudio de estabilidad a 1 y 3 meses a 25°C/60% de humedad relativa (RH).

30 Los desempeños de la formulación reportados en la tabla 1 fueron caracterizados usando NGI.

Los datos de estabilidad química y desempeños de la formulación son reportados en la tabla 2, en la cual "dosificación media entregada en la lata" indica la dosificación media entregada de 10 actuaciones sobre la misma lata (3 actuaciones al comienzo, 4 actuaciones en el medio y 3 actuaciones al final de la vida de la lata).

Tabla 2

Prueba	Puntos de revisión		
	T=0	1 mes a 25°C/60%RH	3 meses a 25°C/60%RH
Contenido de C2 en la data (%)	100	101.1	100.6
Impurezas totales/productos de degradación (%)	1.5	1.7	1.5
	T=0	1 mes a 25°C/60%RH	3 meses a 25°C/60%RH
FPM (µg)	118.7	128.4	128.2
FPF (%)	79.3	81.4	81.3
MMAD (µm)	2.4	2.5	2.5
Dosificación media entregada en la lata (µg)	149.72	156.88	157.7
Uniformidad de dosificación entregada en la lata	Cumple con los requerimientos de Ph.Eur.	Cumple con los requerimientos de Ph.Eur.	Cumple con los requerimientos de Ph.Eur.

*NGI rata de flujo de toma de muestra =30 l/min

Los datos reportados en la tabla 2 muestran una buena estabilidad química de C2 (sin degradación durante la estabilidad). Las formulaciones mostraron buena uniformidad de dosificación entregada y una elevada fracción de partícula fina.

5

La estabilidad física de la formulación reportada en la tabla 1 fue evaluada usando el equipo Turbiscan® Lab Expert por un periodo de tiempo de 10 minutos.

Turbiscan hace posible adquirir una medición rápida y objetiva del comportamiento de sedimentación de fármacos en suspensión y por ello es preferido respecto a la observación visual.

10 Los diferentes fenómenos de inestabilidad (batido, sedimentación, floculación, coalescencia) pueden ser identificados y cuantificados a través de diferentes parámetros, permitiendo hacer un análisis objetivo.

El corazón del equipo de análisis por barrido óptico, Turbiscan®, es una cabeza de presión que se mueve hacia arriba y hacia abajo a lo largo de una celda de vidrio cilíndrica de fondo plano. La cabeza de detección está compuesta por una fuente pulsante de luz de infrarrojo cercano ($\lambda = 880 \text{ nm}$) y dos detectores sincronizados.

15 El Turbiscan puede ser usado en dos modos diferentes: modo de dispersión inversa o modo de transmisión. En los ejemplos reportados el Turbiscan ha sido usado en modo de transmisión, es decir para medir la luz transmitida como una función del tiempo.

Para sistemas presurizados se requiere una celda capaz de manejar muestras presurizadas. Tal celda fue usada para las evaluaciones de estas formulaciones HFA.

20 Delta T es el parámetro usado para la caracterización física de las formulaciones reportadas en los ejemplos. Delta T mide el % de variación de luz transmitida a través de la muestra en un intervalo predeterminado de tiempo. En particular para los ejemplos reportados aquí, se midió Delta T para un periodo de tiempo de 10 minutos, ventana de tiempo que cubre ampliamente el tiempo necesario para que el paciente use el dispositivo. La suspensión físicamente estable tiene un valor bajo de este parámetro (<1%) mientras para suspensión inestable este porcentaje aumenta significativamente.

25

Para la formulación reportada en la tabla 1, después de 10 minutos Delta T es inferior a 0.2%, confirmando su estabilidad física.

Ejemplo 2

ES 2 628 891 T3

Se preparó una composición farmacéutica en aerosol, que comprende C2, etanol anhidro como cosolvente, PVP (K25) como tensioactivo y propelente HFA227 como se reportan en la tabla 3:

Tabla 3

COMPONENTE	µg/actuación	Cantidad
C2	200	0.23%p/p
COMPONENTE	µg/actuación	Cantidad
Etanol anhidro	4284	5%p/p
PVP (K25)	85.68	0.1 % p/p
HFA 227	81111	94.67%p/p
Total	85681	100% p/p

- 5 Los desempeños de la formulación reportados en la tabla 3 fueron caracterizados usando NGI. En la tabla 4 se reportan los datos:

Tabla 4

Dosificación entregada [µg]	Masa de partícula fina [µg]	Fracción de partícula fina [%]	MMAD [µm]
161.76	64.23	39.9	3.2

*NGI rata de flujo de toma de muestra =30 l/min

- 10 Para la formulación reportada en la tabla 3, después de 10 minutos Delta T es inferior a 0.2%, confirmando su estabilidad física.

Ejemplo 3

Se preparó una composición farmacéutica en aerosol, que comprendía C2, etanol anhidro, cosolvente, PVP (K25) como tensioactivo, PEG600 como tensioactivo y propelente HFA227, como se reportan en la tabla 5:

15 Tabla 5

COMPONENTE	µg/actuación	Cantidad
C2	200	0.23%p/p
Etanol anhidro	4284	5%p/p
PVP (K25)	85.68	0.1 % p/p
PEG600	42.84	0.05%p/p
HFA227	81068	94.62%p/p
Total	85681	100%p/p

Para la formulación reportada en la tabla 5, después de 10 minutos Delta T es inferior a 0.2%, confirmando su estabilidad física.

Ejemplo 4

Se preparó una composición farmacéutica en aerosol, que comprendía C2, etanol anhidro como cosolvente, PVP (K25) como tensioactivo y propelente HFAI 34a, como se reporta en la tabla 6.

Tabla 6

Componente	µg/actuación	Cantidad
C2	200	0.26% p/p
Etanol anhidro	3780	5%p/p
PVP (K25)	75.6	0.1% p/p
HFA 134ea	71544	94.64% p/p
Total	75600	100% p/p

5

Caracterización del aerosol con NGI

Tabla 7

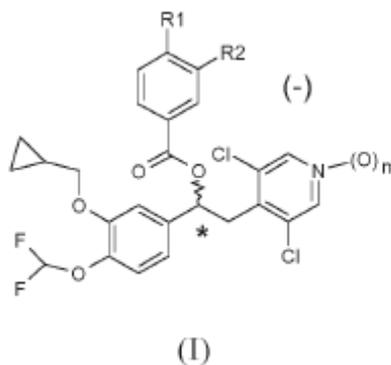
Dosificación entregada	Masa de partícula fina	Fracción de partícula fina	MMAD
[µg]	[µg]	[%]	[µm]
167	65	39	2.7

*NGI rata de flujo de toma de muestra =30 l/min

10 Para la formulación reportada en la tabla 6, después de 10 minutos Delta T es inferior a 0.2%, confirmando su estabilidad física.

Reivindicaciones

1. Una formulación farmacéutica para administración en aerosol que comprende el enantiómero (-) de un compuesto de la fórmula general (I)



5 en la que:

n es 0 o 1;

R₁ y R₂ pueden ser iguales o diferentes, y son seleccionados de entre el grupo consistente en:

- alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

10 - OR₃ en el que R₃ es un alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos cicloalquilo (C₃-C₇); y

- HNSO₂R₄ en el que R₄ es un alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,

en el que por lo menos uno de R₁ y R₂ es HNSO₂R₄, un propelente y polivinil pirrolidona como un tensioactivo.

2. la formulación de acuerdo con la reivindicación 1, que está en la forma de suspensión.

15 3. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que comprende un cosolvente.

4. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el cosolvente es etanol.

5. La formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la que la cantidad de un compuesto de la fórmula general (I) está comprendida entre 0.02 p/p y 0.7 p/p.

20 6. La formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la que el propelente es un hidrofluoroalcano seleccionado de entre el grupo que consiste en 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA1 34a) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano (HFA227) y mezclas de ellos.

25 7. la formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la que se administra un compuesto de la fórmula general (I) a una dosificación diaria terapéuticamente efectiva comprendida entre 10 µg y 2000 µg, preferiblemente 20 µg y 1000 µg, more preferiblemente 50 µg y 800 µg, incluso más preferiblemente 80 µg y 700 µg, aún más preferiblemente 300µg y 600 µg.

8. Un inhalador de dosificación medida presurizado (pMDI) que contiene la formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

9. La formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para uso como un medicamento.

30 10. La formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de la vía aérea.