(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 745 064**

(51) Int. Cl.:

A61K 47/10 (2007.01)
A61K 31/485 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2003** **E 18173392 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019** **EP 3384931**

(54) Título: **Formulación superfina de formoterol**

(30) Prioridad:

01.03.2002 EP 02004786
23.10.2002 EP 02023589

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.02.2020

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

DAVIES, REBECCA JAINE;
GANDERTON, DAVID;
LEWIS, DAVID ANDREW;
MEAKIN, BRIAN JOHN;
CHURCH, TANYA KATHLEEN;
BRAMBILLA, GAETANO y
FERRARIS, ALESSANDRA

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 745 064 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 superfina de formoterol

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica para usar en la administración mediante inhalación de un agonista β_2 de acción prolongada.

Antecedentes de la invención

El asma es una enfermedad que cada vez es más prevalente y es la enfermedad más frecuente en la infancia. Puede identificarse por las sibilancias recurrentes y la limitación intermitente del flujo de aire. A pesar de los muchos avances en su comprensión, esta patología sigue siendo una enfermedad poco entendida y, a menudo, mal tratada. Anteriormente, la contracción de los músculos lisos de las vías aéreas se considera la característica más importante del asma. Recientemente se ha producido un marcado cambio en el modo de tratar el asma debido al hecho de que el asma se ha reconocido como una enfermedad inflamatoria crónica. La inflamación no controlada de las vías aéreas puede producir daños en la mucosa y cambios estructurales quedan lugar a un estrechamiento irreversible de las vías aéreas y fibrosis del tejido pulmonar. Por tanto, la terapia debería dirigirse hacia el control de los síntomas de modo que sea posible llevar una vida normal y, al mismo tiempo, proporcionar una base para tratar la inflamación subyacente.

Otra enfermedad respiratoria cuya incidencia está aumentando de forma constante en todo el mundo es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La mayoría de los pacientes con EPOC ha adquirido su enfermedad pulmonar por fumar cigarrillos. Aunque depende de las tendencias en el consumo de tabaco, se ha establecido que para el año 2020 habrá ascendido a la quinta causa de mayor prevalencia de discapacidad en todo el mundo (Leckie M y col., Exp Opin Invest Drugs 2000, 9, 3-23).

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se define como un estado de enfermedad que se caracteriza por la presencia de obstrucción de las vías aéreas debido a bronquitis crónica o enfisema.

La bronquitis crónica se caracteriza por una excesiva secreción de moco bronquial, mientras que el enfisema produce agrandamiento anómalo y permanente de los espacios aéreos distales al bronquiolo terminal, con destrucción de sus paredes y con la obvia fibrosis (American Thoracic Society, Sociedad Torácica Americana). Cada afección se trata como una enfermedad específica.

La bronquiolitis obstructiva crónica se debe a la obstrucción de las vías aéreas periféricas como resultado de la inflamación de los bronquiolos.

Los agonistas β_2-adrenoceptores han constituido el pilar principal del tratamiento del asma durante muchos años en vista de sus rápidos efectos de broncodilatación. Asimismo, las investigaciones anteriores han mostrado que los β_2-agonistas tienen potentes capacidades antiinflamatorias que se representan, por ejemplo, mediante la supresión de la liberación de citocinas proinflamatorias.

Los fármacos de primera generación, tales como salbutamol o fenoterol, se caracterizaban por una duración de acción relativamente corta, que se ha considerado una desventaja, particularmente para pacientes con asma nocturna. Además, poseen efectos limitados en la EPOC, ya que esta enfermedad implica "obstrucción irreversible de las vías aéreas". En consecuencia el desarrollo de β_2- agonistas de mayor duración de la acción, como formoterol, salmeterol y TA 2005, se ha anunciado como un nuevo desarrollo fundamental en el tratamiento del asma. De acuerdo con algunos autores, los β_2-agonistas de acción prolongada (LABA) pueden tener una actividad antiinflamatoria aguda *in vivo* (Johnson M Clin Exp Allergy 1992, 22, 177-181;Stelmach I y col., Ann Allergy Asthma Immunol 2002, 89, 67-73). Estos fármacos constituyen una nueva e interesante opción terapéutica para los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) , también porque se ha mostrado que mejoran significativamente la función pulmonar y el control de los síntomas.

Los agonistas β_2-adrenérgicos también pueden estimular el aclaramiento de fluido alveolar en varias especies animales y en pulmones de rata y humanos *ex vivo*. En vista de estos hallazgos, se ha propuesto la terapia con agonistas beta-adrenérgicos como un posible tratamiento para acelerar la resolución del edema pulmonar en pacientes con edema pulmonar agudo (Sacuma Ty col., Am J Respir Crit Care Med 1997, 155, 506-512). El tratamiento con β_2-agonistas puede también incrementar la secreción de tensioactivo y, quizá, ejercer un efecto antiinflamatorio, de modo que ayuda a restablecer la permeabilidad vascular del pulmón (Ware L y col., New Eng. J Med 2000, 342, 1334-1349).

Actualmente, los fármacos concebidos para el tratamiento de enfermedades pulmonares tales como asma y EPOC se administran mediante liberación pulmonar, que depende de la inhalación de un aerosol a través de la boca y de la garganta de modo que la sustancia farmacológica pueda alcanzar los pulmones. Pueden administrarse en forma de formulaciones acuosas o hidroalcohólicas mediante un nebulizador, en forma de polvos secos por medio de inhaladores de polvo seco o en propulsores de hidrocarburo halogenado. Los sistemas basados en un propulsor requieren inhaladores de dosis medida presurizados (pMDI) , que liberan una dosis medida del medicamento con cada pulsación. Las formulaciones relevantes pueden estar en forma de soluciones o suspensiones. Las formulaciones en

solución, con respecto a las suspensiones, no presentan problemas de estabilidad física de las partículas suspendidas y, por tanto, se puede garantizar una mayor uniformidad y reproducibilidad de la dosis. En lo que concierte al tubo de propulsor, los hidrofluoroalcanos [(HFA, conocidos también como hidrofluorocarbonos (HFC)) serían los propulsores obligatorios debido a que los clorofluorocarbonos (conocidos también como freones o CFC) , que durante muchos años fueron los propulsores de aerosoles preferidos para uso farmacéutico, han sido implicados en la destrucción de la capa de ozono por lo que se su uso se está retirando paulatinamente. En particular, se ha reconocido que los mejores candidatos de propulsores no CFC son 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227) y se ha divulgado una serie de formulaciones farmacéuticas en aerosol que usan dichos sistemas propulsores con HFA.

Al desarrollar un aerosol terapéutico, la distribución aerodinámica del tamaño de las partículas inhaladas es la variable más importante en la definición del punto donde está la gota o el depósito de la partícula en los pulmones del paciente; en pocas palabras, determinará si el fármaco dirigido tiene éxito o fracasa. Véase P. Byron, ``Aerosol Formulation, Generation, and Delivery Using Nonmetered Systems, ``Respiratory Drug Delivery, 144-151, 144 (CRC Press, 1989).

Por tanto, un requisito previo en el desarrollo de un aerosol terapéutico es un tamaño de partícula preferencial.

Cuando la formulación está en forma de suspensión, el tamaño de partícula de la nube está dominado por el tamaño de partícula del fármaco suspendido, definido por el proceso de molturación/micronización. Cuando la formulación está en forma de solución, la contribución volumétrica de las partículas de fármaco suspendidas está ausente y se general nubes de gotas líquidas mucho más finas, en gran medida definidas por la concentración de fármaco en la solución.

Las partículas sólidas y/o gotas en una formulación en aerosol se pueden caracterizar por su diámetro aerodinámico de la mediana de la masa (DAMM, el diámetro alrededor del cual se distribuyen de igual forma los diámetros aerodinámicos de la masa).

El depósito de las partículas en los pulmones depende en gran medida de tres mecanismos físicos:

i) impactación, una función de la inercia de la partícula;

ii) sedimentación por gravedad; y

iii) difusión resultante del movimiento browniano de partículas finas en submicrómetros (< 1 micrómetro). La masa de las partículas determina cuál de los tres mecanismos principales predomina.

Para la terapia en aerosol de los fármacos que actúan tópicamente sobre el músculo liso de las vías aéreas conductoras, y en particular para los β_2-agonistas, en el pasado se ha comunicado que las partículas deben depositarse, preferentemente, en la región superior-media de los pulmones (región de los bronquíolos) , de modo que puedan tener un DAMM de aproximadamente 1,5 (2,0) a aproximadamente 5,0 micrómetros, preferentemente de aproximadamente 3 micrómetros (Zanen P y col., Int J Pharm 1994, 107, 211-217; Int J Pharm 1995, 114, 111-115; Thorax, 1996, 51, 977-980).

De hecho, las partículas que tienen diámetros aerodinámicos superiores a aproximadamente 5 micrómetros normalmente no alcanzan el pulmón porque tienden a golpear la parte trasera de la garganta y son tragadas y, posiblemente, absorbidas oralmente, mientras que las partículas menores de 1,5 (2,0) micrómetros, es decir de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 micrómetros, capaces de alcanzar la región alveolar, se han considerado indeseables porque pueden ser absorbidas por la circulación sanguínea y podrían potenciar los efectos sistémicos no deseados de los fármacos. Generalmente, las partículas que tienen diámetros menores a aproximadamente 0,5 micrómetros no se han considerado terapéuticamente útiles porque pueden ser exhaladas.

En consecuencia, tradicionalmente, las formulaciones para pMDI de β_2-agonistas han sido formulaciones capaces de liberar partículas cuya fracción más grande está comprendida entre 2 y 5 micrómetros y la cantidad de ellas inferiores a 1 micrómetro es muy limitada porque las primeras son lo suficientemente pequeñas como para alcanzar la región pulmonar superior-media pero demasiado grandes para alcanzar los alvéolos. Este es también el tamaño de partícula inherente de la formulación en forma de suspensiones debido a que la micronización convencional (molturación con chorro de aire) de la sustancia farmacológica pura puede reducir el tamaño de partícula del fármaco a aproximadamente 2-3 micrómetros.

Por otro lado, se sabe que la densidad de los receptores beta-adrenérgicos es superior en el tracto distal de los bronquiolos (Barnes P y col. Am Rev Respir Dis 1983, 127, 758-762) , una región que alcanzan mejor las partículas más pequeñas. Además, la inflamación en el asma no está limitada simplemente a las vías aéreas centrales grandes, sino que también se extiende a las vías aéreas periféricas pequeñas. El proceso de inflamación eosinofílica que se ha observado que está asociado con el asma afecta a las regiones tanto bronquial como alveolar (Wang S J Immunol 2001, 166, 2741-2749). Recientemente, Martin R en J Allergy Clin Immunol 2002, 109 (Supl.2) , 447-460 ha comunicado que las enfermedades pulmonares distales parecen incrementar el riesgo de recurrencia de las exacerbaciones del asma, mientras que los cambios anatómicos en las vías aéreas pequeñas del pulmón distal relacionados con la enfermedad son importantes en el asma fatal. A este respecto, en su opinión, la administración

del fármaco con partículas de un diámetro de aproximadamente 1 micrómetro (a las que se hace referencia como aerosoles "extrafinos") podría ser ventajosa. El significado clínico de la enfermedad pulmonar distal hace de esta región una diana terapéutica importante, de modo que las partículas capaces de alcanzar y depositarse en dicha región podrían contribuir mejor al tratamiento de la enfermedad. También se ha comunicado que, entre las partículas menores de 0,5 micrómetros, aquéllas con un diámetro menor o igual a 0,3 micrómetros, preferentemente de entre 5 y 300 nm, se pueden depositar en la región alveolar del pulmón mediante sedimentación. Este intervalo de partículas se ha definido en la literatura como partículas "ultrafinas".

Asimismo se ha comunicado que las partículas "ultrafinas" generadas a partir de sebacato de di-2-etilhexilo (DEHS) como modelo tienen una buena penetración en las vías aéreas (Anderson P y col., Chest 1990, 97, 1115-1120). Por tanto, las partículas medicamentosas en aerosol que tienen un diámetro < 0,1 µm pueden ser particularmente eficaces en caso de obstrucción de las vías aéreas en sujetos asmáticos, en los que la patología está asociada con hipersecreción de moco, que dificulta la difusión del fármaco, o en pacientes afectados por enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, tales como EPOC. Es más, de forma intuitiva, cabría esperar que la reducción de la luz de las vías aéreas a causa del moco y la constricción permanente requiriera nubes más finas para perfusión.

En virtud de las inherentes propiedades antiinflamatorias de los LABA, cabría esperar que las formulaciones relevantes capaces de liberar una fracción significativa de partículas finas fuera una gran ventaja en pacientes afectados por enfermedades obstructivas broncopulmonares. Amirav I y col., I in J Nucl Med 2002, 43, 487-491 subrayan la necesidad de mejorar la liberación en aerosol dirigiendo a las vías aéreas periféricas estrechas aerosoles superfinos en el tratamiento de enfermedades con inflamación de las vías aéreas y, en particular, en la bronquiolitis aguda.

Formoterol, {(R,R)-(±)-N-[2-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[[2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-fenil]formamida} es un agonista selectivo de los receptores β_2, que ejerce, tras la inhalación, una broncodilatación prolongada de hasta 12 horas. Actualmente se comercializa como una formulación de CFC (Foradil®).

En vista de las consideraciones anteriores, sería altamente ventajoso proporcionar una formulación de formoterol altamente eficiente para administrarse mediante pMDI que se caracteriza por una penetración pulmonar más profunda, en la que, inesperadamente, la exposición sistémica no sea significativamente mayor que la de las formulaciones actualmente en el mercado.

Descripción de la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica en solución para aerosol tal como se define en la reivindicación 1 para administrarse mediante pMDI, que tiene un periodo de conservación adecuado para uso farmacéutico, que comprende formoterol como ingrediente activo, un propulsor de HFA y una cantidad adecuada de disolvente común, en la que el ingrediente activo está completamente disuelto en el sistema propulsor-disolvente común y la cantidad de agua residual es inferior a 1500 ppm sobre el peso total de la formulación. Dicha solución es capaz de proporcionar con la pulsación de la formulación una fracción de al menos el 30% de partículas iguales o inferiores a 1,1 micrómetros, tal como se define por el contenido en las etapas S6-AF de un Impactador de Cascada Andersen respecto a la cantidad total de la dosis de la partícula fina recogida en las etapas S3-AF del impactador.

La formulación de la invención es capaz de liberar una fracción significativa de partículas que tenga un diámetro igual o inferior a 1,1 micrómetros, que comprende tanto partículas extrafinas, de acuerdo con la definición de Martin R en J Allergy Clin Immunol 2002, 109 (Supl. 2) , 447-460, como partículas que tienen un diámetro igual o inferior a 0,3 micrómetros (partículas ultrafinas, de acuerdo con la definición de otros autores). En virtud de estas características, la formulación de la invención se denominará, en adelante en la presente memoria, formulación superfina.

En la técnica anterior, las formulaciones en aerosol en submicrómetros (incluidas las formulaciones de HFA) sólo se han notificado como microemulsiones que contienen agentes de superficie activa, tales como lecitina (documentos WO 01/78689, WO 00/27363; Dickinson P y col., J Drug Target 2001, 9, 295-302).

Como un aspecto preferido de la presente invención, los autores proporcionan una formulación farmacéutica en aerosol que comprende 0,003-0,192% p/v de fumarato de formoterol como ingrediente activo en solución en un propulsor HFA licuado y etanol anhidro como disolvente común, que se caracteriza por que la fracción de partículas iguales o menores a 1,1 micrómetros es superior, o de al menos el 30%, y el contenido en humedad determinado mediante el método de Karl-Fischer es inferior a 1500 ppm. De forma ventajosa, el pH de la formulación está entre 3,0 y 4,5, determinado en el sistema de vehículo modelo indicado en el documento EP 1157689.

Sorprendentemente, se ha encontrado que tras la administración de las formulaciones en solución de formoterol con una fracción significativa de partículas iguales o inferiores a 1,1 micrómetros, los niveles plasmáticos del ingrediente activo en la fase más temprana de la absorción se comparan con los de la formulación de referencia con CFC del mercado (Foradil), que tiene una pequeña fracción por debajo de 1,1 micrómetros.

Además, se ha descubierto que la exposición sistémica total correspondiente a la fracción de fármaco absorbido a través del pulmón más la cantidad tragada y absorbida en el intestino es ligeramente inferior a la de la formulación de referencia, lo que hace que la formulación de la invención sea potencialmente mejor tolerada.

Una baja exposición sistémica de formoterol es particularmente ventajosa, ya que la cantidad de fármaco absorbido en la circulación sanguínea es responsable de los efectos secundarios sobre el sistema cardiovascular.

Como comunica el solicitante en el documento EP1157689, mediante el ajuste del pH aparente es posible mejorar espectacularmente la estabilidad química de formoterol en solución en un propulsor de HFA y un disolvente común. La adición de una cantidad baja de miristato de isopropilo puede mejorar adicionalmente la estabilidad química del compuesto.

Actualmente se ha encontrado, como se demuestra en el ejemplo 3, que el formoterol, en esta clase de formulación, es extremadamente sensible a la humedad residual y, para una cantidad de agua superior a 1500 ppm sobre el peso total de la formulación, su contenido disminuye a un nivel tal (menor de 90% p/p) que ya no es aceptable para fines farmacéuticos. La influencia de un contenido de agua residual sobre la estabilidad química del ingrediente activo es particularmente espectacular en las formulaciones superfinas de alta eficiencia que carecen de miristato de isopropilo.

En la técnica anterior se han descrito las formulaciones en solución con HFA de β_2-agonistas para la liberación en aerosol mediante inhaladores presurizados de dosis medida.

El documento WO 94/13262, a nombre de Boehringer Ingelheim, proporciona formulaciones en solución para aerosol que comprenden un medicamento, un propulsor HFC, un disolvente común y un ácido inorgánico u orgánico como estabilizante para prevenir la degradación química del ingrediente activo. La mayoría de los ejemplos se refieren a bromuro de ipratropio, un fármaco anticolinérgico. Aunque se cita al formoterol entre otros ingredientes activos, no se comunica ningún ejemplo. En lo que se refiere a los β_2-agonistas, sólo se ponen ejemplos de las formulaciones que contienen fenoterol, un derivado de acción corta no relacionado químicamente con el formoterol. Además, aparte del bromuro de ipratropio, en el documento WO 94/13262 no se proporcionan guías con respecto a la cantidad de ácido que se debe añadir con el fin de estabilizar los medicamentos sin comprometer la estabilidad de toda la composición en el bote. La única pista se puede encontrar en la página 5, líneas de 15 a 16, que indica que se debe añadir una cantidad de ácido inorgánico para obtener un valor de pH de 1 a 7, por tanto un intervalo muy amplio y genérico. En lo que se refiere al contenido en agua, en la solicitud se indica que también puede haber en el sistema propulsor/disolvente común una pequeña cantidad de agua (de hasta aproximadamente 5% en peso). En el caso del bromuro de ipratropio, se comunica que la adición de 1% de agua reduce la descomposición producida por deshidratación. El documento no menciona los efectos del agua sobre β_2-agonistas y, especialmente, el efecto que una cantidad de agua residual superior a 1500 ppm podría tener sobre la estabilidad química de formoterol en solución en el sistema del propulsor/disolvente común.

El documento WO 98/34596, a nombre de 3 M, se refiere a las formulaciones en solución que contienen un propulsor y un polímero fisiológicamente aceptable que podría ayudar a la solubilización y la estabilidad también de los ingredientes activos.

El documento WO 98/34595, a nombre de Jago Research, se refiere a formulaciones para aerosol en forma de soluciones o suspensiones en las que el propulsor es una mezcla de un HFA y dióxido de carbono. La presencia de dióxido de carbono puede mejorar la estabilidad física y química de los compuestos activos. El formoterol se cita entre los compuestos activos que se pueden usar, pero no se comunican ejemplos.

El documento WO 00/06121, a nombre de Jago Research, se refiere a mezclas de propulsor para aerosol que contienen monóxido de dinitrógeno y un hidrofluoroalcano en la preparación de aerosoles en suspensiones y soluciones. El uso de monóxido de dinitrógeno puede mejorar la estabilidad durante el almacenamiento de los ingredientes activos sensibles a la oxidación. En lo que se refiere a LABA, tales como fumarato de formoterol y xinafoato de salmeterol, sólo se comunican ejemplos referidos a suspensiones.

El documento WO 99/65460 a nombre de BakerNorton, reivindica MDI presurizados que contienen formulaciones estables de un fármaco β_2-agonista en suspensión o solución. Los ejemplos se refieren a soluciones de fumarato de formoterol que contienen un propulsor de HFA y etanol como disolvente común, cargados en botes de cristal convencionales revestidos con aluminio o con plástico. Muestras almacenadas en condiciones aceleradas (40ºC, 75% de humedad relativa) durante un periodo de tiempo muy corto, un mes, exhibieron aproximadamente un 10% de pérdida de fármaco. De acuerdo con la guía farmacéutica de la ICH Q1A "Stability Testing of new Active Substances (and Medicinal Products)" de octubre de 1993, un cambio del 5% en el ensayo del ingrediente activo con respecto a su valor inicial no cumple los criterios de aceptación. Además, incluso en dicho documento no se menciona el espectacular efecto del agua residual sobre la estabilidad química del formoterol y sus sales.

En el documento WO 98/56349, el solicitante describe composiciones en solución para usar en un inhalador en aerosol, que comprende un material activo, un propulsor que contiene un hidrofluoroalcano (HFA), un disolvente común y que además comprende un componente de baja volatilidad para incrementar el diámetro aerodinámico de la mediana de la masa (DAMM) de las partículas de aerosol al pulsar el inhalador. En algunos casos se puede añadir a la composición una pequeña cantidad de agua para mejorar la solución del material activo y/o el componente de volatilidad baja en el disolvente común.

En el documento EP 1157689, el solicitante divulga composiciones farmacéuticas en aerosol que comprenden un β_2-agonista perteneciente a la clase de derivados de fenilalquilamino en solución en un propulsor de HFA, un disolvente

común cuyo pH aparente se ha ajustado para estar entre 2,5 y 5,0 con el fin de garantizar un período de conservación adecuado. En una forma de realización concreta de la invención se añade miristato de isopropilo (IPM) como componente de baja volatilidad, con el fin de incrementar el DAMM de las partículas de aerosol y mejorar adicionalmente la estabilidad de la formulación. En lo que se refiere al papel del agua, se indica sólo genéricamente que la humedad, en el caso de ciertos ingredientes activos tales como formoterol, podría ser perjudicial para la estabilidad (química) durante el almacenamiento. Las formulaciones en solución con HFA 134a basada en formoterol que contienen 12% p/p de etanol con o sin 1,0% p/p en el IPM se indican en el ejemplo 5. No se proporcionan guías en el documento EP 1157689 para mejorar más la estabilidad de las formulaciones relevantes controlando estrictamente la cantidad residual de agua, en particular cuando se evita el uso de IPM, que mejora la estabilidad química del formoterol. En el documento EP 1 157 689 no hay ninguna preferencia para las composiciones que contienen IPM o no.

Como se ha mencionado en lo que antecede, las formulaciones de la invención también pueden comprender un ingrediente activo adicional. En particular, la adición de un corticosteroide a un β_2-agonista de acción prolongada proporciona un control óptimo del asma en la mayoría de los pacientes y cada vez más se usan combinaciones fijas como controlador cómodo en pacientes con asma persistente. También se ha comunicado que cada clase de fármaco potencia las acciones beneficiosas del otro. De hecho, los corticosteroides incrementan la expresión de los receptores β_2 y los protegen contra la regulación por disminución en la respuesta a la exposición al β_2-agonista de acción prolongada, mientras que el β_2-agonista puede potenciar las acciones antiinflamatorias de los corticosteroides (Barnes P y col., Eur Respir J 2002, 19, 182-191).

De acuerdo con lo anterior, otro objeto de la presente invención es proporcionar formulaciones de formoterol altamente eficientes que comprenden adicionalmente un esteroide. La fracción elevada de partículas superfinas de la formulación de la invención puede permitir que ambos fármacos alcancen la región de las vías aéreas periféricas pequeñas de tal modo que ejercen mejor sus efectos sinérgicos en las enfermedades pulmonares distales (véase lo que antecede). Además, en vista de las características mencionadas en lo que antecede, podría ser posible desarrollar formulaciones que comprenden combinaciones fijas de formoterol y un esteroide, en las que este último podría estar presente a una dosis menor, mientras mantiene el mismo efecto terapéutico.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar formulaciones de formoterol altamente eficientes en combinación con un derivado anticolinérgico similar a la atropina, tal como bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio y bromuro de tiotropio, con el fin de proporcionar un medicamento particularmente eficaz para el tratamiento de la EPOC.

También se proporciona un procedimiento para cargar un inhalador de aerosol con una composición de la invención, en el que el procedimiento comprende:

(a) preparación de una solución de uno o más ingredientes activos en uno o más disolventes comunes

(b) opcionalmente ajustar el pH de la solución

(c) cargar el dispositivo con dicha solución

(d) sellar con válvulas y gasear

(e) añadir un propulsor que contiene un hidrofluoroalcano (HFA).

Otro aspecto más de la invención comprende el uso del formoterol completamente disuelto en el sistema de propulsor/disolvente común y capaz de proporcionar al pulsar una fracción de al menos 30% de las partículas emitidas con un diámetro aerodinámico igual o inferior a 1,1 micrómetros, para el tratamiento de trastornos respiratorios, tales como asma y EPOC.

En vista de su característica técnica de proporcionar al pulsar una fracción de partículas con un diámetro aerodinámico inferior a 1,1 micrómetros, de al menos un 30%, la formulación de la invención puede ser particularmente eficaz para el tratamiento del asma, EPOC y, en general, de las afecciones de obstrucción de las vías aéreas, en las que la patología está asociada con hipersecreción de moco, que dificulta la difusión del fármaco.

Además, puede ser clínicamente útil como tratamiento para acelerar la resolución del edema alveolar y de enfermedades relacionadas con déficit del tensioactivo, tales como lesiones pulmonares agudas (LPA) y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

Descripción detallada de la invención

Las formulaciones en aerosol de la invención se definen en la reivindicación 1.

El fumarato de (R,R)-(±)-formoterol como ingrediente activo se puede usar solo o en combinación con esteroides tales como dipropionato de beclometasona (BDP) , flunisolida, furoato de mometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida, budesónida y su epímero 22R, con derivados anticolinérgicos similares a atropina tales como bromuro de

ipratropio, bromuro de oxitropio, bromuro de tiotropio o con fármacos útiles para el tratamiento de enfermedades respiratorias, tales como metilxantinas, anti-leucotrienos e inhibidores de la fosfodiesterasa.

Las combinaciones preferidas se refieren a formoterol y BDP, budesónida o su epímero 22R.

La concentración de formoterol en la formulación de HFA dependerá de la cantidad terapéutica que se va a liberar, preferentemente, en una o dos pulsaciones.

En lo anterior, las concentraciones farmacológicas se expresan en (p/v) y como sal de fumarato. Se pueden calcular los correspondientes porcentajes como (p/p) mediante la determinación de la densidad del vehículo.

La formulación de acuerdo con la invención se cargará en un envase equipado con una válvula dosificadora adecuada. Los autores prefieren que la formulación se accione mediante una válvula dosificadora capaz de liberar un volumen de entre 25 µl y 100 µl, por ejemplo 50 µl o 63 µl. 100 µl también es adecuado.

La concentración de formoterol variará entre 0,003 y 0,192% en p/v, preferentemente entre 0,006 y 0,048% en p/v con el fin de liberar de 3 a 48 µg, preferentemente 6 ó 12 µg por pulsación.

Por ejemplo, para una dosis de 12 µg, cuando se usa un volumen de dosificación de 100 µl, la concentración final de fumarato de formoterol liberada por pulsación sería 0,012% en p/v; cuando se usa un volumen de dosificación de 50 µl, la concentración final de fumarato de formoterol sería del doble, por ejemplo 0,024% p/v y cuando se usa un volumen de dosificación de 63 µl, que es la preferida, la concentración final sería 0,019% p/v.

El régimen de dosificación pretendido es de dos veces o una vez al día, en el que la dosis diaria adecuada está en el intervalo de 6 a 48 µg.

El intervalo de pH aparente está entre 3,0 y 4,5. Se pueden usar ácidos minerales fuertes seleccionados preferentemente de ácido clorhídrico, nítrico, fosfórico, para ajustar el pH aparente, más preferentemente de ácido clorhídrico.

La cantidad de ácido que se ha de añadirse para alcanzar el pH aparente deseado se predeterminará en el vehículo modelo comunicado en el documento EP 1157689 y dependerá del tipo y concentración del ingrediente activo y la cantidad del disolvente común. Para las soluciones de fumarato de formoterol de 0,019% p/v en 12% de p/p de etanol y HFA 134a c.s. para aproximadamente 10 ml, ventajosamente se añade una cantidad comprendida entre 3,85 y 4,85 µl de HCl 1M, preferentemente entre 4,15 y 4,55 µl de HCl 1M, con el óptimo de 4,35 µl. En términos más generales, la concentración de HCl 1M está entre 0,030% p/p y 0,045% p/p, preferentemente entre 0,035% y 0,040% p/p sobre el peso total de la formulación.

La cantidad de agua es inferior a 1500 ppm, preferentemente inferior a 1000 ppm, incluso más preferentemente inferior a 500 ppm sobre el peso total de la formulación.

Las formulaciones de la invención se cargarán en botes adecuados para liberar las formulaciones farmacéuticas en aerosol, tal como botes de plástico o de cristal revestidos de plástico o, preferentemente, un bote de metal, por ejemplo un bote de aluminio. Asimismo, las formulaciones se pueden cargar en botes que tienen parte o todas las superficies internas fabricadas de aluminio anodizado, acero inoxidable o revestidos con un revestimiento orgánico inerte. Ejemplos de revestimientos preferidos son resinas epoxi-fenol, polímeros perfluorados tales como perfluoroalcoxialcano, perfluoroalcoxialquileno, perfluoroalquilenos tales como poli-tetrafluoroetileno (Teflón), etilenpropileno fluorado, polietersulfona y un copolímero de etilenpropileno fluorado y polietersulfona. Otros revestimientos adecuados podrían ser poliamida, poliimida, poliamidaimida, sulfuro de polifenileno o sus combinaciones.

Para mejorar adicionalmente la estabilidad, se pueden usar botes que tienen un aro de bordes redondeados, preferentemente un cuello laminado o aro laminado, una parte o todo el aro enrollado se puede usar de acuerdo con las enseñanzas de la solicitud pendiente de tramitación n.º WO 02/72448.

El bote está cerrado con una válvula dosificadora. Las válvulas dosificadoras están diseñadas para liberar una cantidad medida de la formulación por pulsación e incorporan una junta para prevenir pérdidas de propulsor a través de la válvula.

La junta puede comprender cualquier material elastomérico adecuado, tal como, por ejemplo, polietileno de baja densidad, clorobutilo, cauchos de butadieno-acrilonitrilo blanco y negro, caucho de butilo, neopreno, EPDM (un polímero de monómero etilenpropilenodieno) y TPE (elastómero termoplástico). Se prefieren los cauchos de EPDM y TPE. Los cauchos de EPDM son particularmente preferidos. Las válvulas adecuadas están disponibles comercialmente en fabricantes bien conocidos en la industria de los aerosoles, por ejemplo en Valois, Francia (p. ej., DF10, DF30, DF60) , Bespak plc, Reino Unido (p. ej., BK300, BK356, BK357) y 3M-Neotechnic Ltd, Reino Unido (p.ej., Spraymiser). La válvula DF31 de Valois, Francia, también es adecuada. Los sellos de la válvula, especialmente el sello de la junta, y también los sellos alrededor de la cámara de dosificación, se fabricarán, preferentemente, con un

material que sea inerte y resista la extracción en el contenido de la formulación, especialmente cuando el contenido incluye etanol.

Los materiales de la válvula, especialmente el material de fabricación de la cámara de dosificación, se fabricarán, preferentemente, con un material que sea inerte y que resista la distorsión por los contenidos de la formulación, especialmente cuando los contenidos incluyen etanol. Materiales particularmente adecuados para usar en la fabricación de la cámara de dosificación incluyen poliésteres, por ejemplo polibutilentereftalato (PBT) y acetales, especialmente PBT.

Los materiales de fabricación de la cámara de dosificación y/o del tronco de la válvula pueden estar fluorados, parcialmente fluorados o impregnados con sustancias que contienen flúor con el fin de resistir la sedimentación del fármaco.

Para la preparación de lotes a gran escala para la producción comercial de botes cargados se pueden usar procedimientos de fabricación a granel y maquinaria convencionales bien conocidos para los expertos en la técnica de la fabricación de aerosoles farmacéuticos. Por tanto, por ejemplo, en un procedimiento de fabricación a granel se enrolla una válvula dosificadora sobre un bote de aluminio para formar un bote vacío. El medicamento se añade a un vaso de carga y a presión se carga una mezcla de etanol, opcionalmente agua y propulsor licuado, a través del vaso de carga en un vaso de fabricación. Después, a través de la válvula dosificadora se carga en el bote una alícuota de la formulación.

En un procedimiento alternativo, una alícuota de la formulación licuada se añade a un bote abierto en condiciones lo suficientemente frías de modo que la formulación no se vaporiza y, después, se engarza una válvula dosificadora sobre el bote.

En un procedimiento alternativo, una alícuota del medicamento disuelto en el agente de solubilización se introduce en un bote vacío, se engarza una válvula dosificadora y, después, el propulsor se carga en el bote a través de la válvula. Preferentemente, los procedimientos se llevan a cabo en una atmósfera inerte mediante, por ejemplo, insuflación de nitrógeno, con el fin de evitar captar humedad del aire.

Cada bote cargado está fijado convenientemente en el interior de un dispositivo de tunelación adecuado antes de usar para formar un inhalador de dosis medida para la administración del medicamento en los pulmones de un paciente. Los dispositivos de tunelación adecuados comprenden, por ejemplo, un accionador de válvula y un paso cilíndrico o de tipo cono a través del cual el medicamento se puede liberar a partir del recipiente cargado mediante la válvula dosificadora en la boca de un paciente, por ejemplo un accionador de boquilla.

En una disposición típica, el tronco de la válvula se asienta en un bloque de boquilla que tiene un orificio que lleva a una cámara de expansión. La cámara de expansión tiene un orificio de salida que se extiende dentro de la boquilla. Normalmente, los diámetros del orificio pulsador (de salida) en el intervalo de 0,15-0,45 mm, especialmente de 0,2-0,45 mm, son adecuados, por ejemplo de 0,25, 0,30, 0,33 ó 0,42. También es adecuado el de 0,22 mm. Para ciertas formulaciones sería útil utilizar orificios pulsadores perforados con láser que tengan un diámetro que varía de 0,10 a 0,22 mm, en particular de 0,12 a 0,18 mm como los descritos en la solicitud pendiente de tramitación n.º EP 1130521.6.

El uso de dichos orificios finos también incrementa la duración de la generación de nubes y disminuye su velocidad. Estos cambios facilitan la coordinación de la generación de nubes con la lenta inspiración del paciente.

Dado que se tiene que evitar la introducción de agua en la formulación, puede desearse envolver el producto MDI en un paquete, preferentemente flexible, capaz de resistir la entrada de agua. También puede desearse incorporar un material dentro del empaquetado que sea capaz de absorber cualquier propulsor y disolvente común que pueda escaparse del envase. (p. ej., un tamiz molecular).

La distribución aerodinámica del tamaño de partícula de cada formulación analizada de la invención se puede caracterizar usando un Impactador de Cascada de múltiples etapas de acuerdo con el procedimiento descrito en la Farmacopea Europea, 2ª Edición, 1995, parte V.5.9.1, páginas 15-17. En este caso específico, se utilizó un Impactador de Cascada Andersen (ACI) a un caudal de 28,3 l/min. El depósito del fármaco en cada placa ACI se determinó mediante cromatografía de líquidos a presión alta (HPLC). La dosis media liberada se calculó a partir del depósito acumulado en el ACI. La dosis media respirable (dosis de partícula fina) se obtuvo a partir del depósito en las etapas 3 (S3) en el filtro (AF) correspondiente a partículas ≤ 4,7 micrómetros, dividido por el número de pulsación por experimento, mientras que la dosis media “superfina” se obtuvo a partir del depósito en las etapas 6 en el filtro correspondiente a las partículas ≤ 1,1 micrómetros.

La administración de las formulaciones de la invención puede estar indicada para el tratamiento de síntomas leves, moderados o graves, agudos o crónicos, o para el tratamiento profiláctico de enfermedades respiratorias tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). También se pueden beneficiar de este tipo de formulación otros trastornos inflamatorios caracterizados por la obstrucción de las vías aéreas periféricas como resultado de inflamación y presencia de moco, tales como la bronquiolitis obstructiva crónica y la bronquitis crónica.

La invención se ilustra con referencia a los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1- Formulación HFA superfina de formoterol

Se preparó una formulación con la composición del siguiente modo:

Componentes	Cantidades		
	Por unidad		Dosis nominal
		%	µg
Fumarato de formoterol	1,92 mg	0,019 p/v	12
Etanol anhidro	1.416,7 mg	12 p/p	-
HCl 1M	4,40 mg*	0,037 p/p	-
HFA 134a (c.s. para 10,09 ml)	11,808 mg	-	-
* equivalente a 4,35 µl			

La formulación (120 pulsaciones/bote, media de 40 pulsaciones) se cargó en envases estándar de aluminio (carga a presión en dos etapas) a presión y provistos con una válvula dosificadora que tiene una cámara de dosificación de 63 µl. Se usaron dos pulsadores con un orificio de diámetro de 0,30 y 0,42 mm. Los resultados se obtuvieron como la media de 2 botes.

La distribución aerodinámica del tamaño de partícula se determinó mediante ACI de acuerdo con la descripción de la página 17, líneas 4 a 12.

Las características de liberación de la formulación se exponen en la tabla 1 en comparación con la formulación de referencia con CFC actualmente disponible en el mercado (Foradil). En particular se comunican los parámetros siguientes: i) la dosis nominal: la dosis teórica por pulsación sencilla; ii) la dosis liberada: la cantidad de partículas activadas depositada en todas las etapas ACI; iii) la dosis respirable (la dosis de partícula fina): la cantidad de partículas activas de tamaño igual o inferior a 4,7 micrómetros (S3-AF) ; iv) la fracción respirable (fracción de partículas finas): la proporción entre la dosis respirable y la dosis liberada; v) la dosis "superfina": la cantidad de partículas activas iguales o inferiores a 1,1 micrómetros (S6-AF) ; iv) la fracción "superfina": la proporción entre la dosis "superfina" y la dosis respirable.

Tabla 1 - Características de liberación de las formulaciones en solución de HFA de formoterol del Ejemplo 1

	Dosis nominal (µg)	Dosis liberada (µg)	Dosis respirable (µg)	Fracción respirable (%)	Dosis superfina (µg)	Fracción superfina (%)
Formulación Ej. 1 Puls 0,30 mm	12	10,02	3,31	32,5	2,53	76,4
Formulación Ej. 1 Puls 0,42 mm	12	10,84	2,14	19,7	1,57	73,3
Foradil	12	11,1	5,70	51,4	1,18	20,7

Los resultados muestran que la formulación de referencia tras la pulsación muestra una fracción respirable superior, mientras que las formulaciones de la invención dan lugar a un porcentaje espectacularmente superior con un diámetro igual o inferior a 1,1 micrómetros, partículas que se piensa que alcanzan mejor el tracto distal de los bronquiolos.

Ejemplo 2 - Estudio de farmacocinética

El objetivo del estudio era evaluar la farmacocinética del formoterol en 6 voluntarios sanos tras una única administración de las formulaciones de formoterol del ejemplo 1 a una dosis de 120 µg (10 inhalaciones x 12 µg/inhalación) en comparación con la formulación de CFC comercializada (Foradil). El protocolo experimental se comunica del siguiente modo:

Tratamientos

- Foradil CFC 120 µg. (10 inhalaciones x 12 µg/inhalación): Formulación de referencia
- Formoterol/HFA orificio de 0,42 mm 120 µg. (10 inhalaciones x 12 µg/inhalación): Formulación de prueba
- Formoterol/HFA orificio de 0,30 mm 120 µg. (10 inhalaciones x 12 µg/inhalación): Formulación de prueba

El estudio fue un estudio sencillo de grupos cruzados; los sujetos recibieron el fármaco a las 8 de la mañana. El periodo de lavado entre diferentes tratamientos fue de al menos 1 semana. Se instruyó a los pacientes para que tomaran 10 dosis. El tiempo 0 para cada dosis se definió como el momento en el que se pulsó por primera vez el MDI.

Bioanálisis

El ensayo de formoterol se llevó a cabo empleando el método validado de HPLC/EM con un LOQ de 2 pg/ml.

Los parámetros farmacocinéticos se indican en la tabla 2, mientras que en la figura 1 se muestra la concentración plasmática en las primeras dos horas.

Tabla 2 - Parámetros farmacocinéticos

	Foradil CFC	Formoterol HFA del Ej.1 0,42 mm	Formoterol HFA del Ej.1 0,30 mm
Cmáx (pg ml^{-1})	159 ± 34	150 ± 36	158 ± 32
$AUC_{(0-20\ min)}$ ($pgml^{-1}$ *h)	35,4 ± 9,0	34,3 ± 7,3	36,5 ± 7,3
AUC_t ($pgml^{-1}$*h)	655 ± 153	611 ± 103	578 ± 98
La $C_{máx}$ es la concentración máxima en plasma $AUC_{0-20\ min}$ es el área bajo la curva de los niveles plasmáticos desde el tiempo 0 h a 20 minutos; AUC_t es el área bajo la curva de los niveles plasmáticos desde el tiempo 0 hasta el último punto de datos mensurables.			

Los resultados demuestran que las formulaciones con formoterol del Ejemplo 1, a pesar de su diferente distribución del tamaño de partícula caracterizada por una fracción elevada de partículas iguales o inferiores a 1,1 µm, muestran niveles plasmáticos en el intervalo de tiempo de 0 a 20 minutos, que refleja la cantidad de fármaco absorbido del pulmón comparable a la formulación de referencia.

Sorprendentemente, la exposición sistémica total (véase la Figura 1), correspondiente a la fracción de fármaco absorbida por el pulmón más la cantidad tragada y absorbida por el intestino, es ligeramente menor con las formulaciones de la invención que con la de referencia. Esto puede considerarse una ventaja, dado que para un fármaco que ejerce su actividad a nivel pulmonar, una reducida exposición sistémica puede traducirse en una disminución del riesgo de efectos sistémicos no deseados.

En un estudio clínico preliminar, también se demostró que las formulaciones de los ejemplos 1 y 2 tienen una acción broncodilatadora equivalente a la de la formulación de referencia en el propulsor CFC y una buena tolerabilidad.

Ejemplo 3 - Efecto de la humedad residual en el ensayo de formoterol

La formulación del ejemplo 1 cargada en botes convencionales de aluminio se almacenó en diferentes condiciones (25ºC, 40ºC) y durante tiempos diferentes (0, 3, 6 meses).

El ensayo de formoterol se determinó mediante HPLC, mientras que el contenido en agua se determinó mediante el método de Karl-Fischer.

Los resultados, indicados en la figura 2, muestran una correlación lineal inversa entre el ensayo de formoterol y la cantidad residual de agua. Los números entre paréntesis se refieren a las condiciones de tiempo y temperatura, respectivamente. El ensayo de formoterol para una humedad residual menor de 1500 ppm cumple los requisitos de la guía Q1A de la ICH, mientras que para una humedad residual superior a 1500 ppm, el ensayo disminuye por debajo del 90%.

Ejemplo 4 - Estudio de estabilidad

Se inició un estudio de estabilidad en una formulación preparada de acuerdo con el ejemplo 1 almacenando los botes en posición vertical e invertidos a 5ºC.

Los ensayos de formoterol y sus sustancias principales relacionadas (productos de degradación) se determinaron mediante HPLC.

A los doce meses, el ensayo de formoterol es superior al 95% y, por tanto, cumple los requisitos de la guía Q1A de la ICH. En estas condiciones de almacenamiento, el contenido en agua se mantiene por debajo de 1000 ppm.

Las condiciones de almacenamiento son las mismas que las del producto de referencia Foradil®, mientras que el periodo de conservación es mejor, ya que este último tiene que conservarse en el refrigerador a temperatura durante un máximo de nueve meses.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica de aerosol para su administración mediante un inhalador presurizado de dosis medida, que comprende como ingrediente activo fumarato de (R,R)-(±)-formoterol en una concentración comprendida entre 0,003 y 0,192% p/v, en una solución de propulsor HFA 134a licuado y etanol anhidro como disolvente común, en donde el pH está comprendido entre 3,0 y 4,5 y se ajusta añadiendo ácido clorhídrico, que se caracteriza por que la cantidad de agua residual es inferior a 1500 ppm en base al peso total de la formulación y que la fracción de partículas iguales o menores a 1,1 µm liberada por pulsación del inhalador es superior o de al menos el 30% tal como se define por el contenido en las etapas S6-AF de un Impactador de Cascada Andersen, respecto al contenido de las etapas S3-AF, de acuerdo con el procedimiento descrito en la Farmacopea Europea, segunda edición, 1995, parte v.5.9.1, páginas 15-17.

2. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad de agua residual es inferior a 1000 ppm.

3. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad de agua residual es inferior a 500 ppm.

4. Una formulación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, en la que la fracción superfina es mayor del 50%.

5. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el ingrediente activo está en una concentración comprendida entre 0,006 y 0,48% p/v.

6. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la concentración de etanol está comprendida entre 10 y 20% p/p.

7. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, cargada en un bote que tiene parte o todas sus superficies metálicas internas fabricadas de aluminio convencional, acero inoxidable, aluminio anodizado o revestidos con un revestimiento orgánico inerte.

8. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende un ingrediente activo adicional seleccionado de la clase de esteroides tales como dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida, budesónida y su epímero 22R, o derivados anticolinérgicos similares a la atropina tales como bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, bromuro de tiotropio.

9. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes cargada en un inhalador presurizado de dosis medida envuelto en un paquete capaz de resistir la entrada de agua.

10. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 en la que el paquete incorpora además un material capaz de absorber cualquier propulsor y disolvente común que pueda escaparse del envase tal como un tamiz molecular.

11. Un procedimiento para preparar las formulaciones farmacéuticas de las reivindicaciones 1-8, comprendiendo el procedimiento:

    (a) preparar una solución de uno o más ingredientes activos en etanol anhidro como disolvente común;

    (b) ajustar el pH de la solución;

    (c) cargar el dispositivo con dicha solución;

    (d) sellar con válvulas y gasear

    (e) añadir un propulsor que contiene hidrofluoroalcano (HFA) 134a.

Figura 1

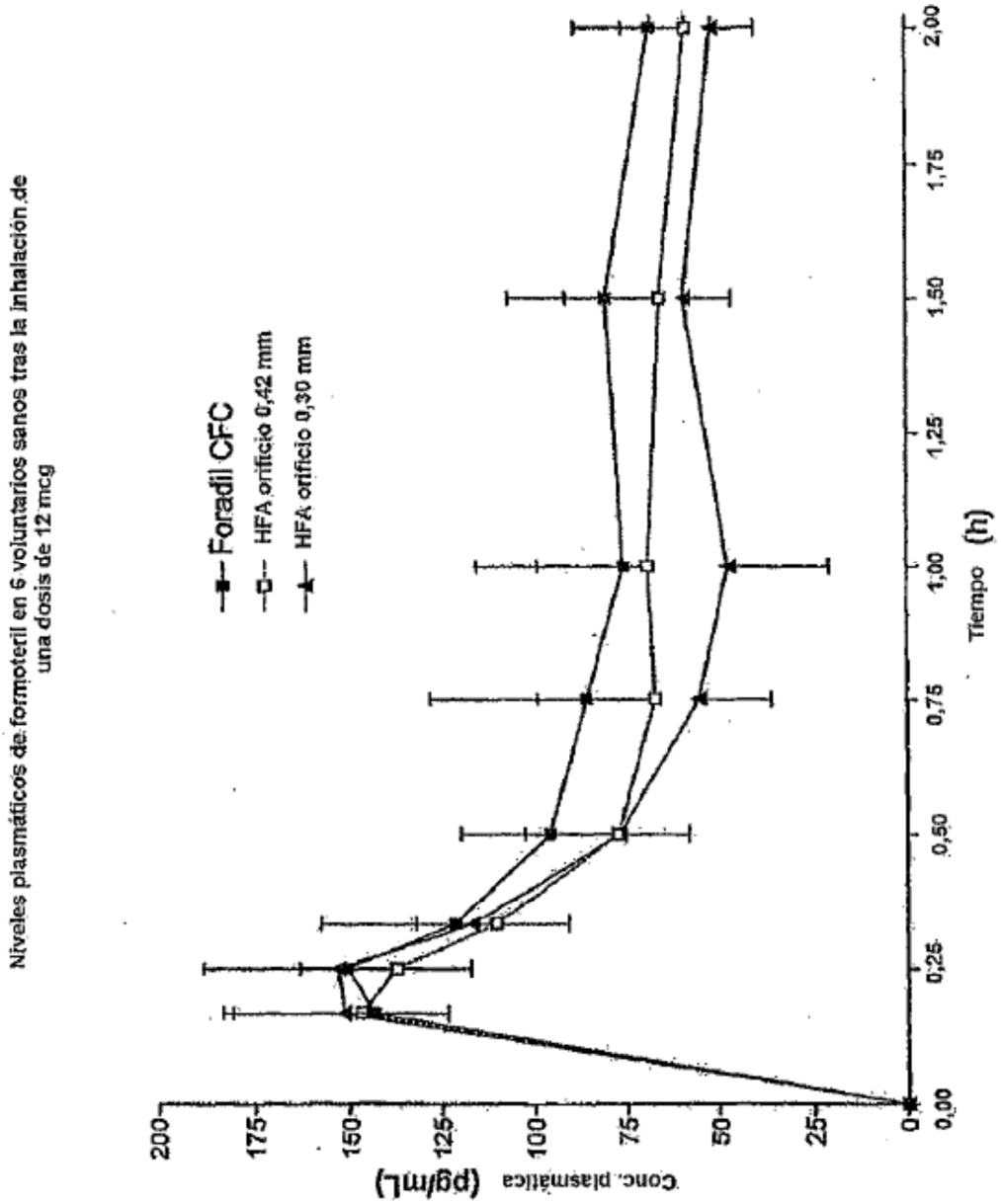
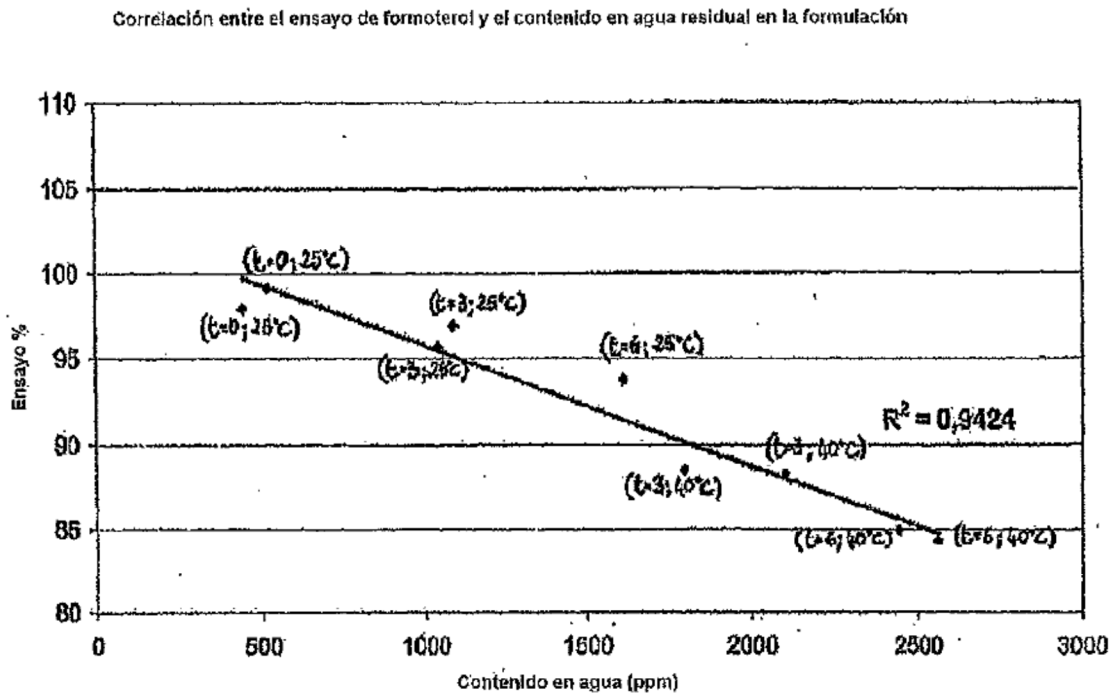

Niveles plasmáticos de formoterol en 6 voluntarios sanos tras la inhalación de una dosis de 12 mcg
Foradil CFC
HFA orificio 0,42 mm
HFA orificio 0,30 mm
Conc. plasmática (pg/mL)
200
175
150
125
100
75
50
25
0
0,00
0,25
0,50
0,75
1,00
1,25
1,50
1,75
2,00
Tiempo (h)

Figura 2



R^2 es el coeficiente de correlación derivado del análisis de regresión