(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 796 177**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.12.2016** **PCT/GB2016/053812**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **08.06.2017** **WO17093758**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2016** **E 16822716 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2020** **EP 3383366**

(54) Título: **Composición farmacéutica**

(30) Prioridad:

04.12.2015 GB 201521456
19.09.2016 GB 201615916

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.11.2020

(73) Titular/es:

MEXICHEM FLUOR S.A. DE C.V. (100.0%)
Eje 106 (Sin Número), Zona Industrial
78395 San Luis Potosi S.L.P., MX

(72) Inventor/es:

CORR, STUART y
NOAKES, TIMOTHY JAMES

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 796 177 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

Composición farmacéutica

La presente invención se refiere a la administración de formulaciones farmacológicas desde un dispositivo médico, como un inhalador de dosis medida (MDI), utilizando un propulsor que comprende 1,1-difluoroetano (HFA-152a). Más particularmente, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden el propulsor R-152a y una formulación farmacológica binaria que se disuelve o suspende en el precursor y a dispositivos médicos que contienen esas composiciones. Las composiciones farmacéuticas de la invención son particularmente adecuadas para administración desde un recipiente de aerosol presurizado usando un inhalador de dosis medida (MDI).

Los IDM son el tipo más importante de sistema de entrega de fármacos de inhalación y se conocen bien por los expertos en la técnica. Se diseñan para entregar, a petición, una cantidad discreta y precisa de un fármaco al tracto respiratorio de un paciente que usa un propulsor licuado en donde el fármaco se disuelve, suspende o dispersa. El diseño y el funcionamiento de los IDM se describen en muchos libros de texto convencionales y en la literatura de patente. Todos ellos comprenden un recipiente presurizado que contiene la formulación del fármaco, una boquilla y un conjunto de válvula que puede dispensar una cantidad controlada del fármaco a través de la boquilla cuando se activa. El conjunto de boquilla y válvula generalmente se encuentra en una carcasa equipada con una embocadura. La formulación de fármaco comprenderá un propulsor, en donde el fármaco se disuelve, suspende o dispersa y puede contener otros materiales tales como excipientes polares, tensioactivos y conservantes.

Con el fin de que un propulsor funcione satisfactoriamente en los IDM, necesita tener un número de propiedades. Estas incluyen un punto de ebullición y una presión de vapor apropiados de modo que se puedan licuar en un recipiente cerrado a temperatura ambiente para desarrollar una presión suficientemente alta cuando se activa el IDM para entregar el fármaco como una formulación atomizada incluso a bajas temperaturas ambiente. Además, el propulsor debe ser de baja toxicidad aguda y crónica y tener un alto umbral de sensibilización cardíaca. Debe tener un alto grado de estabilidad química en contacto con el fármaco, el recipiente y los componentes metálicos y no metálicos del dispositivo IDM y tiene una baja propensión a extraer sustancias de bajo peso molecular de cualquier material elastomérico en el dispositivo IDM. El propulsor también debe poder mantener el fármaco en una solución homogénea, en una suspensión estable o en una dispersión estable durante un tiempo suficiente para permitir la entrega reproducible del fármaco durante el uso. Cuando el fármaco está en suspensión en el propulsor, la densidad del propulsor líquido es deseablemente similar a la del fármaco sólido con el fin de evitar hundimiento o flotación rápidos de las partículas del fármaco en el líquido. Finalmente, el propulsor no debe presentar un riesgo de inflamabilidad importante para el paciente durante el uso. En particular, debería formar una mezcla no inflamable o de baja inflamabilidad cuando se mezcla con aire en el tracto respiratorio.

El diclorodifluorometano (R-12) posee una combinación adecuada de propiedades y fue durante muchos años el propulsor IDM más usado, a menudo mezclado con triclorofluorometano (R-11). Debido a la preocupación internacional de que clorofluorocarbonos (CFC) total y parcialmente halogenados, tal como diclorodifluorometano y triclorofluorometano, dañan la capa protectora de ozono de la tierra, muchos países firmaron un acuerdo, el Protocolo de Montreal, que estipula que su fabricación y uso deben ser seriamente restringidos y con el tiempo, eliminados por completo. El diclorodifluorometano y triclorofluorometano se eliminaron progresivamente para su uso en refrigeración en los años 1990, pero todavía se usan en pequeñas cantidades en el sector de los IDM como resultado de una exención de uso esencial en el Protocolo de Montreal.

Se introdujo 1,1,1,2-tetrafluoroetano (R-134a) como refrigerante de sustitución y propulsor IDM para R-12. 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (R-227ea) también se introdujo como un propulsor de reemplazo para diclorotetrafluoroetano (R-114) en el sector de MDI y a veces se usa solo o mezclado con R-134a para esta aplicación.

Aunque R-134a y R-227ea tienen bajos potenciales de agotamiento de ozono (ODP), tienen potenciales de calentamiento global (GWP), 1430 y 3220 respectivamente, que algunos organismos reguladores consideran ahora demasiado elevados, especialmente para usos dispersivos cuando se liberan en la atmósfera.

Un área industrial que ha recibido especial atención recientemente ha sido el sector de aire acondicionado automotriz, donde el uso de R-134a ha quedado bajo control reglamentario como resultado de la Directiva Europea de Aire Acondicionado Móvil (2006/40/CE). La industria está desarrollando un número de alternativas posibles al R-134a en el aire acondicionado de automóviles y otras aplicaciones que tienen un bajo potencial de calentamiento de invernadero (GWP) así como un bajo potencial de agotamiento del ozono (ODP). Muchas de estas alternativas incluyen hidrofluoropropenos, especialmente los tetrafluoropropenos, como 2,3,3,3-tetrafluoropropeno (R-1234yf) y 1,3,3,3-tetrafluoropropeno (R-1234ze).

Aunque las alternativas propuestas al R-134a tienen un bajo GWP, el estado toxicológico de muchos de los componentes, tales como algunos de los fluoropropenos, no está claro y es poco probable que sean aceptables para su uso en el sector de IDM durante muchos años, si es que lo hace.

También hay otros problemas con R-134a y R-227ea. La mayoría de las sustancias activas farmacéuticas para tratar trastornos respiratorios, tales como asma, tienden a no disolverse bien ni en R-134a ni en R-227ea y tienen que ser manipulados como suspensiones en el propulsor. Las suspensiones de fármacos dan lugar a un número de problemas, tales como bloqueo de la boquilla, aglomeración y sedimentación, haciendo este último problema esencial para agitar minuciosamente el IDM antes de su uso para asegurar que el fármaco se distribuye uniformemente en el propulsor. Además, si la sustancia activa farmacéutica sedimenta rápidamente después de la resuspensión en el propulsor, como ocurre con frecuencia, entonces la composición propulsor/fármaco debe entregarse del IDM poco después de agitar, con el fin de asegurar que la dosis que se administra contiene una concentración de la sustancia activa farmacéutica.

El problema de los fármacos que se disuelven mal se ha abordado incluyendo un excipiente polar en la composición que ayuda o bien a disolver el fármaco para formar una solución o bien potencia el mojado de las partículas de fármaco suspendidas para producir una suspensión mejor dispersa y más estable. Un excipiente polar preferente es etanol. Sin embargo, el uso de grandes cantidades de etanol puede tender a dar como resultado una pulverización gruesa que tiene tamaños de gotitas que son demasiado grandes para una penetración aceptable en los pasajes bronquiales profundos del pulmón. Además, altos niveles de etanol pueden tener irritabilidad inaceptable para la boca y la garganta, especialmente con usuarios más jóvenes y pueden ser inaceptables por motivos religiosos.

También se han incluido tensioactivos en algunas formulaciones que incluyen fármacos que son insolubles o solo poco solubles en el propulsor, ya que estos también pueden ayudar a producir una suspensión más estable. Sin embargo, los tensioactivos deben seleccionarse cuidadosamente para su aceptabilidad en el pulmón y añadir una capa adicional de complejidad de formulación. En consecuencia, sería beneficioso formar una suspensión estable sin el uso de un tensioactivo.

Un fármaco de uso común para tratar asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es formoterol, más comúnmente en forma de su sal de fumarato dihidratada. Formoterol es un agonista selectivo, β2-adrenérgico de acción prolongada (LABA) que puede administrarse al tracto respiratorio mediante un MDI. Desafortunadamente, se ha demostrado que es difícil formular formoterol en una forma adecuada para administración con tecnología MDI debido a su limitada estabilidad física y química. El problema de la estabilidad es particularmente evidente cuando el formoterol se expone a otros componentes que a menudo se usan en formulaciones farmacéuticas, incluyendo excipientes, disolventes, por ejemplo, etanol y otros agentes terapéuticos. Otros agentes terapéuticos que se usan en combinación con formoterol incluyen corticosteroides y más particularmente los glucocorticosteroides. Las formulaciones de combinación particularmente deseables incluyen formoterol con uno o más corticosteroides seleccionados entre mometasona (a menudo como furoato), budesonida, beclometasona (a menudo como dipropionato) y fluticasona (a menudo como propionato).

La inestabilidad de las formulaciones farmacéuticas de formoterol puede dar como resultado una vida útil limitada a temperatura ambiente y puede requerir almacenamiento refrigerado antes de su uso.

WO 2012/007729 desvela una composición farmacéutica que comprende R(+) budesonida y uno o más broncodilatadores, como un agonista beta2.

Existe la necesidad de una composición farmacéutica de formoterol y un corticosteroide, especialmente budesonida, que pueda administrarse usando un MDI y que usa un propulsor que tenga un GWP reducido en comparación con R-134a y R-227ea. También existe la necesidad de una composición farmacéutica de formoterol y un corticosteroide, especialmente budesonida, que exhiba una estabilidad de almacenamiento mejorada.

Según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica, por ejemplo, una suspensión farmacéutica o una solución farmacéutica, comprendiendo dicha composición:

(i) al menos un compuesto de formoterol seleccionado entre formoterol, sales farmacéuticamente aceptables de formoterol, solvatos de formoterol y solvatos de sales farmacéuticamente aceptables de formoterol;
(ii) al menos un corticosteroide, especialmente budesonida;
(iii) un componente tensioactivo que comprende al menos un compuesto tensioactivo, especialmente al menos un compuesto tensioactivo seleccionado entre polivinilpirrolidona y polietilenglicoles; y
(iv) un componente propulsor del cual al menos 90 % en peso es 1,1-difluoroetano (R-152a).

La composición farmacéutica del primer aspecto de la invención contiene normalmente menos de 500 ppm de agua basado en el peso total de la composición farmacéutica. En una realización preferida, la composición farmacéutica del primer aspecto de la invención contiene menos de 100 ppm, preferentemente menos de 50 ppm, más preferentemente menos de 10 ppm y particularmente menos de 5 ppm de agua basado en el peso total de la composición farmacéutica. Al referirse al contenido de agua de la composición farmacéutica, se hace referencia al contenido de agua libre en la composición y no a cualquier agua que esté presente en cualquier compuesto farmacológico hidratado que pueda usarse como parte del componente farmacológico. En una realización especialmente preferente, la composición farmacéutica no contiene agua. Como alternativa, la composición

farmacéutica del primer aspecto puede contener más de 0,5 ppm de agua, por ejemplo, 1 ppm o más, pero menos que las cantidades discutidas anteriormente, ya que en la práctica puede ser difícil eliminar todo el agua de la composición y después retenerla en un estado libre de agua. Se prefieren bajos contenidos de agua porque tienden a reducir la degradación de los compuestos farmacológicos dando como resultado una composición con mayor estabilidad química.

En consecuencia una realización preferente del primer aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica, por ejemplo, una suspensión farmacéutica o una solución farmacéutica, comprendiendo dicha composición:

(i) al menos un compuesto de formoterol seleccionado entre formoterol, sales farmacéuticamente aceptables de formoterol, solvatos de formoterol y solvatos de sales farmacéuticamente aceptables de formoterol;
(ii) al menos un corticosteroide, especialmente budesonida;
(iii) un componente tensioactivo que comprende al menos un compuesto tensioactivo, especialmente al menos un compuesto tensioactivo seleccionado entre polivinilpirrolidona y polietilenglicoles; y
(iv) un componente propulsor del cual al menos 90 % en peso es 1,1-difluoroetano (R-152a),

en donde la composición contiene menos de 100 ppm, preferentemente menos de 50 ppm, más preferentemente menos de 10 ppm y particularmente menos de 5 ppm de agua basado en el peso total de la composición farmacéutica.

En una realización preferida, la composición farmacéutica del primer aspecto de la invención contiene menos de 1000 ppm, preferentemente menos de 500 ppm, más preferentemente menos de 100 ppm y particularmente menos de 50 ppm de oxígeno disuelto basado en el peso total de la composición farmacéutica. En una realización especialmente preferente, La composición farmacéutica no contiene oxígeno. Como alternativa, la composición farmacéutica del primer aspecto puede contener más de 0,5 ppm de oxígeno, por ejemplo, 1 ppm o más, pero menos que las cantidades discutidas anteriormente, ya que en la práctica puede ser difícil retener la composición en un estado libre de oxígeno. Se prefieren bajos contenidos de oxígeno porque tienden a reducir la degradación de los compuestos farmacológicos, dando como resultado una composición con mayor estabilidad química.

En consecuencia una realización preferente del primer aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica, por ejemplo, una suspensión farmacéutica o una solución farmacéutica, comprendiendo dicha composición:

(i) al menos un compuesto de formoterol seleccionado entre formoterol, sales farmacéuticamente aceptables de formoterol, solvatos de formoterol y solvatos de sales farmacéuticamente aceptables de formoterol;
(ii) al menos un corticosteroide, especialmente budesonida;
(iii) un componente tensioactivo que comprende al menos un compuesto tensioactivo, especialmente al menos un compuesto tensioactivo seleccionado entre polivinilpirrolidona y polietilenglicoles; y
(iv) un componente propulsor del cual al menos 90 % en peso es 1,1-difluoroetano (R-152a),

en donde la composición contiene menos de 1000 ppm, preferentemente menos de 500 ppm, más preferentemente menos de 100 ppm y particularmente menos de 50 ppm de oxígeno basado en el peso total de la composición farmacéutica.

La composición farmacéutica de la presente invención es adecuada para administración al tracto respiratorio usando un inhalador de dosis medida (MDI).

En una realización, la composición farmacéutica del primer aspecto de la presente invención incluye adicionalmente un excipiente polar, tal como etanol. Los excipientes polares se usan rutinariamente en composiciones farmacéuticas para tratar trastornos respiratorios que se administran mediante inhaladores de dosis medida (MDI). También se denominan disolventes, codisolventes, disolventes portadores y adyuvantes. Su inclusión puede servir para solubilizar el tensioactivo o el fármaco en el propulsor y/o inhibir la deposición de partículas farmacológicas en las superficies del inhalador de dosis medida que son contactadas por la composición farmacéutica a medida que pasa desde el recipiente en donde se almacena a la salida de la boquilla. También se usan como agentes de carga en procesos de llenado en dos etapas en donde el fármaco se mezcla con un excipiente polar adecuado. El excipiente polar de uso más común es etanol. Si se usa un excipiente polar, normalmente estará presente en una cantidad de 0,5 a 10 % en peso, preferentemente en una cantidad de 1 a 5 % en peso basado en el peso total de la composición farmacéutica.

En una realización preferida, la composición farmacéutica del primer aspecto de la presente invención está libre de excipientes polares como etanol.

La composición farmacéutica del primer aspecto de la presente invención preferentemente consiste esencialmente y más preferentemente consiste completamente en los cuatro componentes (i) a (iv) enumerados anteriormente. Por la expresión "consiste esencialmente en", los inventores quieren decir que al menos un 95 % en peso, más

preferentemente al menos 98 % en peso y especialmente al menos 99 % en peso de la composición farmacéutica consiste en los cuatro componentes enumerados.

El al menos un compuesto de formoterol seleccionado entre formoterol, sales farmacéuticamente aceptables de formoterol, solvatos de formoterol y solvatos de sales farmacéuticamente aceptables de formoterol, en lo sucesivo, el al menos un compuesto de formoterol y el al menos un corticosteroide pueden dispersarse o suspenderse en el propulsor. Las partículas de fármaco en tales suspensiones tienen preferentemente un diámetro inferior a 100 micrómetros, por ejemplo, inferior a 50 micrómetros. Sin embargo, en una realización alternativa, las composiciones farmacéuticas de la invención son soluciones con al menos un compuesto de formoterol y el al menos un corticosteroide disuelto en el propulsor, opcionalmente, aunque no usualmente, con la ayuda de un excipiente polar, tal como etanol.

El al menos un compuesto de formoterol y el al menos un corticosteroide en la composición farmacéutica de la invención en todos los aspectos y realizaciones desvelados en este documento están preferentemente en forma micronizada. Además, la composición farmacéutica de la invención en todos los aspectos y realizaciones desvelados en este documento está preferentemente libre de microestructuras perforadas.

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de formoterol incluyen sales de adición de ácido derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos, como clorhidrato, sulfato, fosfato, maleato, fumarato, tartrato, citrato, benzoato, metoxibenzoato, hidroxibenzoato, clorobenzoato, p-toluenosulfonato, metanosulfonato, ascorbato, salicilato, acetato, succinato, lactato, glutarato, gluconato y oleato. Se prefiere la sal de fumarato de formoterol y, en una realización particularmente preferente, la composición farmacéutica de la invención incluye fumarato de formoterol dihidratado. Las composiciones farmacéuticas especialmente precedentes son aquellas en donde el al menos un compuesto de formoterol consiste esencialmente en fumarato de formoterol dihidratado. Por la expresión "consiste esencialmente en", los inventores quieren decir que al menos un 95 % en peso, más preferentemente al menos 98 % en peso y especialmente al menos 99 % en peso del al menos un compuesto de formoterol es fumarato de formoterol dihidratado. Las más preferentes son las composiciones farmacéuticas en donde el al menos un compuesto de formoterol es completamente fumarato de formoterol dihidratado.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también incluyen un corticosteroide. Cualquiera de los corticosteroides que se han usado hasta ahora para tratar asma y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y que pueden administrarse usando un MDI puede usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Los corticosteroides adecuados incluyen budesonida, mometasona, beclometasona y fluticasona, así como sus sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos preferentes incluyen budesonida, furoato de mometasona, dipropionato de beclometasona y propionato de fluticasona. Los corticosteroides más preferentes son budesonida, mometasona, fluticasona y beclometasona, particularmente budesonida y mometasona y especialmente budesonida.

Las composiciones farmacéuticas especialmente preferentes son aquellas en donde el al menos un corticosteroide consiste esencialmente en budesonida. Por la expresión "consiste esencialmente en, los inventores quieren decir que al menos un 95 % en peso, más preferentemente al menos 98 % en peso y especialmente al menos 99 % en peso del al menos un corticosteroide es budesonida. Las más preferentes son las composiciones farmacéuticas en donde el al menos un corticosteroide es completamente budesonida.

En consecuencia, en una realización preferida, La composición farmacéutica de la invención comprende tanto fumarato de formoterol dihidratado como budesonida. Preferentemente, el fumarato de formoterol dihidratado y la budesonida son los únicos activos farmacéuticos en la composición farmacéutica de la invención.

La relación en peso del al menos un compuesto de formoterol, por ejemplo, fumarato de formoterol dihidratado, a budesonida está normalmente en el intervalo de 1:4 a 1:70.

El componente propulsor en la composición farmacéutica de la presente invención comprende 1,1-difluoroetano (R-152a). Por tanto, no excluimos la posibilidad de que el componente propulsor pueda incluir otros compuestos propulsores además del R-152a. Por ejemplo, el componente propulsor puede comprender adicionalmente uno o más compuestos propulsores hidrofluorocarbonados o hidrocarburos adicionales, p. ej., seleccionados entre R-227ea, R-134a, difluorometano (R-32), propano, butano, isobutano y éter dimetílico. Los propulsores adicionales preferentes son R-227ea y R-134a.

Si se incluye un compuesto propulsor adicional, como R-134a o R-227ea, al menos 90 % en peso, por ejemplo, del 90 al 99 % en peso, del componente propulsor debería ser R-152a. Preferentemente, el R-152a constituirá al menos un 95 % en peso, p. ej., un 95 a 99 % en peso y más preferentemente al menos un 99 % en peso del componente propulsor.

En una realización especialmente preferente, el componente propulsor consiste completamente en HFA-152a, de modo que la composición farmacéutica de la invención comprende HFA-152a como único propulsor. Por la expresión "consiste completamente en" no se excluye, por supuesto, la presencia de cantidades menores, por

ejemplo, hasta unos cientos de partes por millón, de impurezas que pueden estar presentes después del método que se utiliza para fabricar el HFA-152a siempre que no afecten la idoneidad del propulsor en aplicaciones médicas. Preferentemente, el propulsor HFA-152a contendrá no más de 10 ppm, por ejemplo, de 0,5 a 10 ppm, más preferentemente no más de 5 ppm, por ejemplo de 1 a 5 ppm, de impurezas insaturadas, como fluoruro de vinilo, cloruro de vinilo, compuestos de fluoruro de vinilideno y clorofluoroetileno.

La composición farmacéutica de la invención también incluye un componente tensioactivo que comprende al menos un compuesto tensioactivo. Los compuestos tensioactivos del tipo que se han usado hasta ahora en formulaciones farmacéuticas para MDI pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Los tensioactivos preferentes se seleccionan entre polivinilpirrolidona, tensioactivos de polietilenglicol, ácido oleico y lecitina. En una realización preferida, el componente tensioactivo consiste esencialmente y aún más preferentemente consiste enteramente en al menos un compuesto tensioactivo seleccionado entre polivinilpirrolidona, polietilenglicoles, ácido oleico y lecitina. En una realización particularmente preferida, el componente tensioactivo consiste esencialmente y aún más preferentemente consiste enteramente en al menos un compuesto tensioactivo seleccionado entre polivinilpirrolidona y polietilenglicoles. Por la expresión "consiste esencialmente en", los inventores quieren decir que al menos un 95 % en peso, más preferentemente al menos 98 % en peso y especialmente al menos 99 % en peso del componente tensioactivo está compuesto por los tensioactivos listados. En una realización especialmente preferente, el componente tensioactivo incluye tanto polivinilpirrolidona como un tensioactivo de polietilenglicol.

A partir de la discusión anterior será evidente que en una realización preferente de la presente invención, la composición farmacéutica comprende:

(i) fumarato de formoterol dihidratado;
(ii) budesonida;
(iii) un componente tensioactivo que comprende al menos un compuesto tensioactivo seleccionado entre polivinilpirrolidona y polietilenglicoles; y
(iv) un componente propulsor del cual al menos 90 % en peso es 1,1-difluoroetano (R-152a).

En esta realización preferida, la composición farmacéutica preferentemente consiste esencialmente y, más preferentemente, está compuesta completamente por los cuatro componentes enumerados (i) a (iv). Asimismo, el componente tensioactivo consiste preferentemente esencialmente y más preferentemente consiste enteramente en al menos un compuesto tensioactivo seleccionado entre polivinilpirrolidona y polietilenglicoles. Se prefieren mezclas de polivinilpirrolidona y un tensioactivo de polietilenglicol. Finalmente, el componente propulsor consiste preferentemente esencialmente en y más preferentemente consiste completamente en 1,1-difluoroetano (R-152a).

La composición farmacéutica de la presente invención comprende normalmente de 0,01 a 1,0 % en peso del al menos un compuesto de formoterol y el al menos un corticosteroide combinado, del 96,5 al 99,98 % en peso del componente propulsor y del 0,01 al 2,5 % en peso del componente tensioactivo. Las composiciones preferentes comprenden de 0,05 a 0,5 % en peso del al menos un compuesto de formoterol y el al menos un corticosteroide combinado, del 97,5 al 99,85 % en peso del componente propulsor y del 0,1 al 2,0 % en peso del componente tensioactivo. Las composiciones farmacéuticas particularmente preferentes comprenden de 0,07 a 0,2 % en peso del al menos un compuesto de formoterol y el al menos un corticosteroide combinado, de 98,8 a 99,73 % en peso del componente propulsor y de 0,2 a 1,0 % en peso del componente tensioactivo. Todos los porcentajes se basan en el peso total de las composiciones farmacéuticas.

Se ha encontrado que el uso de propulsores que comprenden 1,1-difluoroetano (R-152a) en composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de formoterol, como fumarato de formoterol dihidratado, puede mejorar inesperadamente la estabilidad química del compuesto de formoterol en comparación con la estabilidad que exhibe en formulaciones conocidas que contienen R-134a o R-227ea como propulsor.

En consecuencia, también se describe un método para estabilizar una composición farmacéutica que comprende un propulsor y al menos un compuesto de formoterol seleccionado entre formoterol, sales farmacéuticamente aceptables de formoterol, profármacos de formoterol, solvatos de formoterol, solvatos de sales farmacéuticamente aceptables de formoterol y solvatos de profármacos de formoterol que se disuelven o suspenden en el propulsor, comprendiendo dicho método usar como propulsor un componente propulsor que comprende 1,1-difluoroetano (R-152a).

La estabilidad química mejorada puede resultar, en particular, cuando la composición farmacéutica contiene menos de 500 ppm, preferentemente menos de 100 ppm, más preferentemente menos de 50 ppm, aún más preferentemente menos de 10 ppm y particularmente menos de 5 ppm de agua basado en el peso total de la composición farmacéutica. Al referirse al contenido de agua de la composición farmacéutica, se hace referencia al contenido de agua libre en la composición y no a cualquier agua que esté presente en cualquier compuesto farmacológico hidratado que pueda usarse como parte del componente farmacológico. En un método especialmente preferente, la composición farmacéutica no contiene agua. Como alternativa, la composición farmacéutica utilizada en el método puede contener más de 0,5 ppm de agua, por ejemplo, más de 1 ppm, pero menos que las cantidades

discutidas anteriormente, ya que en la práctica puede ser difícil eliminar todo el agua de la composición y después retenerla en un estado libre de agua.

En consecuencia, también se describe un método para mejorar la estabilidad de una composición farmacéutica que comprende un propulsor y al menos un compuesto de formoterol seleccionado entre formoterol, sales farmacéuticamente aceptables de formoterol, profármacos de formoterol, solvatos de formoterol, solvatos de sales farmacéuticamente aceptables de formoterol y solvatos de profármacos de formoterol que se disuelven o suspenden en el propulsor, comprendiendo dicho método usar como propulsor un componente propulsor que comprende 1,1-difluoroetano (R-152a) y seleccionar los componentes y condiciones para la preparación de la composición farmacéutica para mantener el contenido de agua de la composición farmacéutica inferior a 100 ppm, preferentemente inferior a 50 ppm, más preferentemente inferior a 10 ppm y particularmente inferior a 5 ppm basado en el peso total de la composición farmacéutica.

En la práctica, preparar una composición farmacéutica con los bajos niveles de agua mencionados anteriormente implica el uso de un componente propulsor con un contenido de agua adecuadamente bajo, ya que generalmente es el elemento de masa más grande en el dispositivo terminado, y después preparar la composición farmacéutica en condiciones adecuadamente secas, por ejemplo, en una atmósfera de nitrógeno seco. La preparación de composiciones farmacéuticas en condiciones secas es bien conocida y las técnicas involucradas son bien entendidas por los expertos en la materia. Otras etapas para obtener un bajo contenido de agua en el dispositivo terminado incluyen secar y almacenar el bote y los componentes de la válvula en una atmósfera con humedad controlada, por ejemplo, nitrógeno seco o aire, antes y durante el montaje del dispositivo. Si la composición farmacéutica contiene una cantidad significativa de etanol, entonces también puede ser importante controlar el contenido de agua del etanol, así como el propulsor, por ejemplo, secando para reducir el contenido de agua a niveles adecuadamente bajos. Las técnicas de secado adecuadas son bien conocidas por los expertos en la materia e incluyen el uso de un tamiz molecular u otro desecante inorgánico y procesos de secado por membrana.

En el método de estabilización descrito en este documento, los compuestos de formoterol adecuados y preferentes son como se describen para la composición farmacéutica del primer aspecto de la presente invención. Asimismo, los componentes propulsores adecuados y preferentes son como se describen para la composición farmacéutica del primer aspecto de la presente invención.

En los métodos de estabilización preferentes, la composición farmacéutica comprende además al menos un corticosteroide y/o un componente tensioactivo que comprende al menos un compuesto tensioactivo. Cuando se incluye un componente corticoesteroide y/o tensioactivo, los corticosteroides adecuados y preferentes y los compuestos tensioactivos adecuados y preferentes son como se describen para la composición farmacéutica del primer aspecto de la presente invención.

En un método de estabilización preferente, la composición farmacéutica resultante después del almacenamiento a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante 1 mes producirá menos del 0,3 % en peso, preferentemente menos del 0,2 % en peso y más preferentemente menos del 0,1 % en peso de impurezas de la degradación de al menos un compuesto de formoterol basado en el peso total de al menos un compuesto de formoterol y las impurezas.

En otro método de estabilización preferente en donde la composición farmacéutica también comprende al menos un corticosteroide, la composición farmacéutica resultante después del almacenamiento a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante 1 mes producirá menos del 0,3 % en peso, preferentemente menos del 0,2 % en peso y más preferentemente menos del 0,1 % en peso de impurezas de la degradación del al menos un compuesto de formoterol y el al menos un corticosteroide basado en el peso total del al menos un compuesto de formoterol, el al menos un corticosteroide y las impurezas.

En otro método de estabilización preferente, la composición farmacéutica resultante después del almacenamiento a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante 3 meses producirá menos del 0,7 % en peso, preferentemente menos del 0,5 % en peso y más preferentemente menos del 0,3 % en peso de impurezas de la degradación de al menos un compuesto de formoterol basado en el peso total de al menos un compuesto de formoterol y las impurezas.

En otro método preferente de estabilización en donde la composición farmacéutica también comprende al menos un corticosteroide, la composición farmacéutica resultante después del almacenamiento a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante 3 meses producirá menos del 0,7 % en peso, preferentemente menos del 0,5 % en peso y más preferentemente menos del 0,3 % en peso de impurezas de la degradación del al menos un compuesto de formoterol y el al menos un corticosteroide basado en el peso total del al menos un compuesto de formoterol, el al menos un corticosteroide y las impurezas.

En otro método preferente de estabilización, al menos 99,0 % en peso, preferentemente al menos 99,5 % en peso y más preferentemente al menos 99,7 % en peso del al menos un compuesto de formoterol que está contenido originalmente en la composición farmacéutica inmediatamente después de la preparación estará presente en la composición después del almacenamiento a 40 °C y 75 % relativo humedad durante 3 meses.

Todavía en otro método de estabilización preferente en donde la composición farmacéutica también comprende al menos un corticosteroide, al menos 99,0 % en peso, preferentemente al menos 99,5 % en peso y más preferentemente al menos 99,7 % en peso del al menos un compuesto de formoterol y el al menos un corticosteroide que están contenidos originalmente en la composición farmacéutica inmediatamente después de la preparación estarán presentes en la composición después del almacenamiento a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante 3 meses.

En otro método de estabilización preferente, al menos 99,0 %, preferentemente al menos 99,5 % y más preferentemente al menos 99,7 % de la actividad farmacéutica original de la composición se retiene después del almacenamiento a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante 3 meses.

Una composición farmacéutica preferente del primer aspecto de la presente invención producirá menos del 0,3 % en peso, preferentemente menos del 0,2 % en peso y más preferentemente menos del 0,1 % en peso, por ejemplo, menos del 0,05 % en peso, de impurezas totales de la degradación de los activos farmacéuticos, es decir, el al menos un compuesto de formoterol y el al menos un corticosteroide, después del almacenamiento a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante 1 mes.

Otra composición farmacéutica preferente del primer aspecto de la presente invención producirá menos del 0,7 % en peso, preferentemente menos del 0,5 % en peso y más preferentemente menos del 0,3 % en peso de impurezas totales de la degradación de los principios activos farmacéuticos, es decir, el al menos un compuesto de formoterol y el al menos un corticosteroide, después del almacenamiento a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante 3 meses.

El % en peso de impurezas indicado anteriormente se basa en el peso total de al menos un compuesto de formoterol, el al menos un corticosteroide y las impurezas.

En una composición farmacéutica preferente adicional del primer aspecto de la presente invención al menos 99,0 % en peso, preferentemente al menos 99,5 % en peso y más preferentemente al menos 99,7 % en peso del al menos un compuesto de formoterol y el al menos un corticosteroide que están contenidos originalmente en la composición farmacéutica de la invención inmediatamente después de la preparación estará presente en la composición después de almacenamiento a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante 3 meses.

En otra composición farmacéutica preferente del primer aspecto de la presente invención al menos 99,0 %, preferentemente al menos 99,5 % y más preferentemente al menos 99,7 % de la actividad farmacéutica original de la composición farmacéutica de la invención se retiene después del almacenamiento a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante 3 meses.

En referencia al almacenamiento de las composiciones farmacéuticas en los métodos de estabilización descritos anteriormente, se hace referencia, en particular, al almacenamiento de esas composiciones en envases de aluminio sin recubrimiento. Igualmente, en referencia al almacenamiento de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, se hace referencia, en particular, para su almacenamiento en recipientes de aluminio sin recubrimiento.

La composición farmacéutica de la invención encuentra una utilidad particular en la administración de los compuestos de formoterol y corticosteroides desde un recipiente de aerosol presurizado, p. ej., usando un inhalador de dosis medida (IDM). Para esta aplicación, la composición farmacéutica está contenida en el recipiente de aerosol presurizado y el propulsor R-152a funciona para administrar el fármaco como un aerosol fino.

La composición farmacéutica de la invención puede comprender uno o más aditivos del tipo que se usan convencionalmente en formulaciones de fármacos para MDI presurizados, tales como lubricantes de válvulas. Cuando se incluyen otros aditivos en la composición farmacéutica, se usan normalmente en cantidades que son convencionales en la técnica.

La composición farmacéutica de la invención se almacena normalmente en un recipiente o bote presurizado que se utilizará en asociación con un dispositivo de administración de fármacos. Cuando se almacena de este modo, la composición farmacéutica es normalmente un líquido. En una realización preferida, el recipiente presurizado está diseñado para su uso en un inhalador de dosis medida (IDM). En una realización particularmente preferida, el recipiente presurizado es un bote de aluminio recubierto o un bote de aluminio sin recubrimiento, especialmente el último.

En consecuencia, un segundo aspecto de la presente invención proporciona un recipiente presurizado que contiene la composición farmacéutica del primer aspecto de la presente invención. En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un dispositivo de entrega de medicación, especialmente un inhalador de dosis medida, que tiene un recipiente presurizado que contiene la composición farmacéutica del primer aspecto de la presente invención.

El inhalador de dosis medida comprende normalmente un conjunto de boquilla y válvula que está engarzado en un

recipiente que contiene la composición farmacéutica a administrar. Para proporcionar un sello entre el recipiente y el conjunto de boquilla/válvula se utiliza una junta elastomérica. Los materiales elastoméricos de junta preferentes son EPDM, clorobutilo, cauchos de copolímero de bromobutilo y cicloolefina, ya que pueden exhibir una buena compatibilidad con HFA-152a y también proporcionan una buena barrera para prevenir o limitar la penetración de HFA-152a desde el recipiente.

La composición farmacéutica de la presente invención es para uso en medicina para tratar a un paciente que padece o es probable que padezca un trastorno respiratorio y especialmente asma o una enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En consecuencia, también se describe un procedimiento para tratar a un paciente que sufre o puede sufrir de un trastorno respiratorio, especialmente asma o una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de una composición farmacéutica como se trató anteriormente. La composición farmacéutica se entrega preferentemente al paciente usando un IDM.

La composición farmacéutica de la invención puede prepararse y los dispositivos MDI pueden llenarse usando técnicas que son estándar en la técnica, como llenado a presión y llenado en frío. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede prepararse mediante una simple operación de mezcla en donde el al menos un compuesto de formoterol, el al menos un corticosteroide, el componente tensioactivo y el propulsor que contiene R-152a se mezclan juntos en las proporciones requeridas en un recipiente de mezcla adecuado. La mezcla se puede promover por agitación como es común en la técnica. Convenientemente, el propulsor que contiene R-152a se licua para facilitar la mezcla. Si la composición farmacéutica se prepara en un vaso de mezclado separado, entonces se puede transferir a recipientes presurizados para su almacenamiento, tales como recipientes presurizados que se usan como parte de los dispositivos de entrega de medicación y especialmente los IDM.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también se pueden preparar dentro de los límites de un recipiente presurizado, tal como un bote o vial de aerosol, de los que las composiciones se liberan en última instancia como un pulverizador de aerosol usando un dispositivo de entrega de medicación, tal como un IDM. En este método, una cantidad pesada del al menos un compuesto de formoterol y el al menos un corticosteroide se introduce en el recipiente abierto. Entonces, se engarza una válvula sobre el recipiente y el componente propulsor que contiene 152a, en forma líquida, se introduce a través de la válvula en el recipiente a presión, opcionalmente después de primero evacuar el recipiente a través de la válvula. El componente tensioactivo puede mezclarse con los fármacos formoterol y corticosteroides o, como alternativa, introducirse en el recipiente después de que la válvula haya sido instalada, ya sea solo o como una premezcla con el componente propulsor. Toda la mezcla puede tratarse para dispersar los fármacos en la mezcla de propulsor/tensioactivo, p. ej., mediante agitación vigorosa o usando un baño ultrasónico. Los recipientes adecuados pueden estar hechos de plástico, metal, por ejemplo, aluminio o vidrio. Los recipientes preferentes están hechos de metal, especialmente aluminio que puede estar recubierto o no. Los recipientes de aluminio sin recubrimiento son especialmente preferentes.

El recipiente puede llenarse con composición farmacéutica suficiente para proporcionar una pluralidad de dosis. Los botes de aerosol presurizados que se usan en MDI contienen normalmente de 50 a 150 dosis individuales.

La presente invención se ilustra ahora pero no está limitada por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Se realizaron una serie de experimentos para investigar el rendimiento de aerosolización *in vitro* de formulaciones farmacológicas combinadas de budesonida y fumarato de formoterol dihidratado en inhaladores de dosis medida (MDI) que contienen HFA-227ea o HFA-152a como propulsor.

Se prepararon formulaciones combinadas de aerosol MDI de budesonida y formoterol con polivinilpirrolidona K25, PEG 1000 y HFA-227ea (Solvay Fluor, Alemania) o HFA-152a (Mexichem, Reino Unido). Cada preparación en HFA-227ea o HFA-152a contenía budesonida micronizada (0,2 % p/p), formoterol micronizado (0,01 % p/p), PEG (0,42 % p/p) y PVP (0,001 % p/p). Los fármacos y los tensioactivos se pesaron directamente en botes de aluminio estándar de 14 ml sin recubrimiento y botes de aluminio recubiertos. Después, los recipientes se engarzaron con una válvula de 63 µl (Aptar, Francia), trans de lo cual el propulsor se introdujo en los recipientes mediante la válvula utilizando un engarzador/carga manual Pamasol (Pamasol, Suiza). Finalmente, Los recipientes se sonicaron durante 20 minutos para ayudar a la dispersión del fármaco en la suspensión.

Se usó cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) para determinar el contenido del fármaco después de estudios de aerosolización (véase a continuación). Para el análisis se usó una columna Accucore Phenyl-X de 100 x 3 mm con un tamaño de partícula de 2,6 µm. La columna se acopló a un detector UV que funciona a una longitud de onda de 250 nm. El inyector automático se hizo funcionar a temperatura ambiente y se inyectaron muestras de 100 µl en la columna para los análisis. Las condiciones cromatográficas se muestran en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Fármaco	Caudal de la bomba ($ml.min^{-1}$)	Fase móvil (elución en gradiente)	Longitud de onda UV (nm)	Temperatura de la Columna (°C)
Budesonida y fumarato de formoterol dihidratado (detección doble)	0,55	Fase móvil A: Formiato de amonio 10 mM (ajustado a pH 3,0 con ácido fórmico) Fase móvil B: Acetonitrilo	250	40

La composición de la fase móvil se varió como se muestra en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2

Tiempo (minutos)	% en volumen de formiato de amonio (pH 3,0)	% en volumen de acetonitrilo
0	90	10
16,0	0	100
20,0	0	100
20,1	90	10
25,0	90	10

El rendimiento de aerosolización *in vitro* de las formulaciones se estudió utilizando un impactador de próxima generación (NGI, Copley Scientific, Nottingham, Reino Unido), que estaba conectado a una bomba de vacío (GE Motors, NJ, EE.UU.). Antes del ensayo, las copas del sistema NGI se revistieron con aceite de silicona al 1 % v/v en hexano para eliminar el rebote de partículas. Para cada experimento, se descargaron tres impulsos de la válvula en el NGI a 30 $l.min^{-1}$ según las pautas de farmacopea. Después de aerosolización, el aparato NGI se desmanteló y el impulsor y cada parte del NGI se lavaron en volúmenes conocidos de un diluyente metanol/agua (1:1). La masa de fármaco depositada en cada parte del NGI se determinó por HPLC. Este protocolo se repitió tres veces para cada recipiente, tras lo cual, la dosis de partículas finas (FPD) y la fracción de partículas finas de la dosis emitida (FPF_{ED}) se determinaron.

El rendimiento de aerosolización *in vitro* de las formulaciones de combinación de budesonida/formoterol almacenadas en botes de aluminio sin recubrimiento usando HFA-227ea o HFA-152a como propulsor se determinó en tiempo cero (T = 0) y después de 1 mes (T = 1 M) y 3 meses (T = 3M) de almacenamiento (válvula hacia abajo) a 40 °C y 75 % de humedad relativa. Los resultados para budesonida se muestran en la Tabla 3 y para fumarato de formoterol dihidratado en la Tabla 4. Asimismo, el perfil de distribución de tamaño de partícula aerodinámico (APSD) de budesonida y formoterol de los sistemas HFA-152a y HFA-227ea se muestra en las Figuras 1A/B y 2A/B, respectivamente.

Tabla 3. Rendimiento de aerosolización*In vitro* de budesonida emitida a partir de formulaciones de combinación de MDI de budesonida y formoterol en HFA-227ea y HFA-152a en botes de aluminio no recubiertos, según la dosis emitida, dosis de partículas finas, fracción de partículas finas de la dosis emitida (FPF_{ED}), diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) y desviación estándar geométrica (DTG).

	227ea T = 0	227ea T = 1M@ 40 °C/75 % RH	227ea T = 3M@ 40 °C/75 % RH	152a T = 0	152a T = 1M@ 40 °C/75 % RH	152a T = 3M@ 40 °C/75 % RH
Dosis emitida (µg)	143,8 (1,5)	134,7 (2,9)	135,7 (4,1)	159,6 (3,2)	159,8 (6,2)	155,2 (4,3)
Dosis de partículas finas (µg)	58,7 (2,8)	42,2 (3,2)	38,8 (2,7)	83,2 (0,9)	85,4 (0,5)	75,8 (1,2)
% FPF	40,7	31,3	28,6	52,1	53,4	48,8
MMAD (µm)	3,8	4,0	4,0	3,8	3,7	3,8
DTG	1,7	1,6	1,6	2,7	1,7	1,7

Tabla 4. Rendimiento de aerosolización *in vitro* de formoterol emitido a partir de formulaciones de combinación de MDI de budesonida y formoterol en HFA-227ea y HFA-152a en botes de aluminio no recubiertos, según la dosis emitida, dosis de partículas finas, fracción de partículas finas de la dosis emitida (FPF_{ED}), diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) y desviación estándar geométrica (DTG).

	227ea T = 0	227ea T = 1M@ 40 °C/75 % RH	227ea T = 3M@ 40 °C/75 % RH	152a T = 0	152a T = 1M@ 40 °C/75 % RH	152a T = 3M@ 40 °C/75 % RH
Dosis emitida (µg)	4,5 (0,10)	4,2 (0,3)	3,9 (0,2)	5,2 (0,1)	5,2 (0,2)	4,8 (0,2)

(continuación)

Dosis de partículas finas (µg)	2,1 (0,2)	1,9 (0,1)	1,5 (0,1)	2,7 (0,1)	2,8 (0,1)	2,5 (0,1)
% FPF	46,4	43,7	38,8	53,1	54,4	51,3
MMAD (µm)	3,6	3,7	3,7	3,2	3,2	3,4
DTG	1,9	1,8	1,9	1,9	1,9	1,9

El componente de budesonida en aerosol usando HFA-227ea tenía una dosis emitida de 143,8 ± 1,5 µg, una dosis de partículas finas de 58,7 ± 2,8 µg y un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) de 3,8 µm. El almacenamiento de la formulación en condiciones de estabilidad al estrés durante 1 mes y 3 meses resultó en una disminución de la administración de partículas finas. Por el contrario, el componente de budesonida en aerosol usando HFA-152a tenía una dosis emitida de 159,6 ± 3,2 µg, una dosis de partículas finas de 83,2 ± 0,9 µg y un MMAD de 3,8 µm. El almacenamiento de la formulación basada en HFA-152a en condiciones de estabilidad al estrés durante 1 mes y 3 meses en latas de aluminio sin recubrimiento no afectó la dosis de partículas finas emitidas por este sistema.

El componente de formoterol en aerosol usando HFA-227ea tenía una dosis emitida de 4,5 + 0,1 µg, una dosis de partículas finas de 2,1 ± 0,2 µg y un MMAD de 3,6 µm. El almacenamiento de la formulación en condiciones de estabilidad al estrés durante 1 mes y 3 meses resultó en una disminución de la administración de partículas finas. Por el contrario, el componente de formoterol en aerosol usando HFA-152a tenía una dosis emitida de 5,2 ± 0,1 µg, una dosis de partículas finas de 2,7 ± 0,1 µg y un MMAD de 3,2 µm. El almacenamiento de la formulación basada en HFA-152a en condiciones de estabilidad al estrés durante 1 mes y 3 meses en latas de aluminio sin recubrimiento no afectó la dosis de partículas finas emitidas por este sistema.

El rendimiento de aerosolización *in vitro* rendimiento de las formulaciones de combinación de budesonida/formoterol almacenadas en botes de aluminio recubiertos usando HFA-227ea o HFA-152a como el propulsor se determinó para almacenamiento en tiempo cero (T = 0) y después de 1 mes (T = 1M), 3 meses (T = 3M) y 6 meses (T = 6M) (válvula cerrada) a 40 °C y 75 % de humedad relativa. Los resultados para budesonida se muestran en la Tabla 5 y para fumarato de formoterol dihidratado en la Tabla 6. Asimismo, el perfil de distribución de tamaño de partícula aerodinámico (APSD) de budesonida y formoterol de los sistemas HFA-152a y HFA-227ea se muestra en las Figuras 3A/B y 4A/B, respectivamente.

Tabla 5. Rendimiento de aerosolización *in vitro* de budesonida emitida a partir de formulaciones de combinación de MDI de budesonida y formoterol en HFA-227ea y HFA-152a en botes de aluminio recubiertos, según la dosis emitida, dosis de partículas finas, fracción de partículas finas de la dosis emitida (FPF_{ED}), diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) y desviación estándar geométrica (DTG).

	227ea T = 0	227ea T = 1M@ 40 °C/75 % RH	227ea T = 3M@ 40 °C/75 % RH	227ea T = 6M@ 40 °C/75 % RH	152a T = 0	152a T = 1M@ 40 °C/75 % RH	152a T = 3M@ 40 °C/75 % RH	152a T = 6M@ 40 °C/75 % RH
Dosis emitida (µg)	138,3 (1,4)	135,5 (1,9)	135,4 (2,6)	131,8 (0,7)	153,3 (1,9)	159,4 (2,3)	157,3 (3,9)	155,7 (3,5)
Dosis de partículas finas (µg)	56,8 (0,2)	51,1 (0,3)	37,9 (0,6)	35,7 (0,4)	80,0 (0,5)	84,3 (0,8)	77,3 (0,6)	74,3 (0,4)
% FPF	41,1	29,6	28,0	27,1	52,0	53,0	49,1	47,7
MMAD (µm)	3,8	4,0	4,1	4,2	3,8	3,7	3,9	3,9
DTG	1,7	1,6	1,6	1,6	1,7	1,7	1,7	1,6

Tabla 6. Rendimiento de aerosolización *in vitro* rendimiento de formoterol emitido a partir de formulaciones de combinación MDI de budesonida y formoterol en HFA-227ea y HFA-152a en botes de aluminio recubiertos, según la dosis emitida, dosis de partículas finas, fracción de partículas finas de la dosis emitida (FPF_{ED}), diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) y desviación estándar geométrica (DTG).

	227ea T = 0	227ea T = 1M@ 40 °C/75 %RH	227ea T = 3M@ 40 °C/75 % RH	227ea T = 6M@ 40 °C/75 % RH	152a T = 0	152a T = 1M@ 40 °C/75 % RH	152a T = 3M@ 40 °C/75 % RH	152a T = 6M@ 40 °C/75 % RH

(continuación)

Dosis emitida (µg)	4,9 (0,2)	4,4 (0,2)	3,8 (0,2)	3,9 (0,2)	5,3 (0,1)	5,3 (0,1)	5,1 (0,2)	4,7 (0,2)
Dosis de partículas finas (µg)	2,3 (0,1)	1,9 (0,1)	1,4 (0,2)	1,4 (0,1)	2,8 (0,1)	2,9 (0,1)	2,7 (0,2)	2,5
% FPF	47,3	43,3	35,9	36,0	53,2	54,1	51,8	51,3
MMAD (µm)	3,7	3,7	3,5	3,7	3,3	3,3	3,4	3,4
DTG	2,0	1,9	1,9	1,9	1,9	2,0	2,0	1,9

El componente de budesonida en aerosol usando HFA-227ea tenía una dosis emitida de 138,3 ± 1,4 µg, una dosis de partículas finas de 56,8 ± 0,2 µg y un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) de 3,8 µm. El almacenamiento de la formulación en condiciones de estabilidad al estrés durante 1 mes, 3 meses y 6 meses dio como resultado una disminución significativa de la administración de partículas finas. Por el contrario, el componente de budesonida en aerosol usando HFA-152a tenía una dosis emitida de 153,3 ± 1,9 µg, una dosis de partículas finas de 80,0 ± 0,5 µg y un MMAD de 3,8 µm. El almacenamiento de la formulación a base de HFA-152a en condiciones de estabilidad al estrés durante 1 mes, 3 meses y 6 meses en botes de aluminio recubiertos no afectó significativamente a la dosis de partículas finas emitidas por este sistema.

El componente de formoterol en aerosol usando HFA-227ea tenía una dosis emitida de 4,9 ± 0,2 µg, una dosis de partículas finas de 2,3 ± 0,1 µg y un MMAD de 3,7 µm. El almacenamiento de la formulación en condiciones de estabilidad al estrés durante 1 mes, 3 meses y 6 meses dio como resultado una disminución significativa de la administración de partículas finas. Por el contrario, el componente de formoterol en aerosol usando HFA-152a tenía una dosis emitida de 5,3 ± 0,1 µg, una dosis de partículas finas de 2,8 ± 0,1 µg y un MMAD de 3,3 µm. El almacenamiento de la formulación a base de HFA-152a en condiciones de estabilidad al estrés durante 1 mes, 3 meses y 6 meses en botes de aluminio recubiertos no afectó significativamente a la dosis de partículas finas emitidas por este sistema.

Ejemplo 2

La estabilidad de las formulaciones farmacológicas combinadas de budesonida y fumarato de formoterol dihidratado en el propulsor HFA-227ea o HFA-152a se investigó en el tiempo cero (T = 0) y después del almacenamiento, válvula cerrada, durante 1 mes (T = 1M) y 3 meses (T = 3M) a 40 °C y 75 % de humedad relativa (HR) o 25 °C y 60 % de humedad relativa (HR) en botes de aluminio sin recubrimiento.

La estabilidad de las formulaciones farmacológicas combinadas en los propulsores HFA-227ea y HFA-152a también se investigó en el tiempo cero (T = 0) y después del almacenamiento, válvula cerrada, durante 1 mes (T = 1M), 3 meses (T = 3M) y 6 meses (T = 6M) a 40 °C y 75 % de humedad relativa (HR) en botes de aluminio recubiertos.

Las formulaciones farmacológicas combinadas se prepararon como se describe en el Ejemplo 1 anterior y se analizaron usando la técnica de HPLC descrita en el Ejemplo 1 anterior.

Los resultados de la investigación de la estabilidad química de las formulaciones farmacológicas combinadas en HFA-152a y HFA-227ea en botes de aluminio sin recubrimiento se muestran, respectivamente, en las Tablas 7 y 8 a continuación.

Tabla 7. Estabilidad química de budesonida (BUD) y fumarato de formoterol dihidratado (FFD) en HFA-152a en botes de aluminio sin recubrimiento basado en análisis porcentual e impurezas totales tras almacenamiento a T = 0, T = 1M @ 40 °C/75 % HR y 25 °C/60 % HR y T = 3M @ 40 °C/75 % HR y 25 °C/60 % HR.

Punto temporal	API	% de ensayo (LC)	% de impurezas totales (BUD + FFD)
T=0	BUD[1]	99,02	N.D.
	FFD[2]	104,2	
T = 1M@25/60	BUD	101,5	N.D.
	FFD	102,6	
T = 1M@40/75	BUD	100,5	N.D.
	FFD	99,5	
T = 3M@25/60	BUD	99,5	0,11
	FFD	100,4	
T = 3M@40/75	BUD	99,8	0,23
	FFD	99,9	

Tabla 8. Estabilidad química de budesonida (BUD) y fumarato de formoterol dihidratado (FFD) en HFA-227ea en botes de aluminio sin recubrimiento basado en análisis porcentual e impurezas totales tras almacenamiento a T = 0, T = 1M @ 40 °C/75 % HR y 25 °C/60 % HR y T = 3M @ 40 °C/75 % HR y 25 °C/60 % HR.

Punto temporal	API	% de ensayo (LC)	% de impurezas totales (BUD + FFD)
T=0	BUD[1]	99,02	N.D.
	FFD[2]	104,2	
T = 1M@25/60	BUD	101,5	0,33
	FFD	102,6	
T = 1M@40/75	BUD	100,5	0,54
	FFD	99,5	
T = 3M@25/60	BUD	98,6	0,89
	FFD	97,6	
T = 3M@40/75	BUD	97,2	1,26
	FFD	95,5	

Los resultados de la investigación de la estabilidad química de las formulaciones de farmacológicas combinadas en HFA-152a y HFA-227ea en botes de aluminio recubiertos se muestran, respectivamente, en las Tablas 9 y 10 a continuación.

Tabla 9. Estabilidad química de budesonida (BUD) y fumarato de formoterol dihidratado (FFD) en HFA-152a en botes de aluminio recubiertos basado en porcentaje de ensayo e impurezas totales tras el almacenamiento a T = 0, T = 1M @ 40 °C/75 % HR, T = 3M @ 40 °C/75 % HR y T = 6M @ 40 °C/75 % HR.

Punto temporal	API	% de ensayo (LC)	% de impurezas totales (BUD + FFD)
T=0	BUD[1]	99,8	N.D.
	FFD[2]	99,4	
T = 1M@40/75	BUD	100,1	N.D.
	FFD	98,5	
T = 3M@40/75	BUD	98,2	0,19
	FFD	98,6	
T = 6M@40/75	BUD	98,5	0,25
	FFD	97,9	

Tabla 10. Estabilidad química de budesonida (BUD) y fumarato de formoterol dihidratado (FFD) en HFA-227ea en botes de aluminio recubiertos basado en porcentaje de ensayo e impurezas totales tras almacenamiento a T = 0, T = 1M @ 40 °C/75 % HR, T = 3M @ 40 °C/75 % HR y T = 6M @ 40 °C/75 % HR.

Punto temporal	API	% de ensayo (LC)	% de impurezas totales (BUD + FFD)
T=0	BUD[1]	99,02	N.D.
	FFD[2]	104,2	
T = 1M@40/75	BUD	98,5	0,29
	FFD	97,5	
T = 3M@40/75	BUD	98,2	0,55
	FFD	97,5	
T = 6M@40/75	BUD	97,4	1,82
	FFD	97,2	

[1] budesonida
[2] fumarato de formoterol dihidratado

Para el sistema HFA-152a en botes de aluminio sin recubrimiento, no se detectaron impurezas después de 1 mes y después de 3 meses las impurezas totales detectadas fueron inferiores al 0,25 % en peso. Por tanto la estabilidad química de ambos fármacos en HFA-152a, se demostró, durante el periodo de los ensayos de estabilidad de almacenamiento de estrés.

En comparación con el sistema HFA-152a, para el sistema HFA-227ea en botes no recubiertos, se detectaron impurezas para ambos fármacos inmediatamente después del almacenamiento de estabilidad al estrés y después de 3 meses de almacenamiento, las impurezas totales excedieron el 1 % en peso. Por lo tanto, el perfil de estabilidad

química de ambos fármacos fue mejor en HFA-152a que en HFA-227ea.

Para el sistema HFA-152a en botes de aluminio recubiertos, no se detectaron impurezas después de 1 mes y después de 6 meses las impurezas totales detectadas fueron solo del 0,25 % en peso. Por tanto la estabilidad química de ambos fármacos en HFA-152a, se demostró, durante el periodo de los ensayos de estabilidad de almacenamiento de estrés.

En comparación con el sistema HFA-152a, para el sistema HFA-227ea en botes recubiertos, se detectaron impurezas para ambos fármacos inmediatamente después del almacenamiento de estabilidad al estrés y después de 6 meses de almacenamiento, las impurezas totales excedieron 1,8 % en peso. Por lo tanto, el perfil de estabilidad química de ambos fármacos fue mejor en HFA-152a que en HFA-227ea.

Ejemplo 3

La estabilidad de la suspensión de las formulaciones farmacológicas combinadas de budesonida/formoterol preparadas como se describe en el Ejemplo 1 se determinó usando un Turbiscan MA 2000. El instrumento Turbiscan tiene un cabezal de lectura que se mueve a lo largo de una celda de vidrio de fondo plano, cilíndrica de 5 ml, y toma lecturas de luz transmitida y retrodispersada cada 40 µm en una altura máxima de muestra de 80 mm. El cabezal de lectura utiliza una fuente de luz en el infrarrojo cercano pulsada y dos detectores síncronos. El detector de transmisión recoge la luz transmitida a través del tubo de suspensión a 0° y el detector de dispersión posterior recibe la luz de regreso por el producto a 135°. Asimismo, se prepararon dos formulaciones adicionales pero sin polivinilpirrolidona y también se examinó la estabilidad de la suspensión de esas formulaciones.

La sedimentación y el tamaño de los flóculos para los diferentes sistemas de formulaciones se muestran a continuación en la Tabla 9. Las formulaciones sin PVP tenían tamaños de flóculos más grandes y tiempos de sedimentación más cortos. Estos datos sugieren que PVP mejora significativamente la estabilidad de la suspensión. De las formulaciones que contienen PVP, la formulación de HFA-152a tenía el mejor perfil de estabilidad de la suspensión. Por tanto, el uso de un componente tensioactivo que comprende polivinilpirrolidona y tensioactivos de polietilenglicol es ventajoso.

Tabla 9. Perfiles de estabilidad de suspensión de budesonida (BUD) y formoterol (FFD) en formulaciones de budesonida/formoterol de combinación en HFA 227ea y HFA 152a con y sin PVP.

Formulación	Tamaño de partida (micrómetros)	Tiempo de sedimentación (minutos)
BUD[1]/FFD[2], PEG[3], PVP[4] y HFA-227ea	3,54	1,34
BUD/FFD, PEG, PVP y HFA-152a	2,85	2,00
BUD/FFD, PEG, HFA-227	5,25	<0,5
BUD/FFD, PEG, HFA-152a	4,29	<0,5

[1] budesonida
[2] fumarato de formoterol dihidratado
[3] PEG 1000
[4] polivinilpirrolidona

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:

(i) al menos un compuesto de formoterol seleccionado entre formoterol, sales farmacéuticamente aceptables de formoterol, solvatos de formoterol, y solvatos de sales farmacéuticamente aceptables de formoterol;
(ii) al menos un corticosteroide;
(iii) un componente tensioactivo que comprende al menos un compuesto tensioactivo; y
(iv) un componente propulsor del cual al menos el 90 % en peso es 1,1-difluoroetano (R-152a).

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 que comprende además etanol.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 que está libre de etanol.

4. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos el 95 % en peso, preferentemente al menos el 98 % en peso y más preferentemente al menos el 99 % en peso de la composición consiste en los cuatro componentes (i), (ii), (iii) y (iv).

5. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que consiste completamente en los cuatro componentes (i), (ii), (iii) y (iv).

6. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el al menos un compuesto de formoterol es fumarato de formoterol dihidratado.

7. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el al menos un corticosteroide incluye al menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en beclometasona, fluticasona y sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos el 95 % en peso y preferentemente al menos el 99 % en peso del componente propulsor es 1,1-difluoroetano (R-152a).

9. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente propulsor contiene de 0,5 a 10 ppm, por ejemplo de 1 a 5 ppm, de impurezas insaturadas.

10. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente tensioactivo comprende polivinilpirrolidona, un tensioactivo de polietilenglicol o una mezcla de los mismos.

11. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que después del almacenamiento en recipientes de aluminio sin recubrimiento a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante 3 meses producirá menos del 0,7 % en peso, preferentemente menos del 0,5 % en peso y más preferentemente menos del 0,3 % en peso de impurezas de la degradación del al menos un compuesto de formoterol y el al menos un corticosteroide basado en el peso total del al menos un compuesto de formoterol, el al menos un corticosteroide y las impurezas.

12. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos el 99,0 % en peso, preferentemente al menos el 99,5 % en peso y más preferentemente al menos el 99,7 % en peso del al menos un compuesto de formoterol y el al menos un corticosteroide que están contenidos originalmente en la composición farmacéutica inmediatamente después de la preparación, estará presente en la composición después del almacenamiento en recipientes de aluminio no recubiertos a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante 3 meses.

13. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en forma de una suspensión.

14. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en forma de una solución.

15. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición contiene más de 0,5 ppm y menos de 500 ppm, preferentemente menos de 100 ppm, más preferentemente menos de 50 ppm, particularmente menos de 10 ppm y especialmente menos de 5 ppm de agua basado en el peso total de la composición farmacéutica.

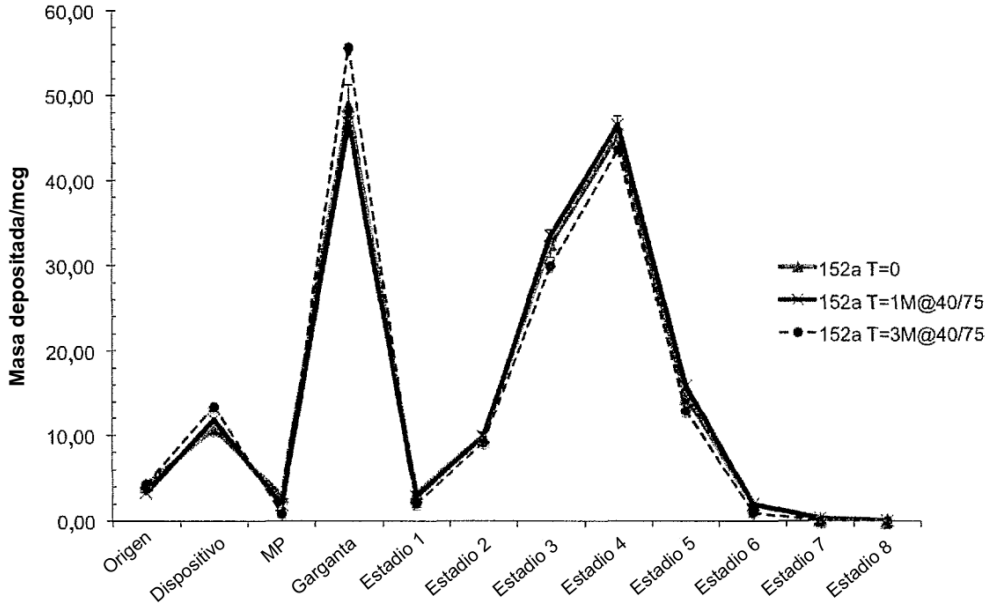
16. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición contiene más de 0,5 ppm y menos de 1000 ppm, preferentemente menos de 500 ppm, más preferentemente menos de 100 ppm y particularmente menos de 50 ppm de oxígeno basado en el peso total de la composición farmacéutica.

17. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el al menos un compuesto de formoterol y el al menos un corticosteroide están en una forma micronizada y en donde la composición está libre de microestructuras perforadas.

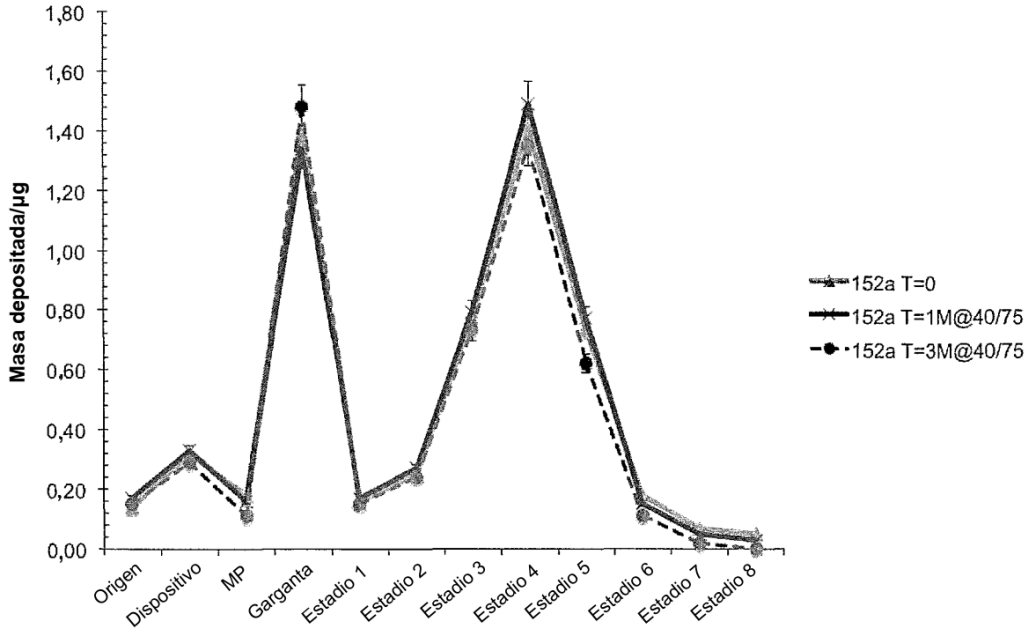
18. Un recipiente sellado que es un recipiente de aerosol presurizado para uso con un inhalador de dosis medida (MDI) que contiene una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17.

19. Un inhalador de dosis medida (MDI) equipado con un recipiente sellado como se reivindica en la reivindicación 18.

FIGURA 1



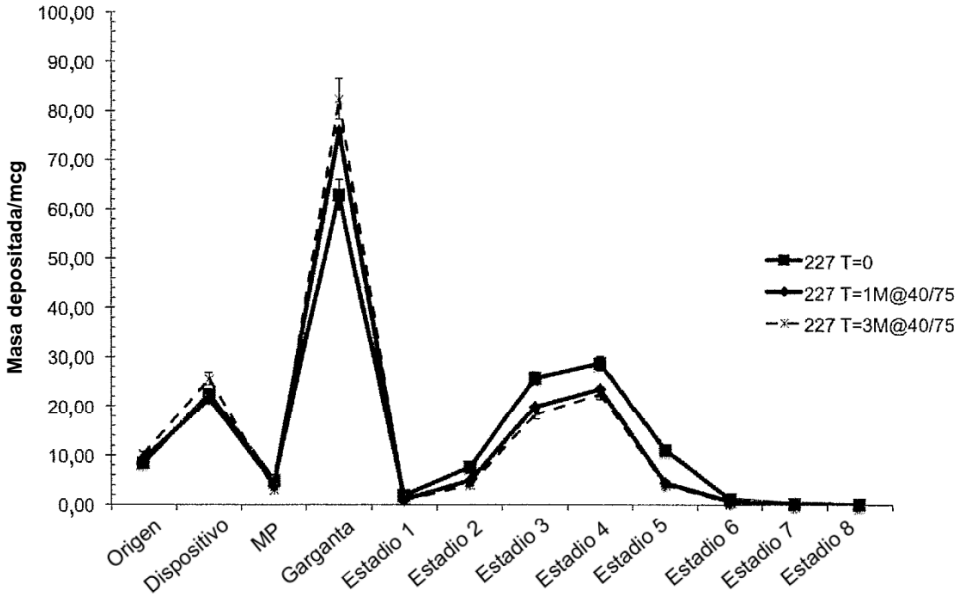
A



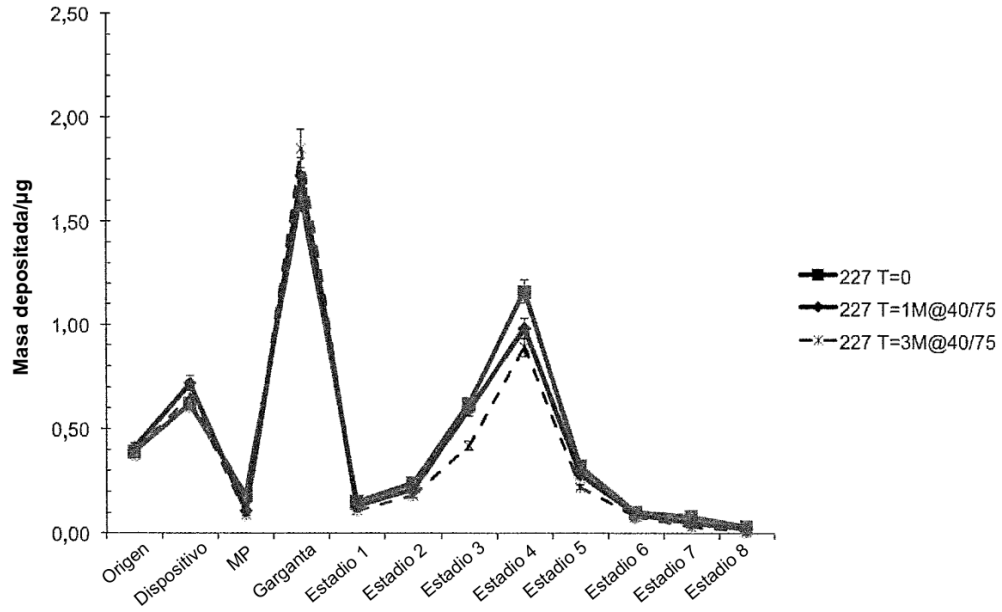
B

Figura 1. Perfil de APSD de budesonida (A) y formoterol (B) impulsado desde una combinación de formulación de budesonida/ formoterol en HFA 152a impulsado a un NGI a 30 $l.min^{-1}$.

FIGURA 2



A



B

Figura 2. Perfil de APSD de budesonida (A) y formoterol (B) impulsado desde una combinación de formulación de budesonida/ formoterol en HFA 227ea impulsado a un NGI a 30 $l.min^{-1}$

FIGURA 3

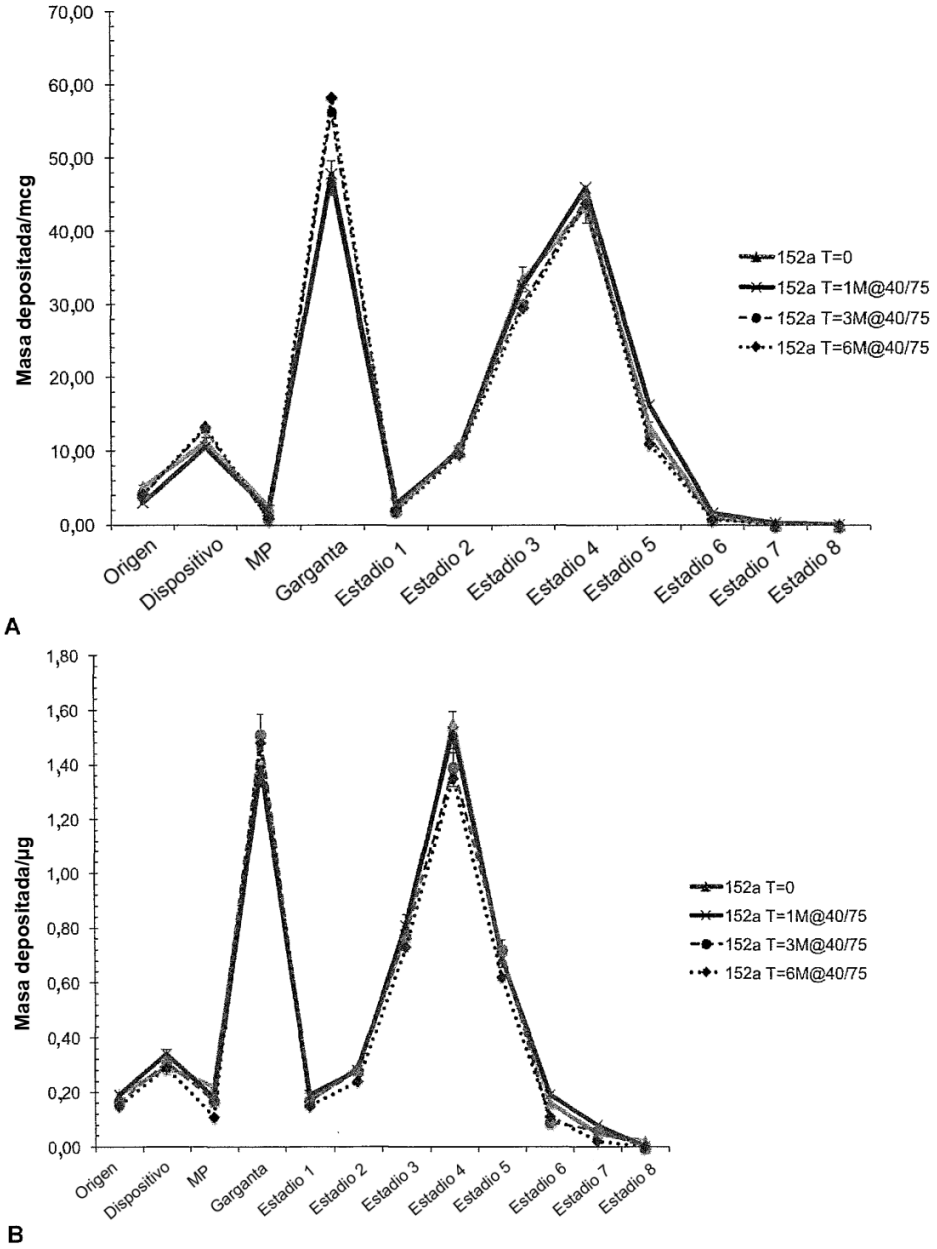
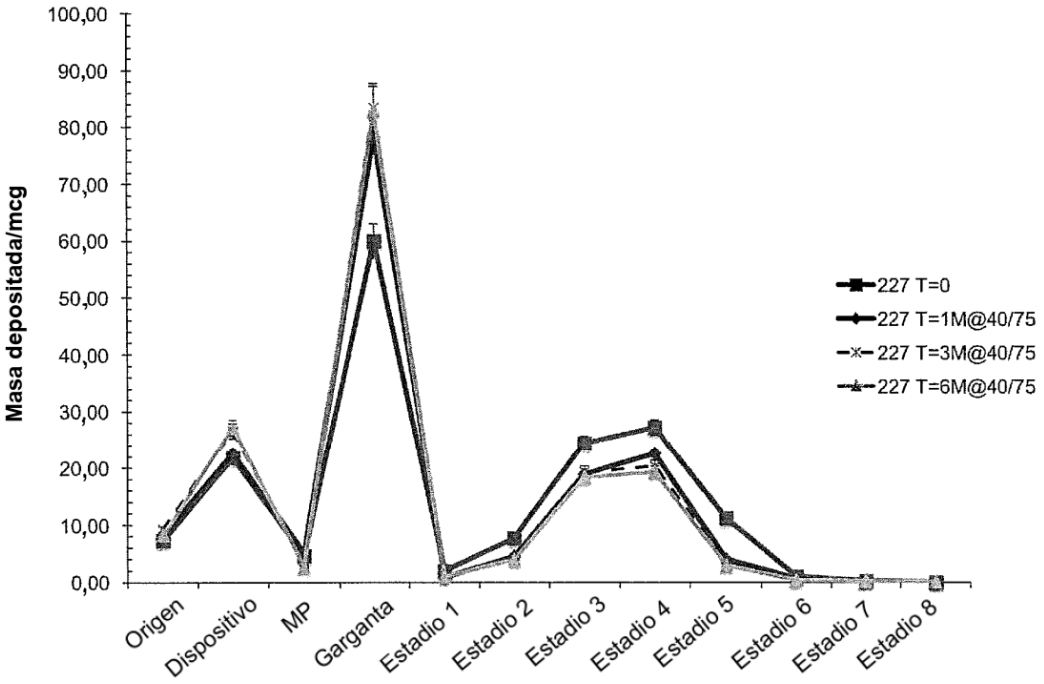
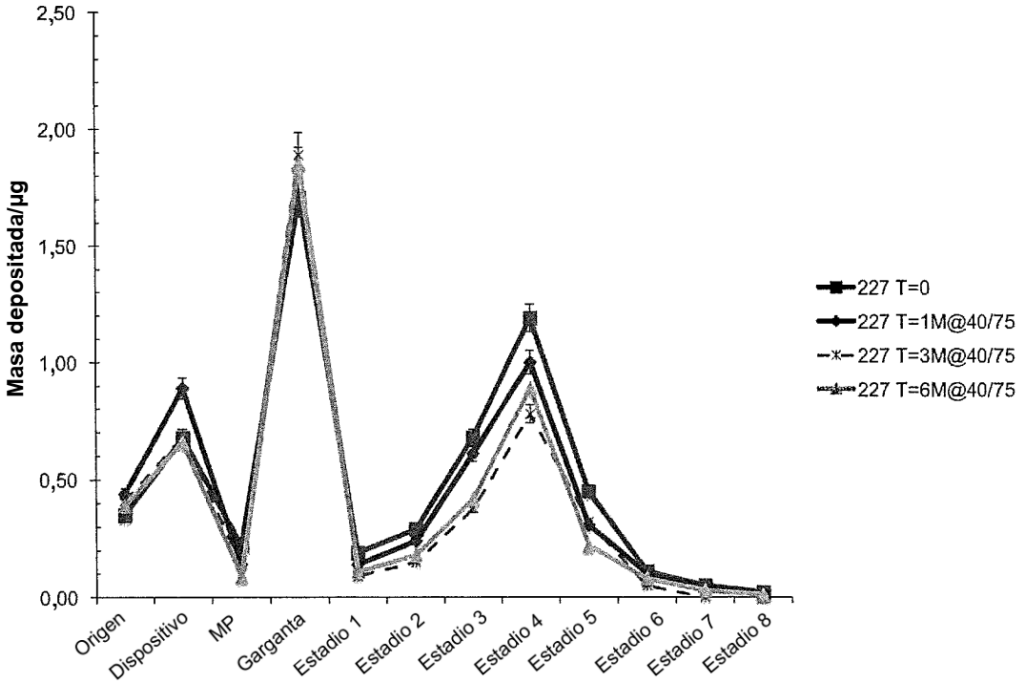


Figura 3. Perfil de APSD de budesonida (A) y formoterol (B) impulsado desde una combinación de formulación de budesonida/ formoterol en HFA 152a impulsado a un NGI a 30 $l.min^{-1}$.

FIGURA 4



A



B

Figura 4. Perfil de APSD de budesonida (A) y formoterol (B) impulsado desde una combinación de formulación de budesonida/ formoterol en HFA 227ea impulsado a un NGI a 30 $l.min^{-1}$.