

INHALADORES DE DOSIS MEDIDA PRESURIZADA QUE COMPRENDEN UNA FORMULACIÓN FARMACÉUTICA AMORTIGUADA

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La presente invención se relaciona de manera general con una formulación en aerosol que comprende por lo menos un agonista beta 2 de acción prolongada (LABA, por sus siglas en inglés), un corticosteroide y un propelente, la formulación está contenida en una lata recubierta,
10 particularmente útil para usarse en un inhalador de dosis medida presurizada para el campo respiratorio.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los inhaladores de dosis medida presurizados (pMDI, por sus siglas en inglés) son dispositivos bien conocidos
15 para la administración de productos farmacéuticos a las vías respiratorias por inhalación. Un dispositivo pMDI típicamente presenta un receptáculo que contiene medicamento (o una "lata" como se menciona en la presente) y un alojamiento accionador que tiene una boquilla. La lata habitualmente
20 tiene corrugado un montaje de válvula dosificadora. Dependiendo de los ingredientes activos y de los componentes adicionales como por ejemplo excipientes, ácidos y similares, una formulación pMDI final puede estar en forma de una solución o una suspensión. La solución generalmente está
25 diseñada sustancialmente carente de precipitados o

partículas, mientras que la suspensión típicamente se refiere a una formulación que tiene algún material no disuelto o precipitados. Los dispositivos pMDI pueden usar un propelente para expulsar gotitas que contengan los productos farmacéuticos a las vías respiratorias como un aerosol. Durante muchos años, los propelentes preferidos usados a este respecto fueron derivados de clorofluorocarburos, los cuales se les denomina comúnmente como freones o CFC, como por ejemplo CCl₃F (freón 11 o CFC-11), CCl₂F₂ (freón 12 o CFC-12) y CCl₁F₂-CCl₁F₂ (freón 114 o CFC-114). Debido a la preocupación internacional de que los clorofluorocarburos halogenados completa y parcialmente poseen un valor crítico de potencial de calentamiento global (GWP, por sus siglas en inglés) que tienen impacto en la capa de ozono protectora de la tierra, muchos países han entrado en un acuerdo, el protocolo de Montreal, que estipula que su fabricación y uso debe limitarse fuertemente y, a la postre, eliminarse por completo. En consecuencia, los hidrofluoroalcanos (HFA), en particular 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227a) han sido identificados y aceptados como sustitutos de los CFC en el sector farmacéutico. Desde entonces, los propelentes de hidrofluoroalcanos HFA 134a y HFA 227a han sido usados ampliamente en el campo respiratorio, particularmente considerando su eficacia y compatibilidad con muchos

ingredientes activos tales como corticosteroides, LABA y medicamentos antimuscarínicos.

No obstante, pese a la eficacia de los propelentes HFA y pese a su amplia aplicación en muchos medicamentos farmacéuticos que ya se encuentran en el mercado, la posibilidad de tener una clase alternativa de propelente y medios alternativos para obtener dispositivos pMDI eficaces siempre se encuentran bajo consideración. Como una referencia general en este sentido véase, por ejemplo, "Pharmaceutical Inhalation Aerosol Technology", tercera edición 2019, Anthony J. Hickey *et al.*, en la página 440, tabla 18.3 se muestran varios propelentes potencialmente adecuados para uso médico que han sido comparados en términos de potencial de calentamiento global.

Esto se relaciona, por ejemplo, con la optimización de los componentes mecánicos del dispositivo pMDI, tales como las válvulas o las latas, o incluso la posibilidad de tener dispositivos de nebulización libres de propelentes, sistemas de liofilizado, o dispositivos caracterizados por un impacto ambiental más amigable.

Un rasgo adicional digno de considerarse cuando se menciona un dispositivo pMDI, es el pH aparente y el contenido de agua de la formulación nebulizada por el dispositivo. Como una referencia general en este sentido, véanse los documentos WO 01/89480 y WO 03/074024.

Los polímeros de fluorocarburo se usan habitualmente para recubrir el interior de las superficies de las latas de los pMDI para eliminar adhesión de partículas, o deposición sobre las paredes de la lata, por ejemplo evitando la adherencia, para formulaciones en suspensión y para evitar la formación de productos secundarios.

El documento EP0820323 describe un pMDI que tiene parte o la totalidad de sus superficies internas recubiertas con uno o más polímeros de fluorocarburo para el suministro de una formulación de medicamento por inhalación que comprende salmeterol, y un propelente fluorocarburo opcionalmente en combinación con uno o más agentes farmacológicamente activos, en donde el recubrimiento de las superficies interiores de la lata reduce de manera significativa o elimina esencialmente el problema de adhesión o deposición de salmeterol.

El documento WO 2015/101576 describe un dispositivo pMDI particularmente adecuado para el uso con formoterol, dipropionato de beclometasona y solución de bromuro de glucopirronio, contenido en una lata recubierta con FEP. Como se describe en ese documento, la formulación contenida en una lata recubierta con FEP está dotada con una estabilidad mejorada y una cantidad reducida de productos de degradación, principalmente con respecto a la N-(3-bromo)-[2-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[1-(4-metoxifenil)propan-2-

ilamino]etil]fenil]formamida. Este producto (identificado como DP3), de hecho, es un producto de degradación particular originado por la interacción de formoterol e iones bromo a partir de bromuro de glucopirronio cuando los dos
5 ingredientes activos se disuelven en un sistema de etanol y HFA en presencia de un ácido, particularmente ácido clorhídrico.

El documento EP2706987 describe una formulación para uso en un dispositivo pMDI que comprende dipropionato de
10 beclometasona y HFA152, particularmente adecuado para el tratamiento de enfermedades respiratorias.

El documento WO2018/051131 describe en el ejemplo 1, tabla 4 una formulación farmacéutica que comprende dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol
15 dihidratado, un propelente que comprende 1,1-difluoroetano (HFA 152a) y glicerol, dotado con una buena estabilidad química. Las formulaciones ejemplificadas del documento WO2018/051131 de hecho están caracterizadas por la ausencia de ácido alguno, y por la presencia de glicerol.

20 El documento WO2018/051130 describe una formulación farmacéutica que comprende un componente de medicamento que comprende por lo menos una sal farmacéuticamente aceptable de glucopirrolato y un componente propelente que comprende HFA 152a, en donde la formulación presenta estabilidad
25 satisfactoria sin el uso de estabilizantes ácidos.

El documento US20160324778 describe una composición medicinal para uso en una composición médica presurizada que comprende un propelente que se selecciona de HFO-1234yf (2,3,3,3-tetrafluoropropeno) y HFO-1234ze (1,3,3,3-tetrafluoropropeno) y uno o más ingredientes activos como por ejemplo formoterol y dipropionato de beclometasona, en donde el ingrediente activo está en forma de una suspensión o una solución con el propelente.

Aunque la técnica anterior mencionada en lo anterior proporciona formulaciones y arreglos de dispositivos técnicos eficaces, aún existe la necesidad de encontrar un dispositivo pMDI apropiado para uso en el campo respiratorio para el tratamiento de, por ejemplo, asma y/o COPD, el cual no solo contempla la reducción del potencial de calentamiento de invernadero (GWP), sino que también proporciona convenientemente un buen sistema de estabilización, particularmente respecto a la calibración y mantenimiento del pH aparente de la formulación contenida en el dispositivo. De hecho, se ha observado que en la técnica anterior no se hace mención acerca de una manera adecuada y práctica para amortiguar el pH aparente de una formulación adecuada para un dispositivo pMDI, que comprenda por lo menos un corticosteroide, un LABA y un propelente. El pH aparente, de hecho, es un parámetro crucial el cual puede incidir en muchos aspectos de una formulación pMDI, especialmente cuando

está en forma de una solución, tal como, por ejemplo, estabilidad del agente LABA, vida de anaquel, suministro consistente del medicamento en aerosol desde el MDI, capacidad de reproducción de la formulación final y el
5 mantenimiento de condiciones químicas ópticas dentro de la lata.

Hemos encontrado inesperadamente que es posible estabilizar el pH aparente de una formulación adecuada para un dispositivo pMDI que comprende por lo menos un
10 corticosteroide, un LABA y un propelente HFA o HFO adecuado, por medio de una lata recubierta internamente.

Hemos encontrado sorprendentemente que el uso de una lata recubierta internamente evita la presencia de un agente amortiguador para mantener estable el pH aparente de
15 una formulación pMDI. De hecho, la lata recubierta internamente de acuerdo con la invención es capaz de estabilizar el pH aparente, incluso por un período prolongado, como se demuestra en la parte experimental en la presente, más adelante. En este sentido, la lata recubierta
20 de la invención es capaz de actuar como un sistema amortiguador de pH aparente.

Ventajosamente, la lata recubierta contiene por lo menos un corticosteroide, un LABA y un propelente HFA o HFO seleccionado de la invención que puede ser corrugado con un
25 sistema de válvula apropiado, y usado con facilidad en un

dispositivo pMDI para el tratamiento de enfermedades respiratorias, tales como asma y/o COPD, garantizando también una buena estabilidad de los componentes químicos con el transcurrir del tiempo, excelente desempeño de generación de aerosol junto con un GWP bajo.

SUMARIO DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención se relaciona con una lata para uso en un dispositivo pMDI, la lata contiene una formulación que comprende por lo menos un corticosteroide, un agente LABA y un propelente HFA o HFO, la lata está recubierta internamente por un recubrimiento que comprende por lo menos un compuesto que se selecciona de: una resina epoxi-fenol, un polímero perfluorado, un polímero perfluoroalcoxialcano, un polímero perfluoroalcoxialquileo, un polímero perfluoroalquileo, un polímero poli-tetrafluoroetileno (Teflon), un polímero fluorado-etileno-propileno (FEP, por sus siglas en inglés), el polímero polietersulfona (PES, por sus siglas en inglés), un polímero fluorado-etileno-propileno polietersulfona (FEP-PES, por sus siglas en inglés), una poliamida, poliimida, poliamidaimida, sulfuro de polifenileno, plasma, mezclas o combinaciones de los mismos.

En un aspecto adicional, la presente invención se relaciona con la lata indicada en lo anterior, proporcionada con un sistema de válvula dosificadora que tiene por lo menos

una junta elaborada de un material elastomérico que comprende: polietileno de baja densidad, caucho de butilo como por ejemplo caucho de clorobutilo o de bromobutilo, cauchos de butadieno-acrilonitrilo, neopreno, EPDM (un
5 polímero de monómero de etilenopropilenodieno), elastómero termoplástico (TPE), copolímero de cicloolefina (COC) o mezclas de los mismos.

En un aspecto adicional, la presente invención se relaciona con la lata recubierta indicada en lo anterior, en
10 donde la formulación comprende por lo menos un corticosteroide, un agente LABA y un propelente HFA que es una solución, y que preferiblemente comprende además un ácido mineral u orgánico y/o un cosolvente.

En un aspecto adicional, la invención se relaciona
15 con un dispositivo pMDI para usarse en el campo respiratorio, particularmente para el tratamiento de asma y/o COPD, que comprende la lata recubierta indicada en lo anterior.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

A menos que se defina en otro sentido, todos los
20 términos técnicos y científicos usados en la presente tienen los mismos significados a los entendidos habitualmente por las personas expertas en el ámbito.

La "relación molar" entre formoterol o una sal del mismo o un solvato de la sal y el ácido se calcula
25 considerando el número de moles de formoterol o una sal del

mismo o un solvato de la sal dentro de la formulación y el número de moles del ácido seleccionado en la formulación.

A menos que se indique en otro sentido, el término "fumarato de formoterol" o "FF" (por sus siglas en inglés) se
5 refiere a (R,R)-(±) fumarato de formoterol o dihidrato del mismo.

A menos que se indique en otro sentido, el término "LABA" o "agente LABA" incluido en su significado un agonista beta 2 de acción prolongada, como se conoce en el ámbito.

10 El término "%, p/p" significa el porcentaje en peso del componente con respecto al peso total de la formulación.

El término "% p/v" significa el porcentaje en peso del componente con respecto al volumen total de la formulación.

15 Una composición "estable", como se define en la presente, significa que el contenido del ingrediente activo residual es de por lo menos aproximadamente 90% p/p (el cual es el porcentaje de contenido en peso con respecto a su contenido inicial en un tiempo 0), preferiblemente de por lo
20 menos aproximadamente 95% p/p, y en donde el contenido total de producto de degradación es no mayor de aproximadamente 10% en peso con respecto al contenido inicial del ingrediente activo en un tiempo 0, preferiblemente no mayor de aproximadamente 5% en peso en un punto de tiempo dado, medido
25 por HPLC/UV-VIS.

Respecto al término "pH aparente" como se pretende en la presente, se hace notar que el cálculo del pH generalmente es característico de un líquido acuoso, por ejemplo, cuando agua es el componente dominante. En 5 disolventes relativamente apróticos como por ejemplo el sistema HFA de la presente invención, los protones no están hidratados y sus coeficientes de actividad pueden diferir de aquellos en solución acuosa. Aunque la ecuación de Nerst (que describe el potencial de una celda electroquímica con una 10 función de las concentraciones de iones que participan en la reacción) con respecto al campo electromagnético (EMF, por sus siglas en inglés) se aplica y el sistema de electrodo de vidrio medidor de pH generará una salida de milivoltios variable de acuerdo con una concentración de protones y la 15 polaridad del vehículo, la lectura del medidor de pH representa un "pH aparente" de acuerdo con la presente invención. En este sentido, el pH aparente de acuerdo con la invención se puede medir por tecnologías conocidas en el ámbito, tales como, por ejemplo, indicadas en "Correlation 20 between Apparent pH and Acid or Base Concentration in ASTM Medium" Orest Popovych, Analytical Chemistry 1964, 36,4,878-882; Analytical Standard Test Method (ASTM) D6423 - 19 "Standard Test Method for Determination of pH of Denatured Fuel Ethanol and Ethanol Fuel Blends".

25 Como se menciona en lo anterior, la presente

invención muestra inesperadamente que cuando una lata recubierta, adecuada para un dispositivo pMDI se usa para contener una formulación adecuada que comprende por lo menos un corticosteroide, un agente LABA y un propelente HFA o HFO, 5 el pH aparente de la formulación se puede amortiguar convenientemente entre aproximadamente 2.5 y 5, preferiblemente entre aproximadamente 3 y 4.5, dependiendo, por ejemplo, de los componentes de la formulación y/o de sus cantidades, como se describe en la presente más adelante.

10 Tener este sistema amortiguador proporciona varias ventajas, tales como el incremento en la estabilidad de la formulación con el tiempo, particularmente respecto a la cantidad de formoterol, vida de anaquel buena, la capacidad de reproducción de la formulación final, el mantenimiento de 15 condiciones químicas óptimas dentro de la lata y el suministro consistente de medicamento en aerosol desde el MDI.

En particular, teniendo un pH aparente estable por medio de la lata recubierta internamente evita la adición del 20 sistema amortiguador ácido-base tradicional externo, que podría generar una formulación más compleja. Por el contrario, las latas que no estén recubiertas internamente no muestran el efecto de mantener constante el pH aparente en el tiempo para una formulación de solución de pMDI, como se 25 demuestra en los ejemplos comparativos en la presente más

adelante.

De este modo, en una modalidad, la invención se refiere a una lata para usarse en un dispositivo pMDI, que contiene una formulación como se describe y reivindica en la presente, caracterizada por el hecho de que el pH aparente de la formulación es estabilizada en un valor entre aproximadamente 2.5 y 5, preferiblemente entre aproximadamente 3 y 4.5. En otras palabras, la invención también se refiere a la lata recubierta descrita y reivindicada en la presente, adecuada para amortiguar el pH aparente de una formulación que comprende por lo menos un corticosteroide, un LABA y un propelente HFA o HFO, entre aproximadamente 2.5 y 5, preferiblemente entre aproximadamente 3 y 4.5.

El pH aparente de la formulación pMDI es alterado por la composición de la formulación, por ejemplo, con referencia a la concentración del ácido y similares, y el establecimiento de un valor adecuado se puede obtener al seleccionar una cantidad apropiada y tipo de LABA y/o agente corticosteroide, o al agregar componentes adicionales a la formulación, como se describe en la presente más adelante.

En lo que respecta a la lata, una lata recubierta conocida en el ámbito puede ser usada adecuadamente en la presente invención. De esta manera, la lata se puede elaborar de un metal, por ejemplo, aluminio o aleaciones de metal,

acero inoxidable o aluminio anodizado, aluminio pasivado con flúor y similares. Alternativamente, la lata se puede elaborar de plástico o cualquier otro material adecuado. Preferiblemente, la lata se elabora de aluminio, 5 opcionalmente anodizada o acero inoxidable, recubierto apropiadamente. El recubrimiento típicamente se aplica a la superficie interna de la lata, y de esta manera se proporciona una capa interna que actúa como un límite entre la superficie interna de la lata y la formulación contenida 10 en la misma. De esta manera, el recubrimiento interno evitará la adherencia de un componente de la formulación sobre la superficie de la lata, estableciendo también un sistema amortiguador de pH. Típicamente, el recubrimiento interno formará una capa de recubrimiento caracterizada por tener un 15 espesor que satisface los requerimientos de uniformidad y homogeneidad, según se prueban usando el instrumento clasificador de esmalte WACO por ejemplo, disponible en el mercado. El recubrimiento interno cubrirá por lo menos 90% de la superficie interna de la lata, preferiblemente por lo 20 menos 95%, incluso de manera más preferible por lo menos 99%.

A este respecto, una lata recubierta adecuadamente de la invención puede tener parte o la totalidad de sus superficies internas recubiertas con un recubrimiento inerte orgánico o inorgánico, que preferiblemente comprende: una 25 resina epóxica-fenol, un polímero perfluorado, un polímero

perfluoroalcoxialcano, un polímero de
perfluoroalcoxialquileno (PFA), un polímero de
perfluoroalquileno, un polímero de poli-tetrafluoroetileno
PTFE o Teflon), un polímero fluorado-etileno-propileno (FEP),
5 un polímero de polietersulfona (PES), un polímero
fluorado-etileno-propileno de polietersulfona (FEP-PES), una
poliamida, poliimida, poliamidaimida, sulfuro de
polifenileno, plasma, mezclas o combinaciones de los mismos.

A modo de ejemplo, el término "recubierto con FEP"
10 se refiere a una capa de recubrimiento que comprende FEP, y
opcionalmente componentes adicionales que incluyen aditivos,
adhesivos, agentes de agregación como por ejemplo PES,
isobutilcetona y similares.

Los polímeros enumerados en lo anterior se pueden
15 usar en combinación con componentes adicionales o como parte
de una mezcla polimérica obtenida, por ejemplo, al unir por
mezclado dos o más compuestos poliméricos. En este sentido,
el recubrimiento interno de la lata, de acuerdo con la
invención, está destinado para comprender también las mezclas
20 o combinaciones. En una modalidad, la lata recubierta de la
invención es una lata recubierta con FEP o un PTFE, o de
manera más preferible una lata recubierta con FEP-PES. En el
caso del recubrimiento con FEP-PES, el PES actúa como una
capa intermedia entre la superficie interna y el polímero de
25 FEP, y de esta manera se asegura un recubrimiento incluso más

uniforme y homogéneo. Esto de hecho se puede observar en que, cuando es adecuado, se puede aplicar más de un recubrimiento a la superficie interna de la lata y de esta manera se forma una bicapa o un recubrimiento de capas múltiples que tiene
5 homogeneidad y estabilidad mejoradas.

En una modalidad de la invención, la lata es una lata de aluminio, caracterizada por tener un recubrimiento interno que comprende un polímero FEP-PES. Las latas recubiertas con FEP de aluminio adecuadas para la invención
10 son aquellas, por ejemplo, disponibles comercialmente y usadas en el campo.

Como se demuestra en la parte experimental en la presente más adelante, cuando una formulación en forma de una solución que comprende por lo menos dipropionato de
15 beclometasona (BDP, por sus siglas en inglés), fumarato de formoterol dihidratado y un propelente HFA que se selecciona de HFA134a y HFA152a está contenida en una lata recubierta con FEP de acuerdo con la invención, el pH aparente de la formulación se mantiene convenientemente en el valor
20 seleccionado, incluso por un período de tiempo prolongado. Por el contrario, cuando una lata de aluminio no recubierta (anodizada o no) se usa como experimento comparativo, el pH aparente de la misma solución muestra un perfil inestable en el tiempo, como se indica en la presente más adelante en las
25 tablas 1 y 2 (comparativa).

En una modalidad, el componente corticosteroide de la formulación contenida en la lata recubierta de acuerdo con la invención se selecciona del grupo que consiste de: budesonida, beclometasona (BDP), por ejemplo como el éster
5 mono o dipropionato, flunisolida, fluticasona, por ejemplo como el éster propionato o furoato, ciclesonida, mometasona, por ejemplo como el éster furoato, mometasona desonida, rofleponida, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, metil prednisolona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona,
10 acetónido de fluocinolona, fluocinonida, clocortolona, tipredano, prednicarbato, dipropionato de alclometasona, halometasona, rimexolona, propionato de deprodona, triamcinolona, betametasona, fludrocortisona, desoxicorticosterona, rofleponida, dicloacetato de
15 etiprednol, en donde el dipropionato de beclometasona (BDP) y la budesonida son preferidos particularmente. En una modalidad preferida adicional, el componente corticosteroide es dipropionato de beclometasona (BDP).

El propelente de la formulación contenida en la
20 lata recubierta de acuerdo con la invención se selecciona de hidrofluoroalcanos (HFA) e hidrofluoroolefinas (HFO).

En una modalidad preferida, el propelente HFA de la formulación contenida en la lata recubierta de acuerdo con la invención se selecciona del grupo que consiste de
25 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA134a),

1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA227a), 1,1-difluoroetano (HFA152a) y mezclas de los mismos.

En una modalidad preferida adicional, el propelente HFA se selecciona de HFA134a y HFA152a o una mezcla de los
5 mismos.

En una modalidad preferida, el propelente HFA es HFA134a.

En una modalidad igualmente preferida el propelente HFA es HFA152a.

10 En una modalidad, el propelente HFO de la formulación contenida en la lata recubierta de acuerdo con la invención se selecciona del grupo que consiste de: 1,3,3,3-tetrafluoropropeno (HFO-1234ze) y 2,3,3,3-tetrafluoropropeno (HFO-1234yf). Preferiblemente, el propelente HFO es
15 HFO-1234ze.

Preferiblemente, cuando el propelente es HFA134a, la cantidad del componente corticosteroide de acuerdo con la presente invención está comprendido entre 0.1-0.5% p/p, de modo más preferible entre 0.1-0.3% p/p, incluso de manera más
20 preferible entre 0.1-0.2% p/p.

De acuerdo con otra modalidad, cuando el propelente es HFA152a, la cantidad del componente corticosteroide de acuerdo con la presente invención está comprendido entre 0.1-0.7% p/p, de manera más preferible entre 0.1-0.5% p/p,
25 incluso de manera más preferible entre 0.2-0.4% p/p.

En lo que respecta al componente LABA de la formulación contenido en la lata recubierta de acuerdo con la invención, este se selecciona preferiblemente del grupo que consiste de: salbutamol, (R)-salbutamol (levalbuterol),
5 fenoterol, fumarato de formoterol, arfomoterol, carmoterol (TA-2005), indacaterol, milveterol, bambuterol, clenbuterol, vilanterol, olodaterol, abediterol, terbutalina, salmeterol, mezclas diastereoisoméricas y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o hidrato del
10 mismo. En una modalidad, el LABA es fumarato de formoterol, preferiblemente fumarato de formoterol dihidratado. Preferiblemente, cuando el propelente es HFA134a, la cantidad de LABA de acuerdo con la presente invención está comprendida entre 0.005-0.020% p/p, de manera más
15 preferible entre 0.010-0.020% p/p, incluso de manera más preferible entre 0.010-0.016% p/p. En otra modalidad, cuando el propelente es HFA152a, la cantidad de LABA de acuerdo con la presente invención está comprendida entre 0.005-0.030% p/p, de manera más preferible entre 0.010-
20 0.027% p/p, incluso de manera más preferible entre 0.012-0.022% p/p.

La formulación contenida en una lata recubierta de acuerdo con la invención puede estar en la forma de una suspensión o una solución. En una modalidad, los
25 corticosteroides seleccionados y los componentes LABA

preferiblemente se disuelven en el propelente HFA o HFO como se define en lo anterior y de esta manera se proporciona una solución. Por lo tanto, en una modalidad particularmente preferida, la invención se refiere a una
5 lata recubierta con FEP para usarse en un dispositivo pMDI, la lata recubierta con FEP que contiene una solución que comprende por lo menos dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol dihidratado y HFA 134a y/o HFA 152a.

Como se establece en lo anterior, la formulación
10 contenida en una lata recubierta de acuerdo con la invención puede además comprender opcionalmente componentes adicionales tales como excipientes, aditivos, disolventes, cosolventes, ácidos, componentes de volatilidad baja o incluso ingredientes activos. La adición de los componentes
15 se puede calibrar adecuadamente con el fin de modular, por ejemplo, las propiedades fisicoquímicas de la formulación y/o establecer un pH aparente apropiado el cual se desea que se mantenga constante, de acuerdo con la presente invención. A este respecto, en una modalidad preferida, la
20 invención se refiere a una lata recubierta para uso en un dispositivo pMDI como se describe en lo anterior, la lata recubierta contiene una formulación que comprende un corticosteroide, un agente LABA, un propelente HFA o HFO y opcionalmente un cosolvente y/o un ácido y/o un componente
25 de baja volatilidad.

Preferiblemente, el cosolvente es un compuesto polar capaz de incrementar la solubilidad de los compuestos dentro de la formulación. Los ejemplos de cosolventes adecuados son alcoholes alifáticos que tienen de 1 a 4
5 átomos de carbono, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol y similares, preferiblemente etanol y de manera más preferible etanol anhidro.

Cuando está presente, el cosolvente se usa en una cantidad comprendida entre 5% p/p y 20% p/p, de manera más
10 preferible entre 10% y 15%.

En una modalidad, el ácido puede ser ácido mineral u orgánico que preferiblemente se selecciona de: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido fumárico, ácido fosfórico y ácido cítrico siendo
15 particularmente preferido el ácido clorhídrico. De acuerdo con una modalidad preferida adicional, el ácido es ácido clorhídrico concentrado o diluido, preferiblemente 1M. Cuando el ácido es HCl 1M y el propelente es HFA 134a, se usa en una cantidad comprendida entre 0.010-0.050% p/p,
20 preferiblemente entre 0.012-0.025% p/p, incluso de manera más preferible entre 0.015-0.025% p/p.

De acuerdo con otra modalidad, cuando el ácido es HCl 1M y el propelente es HFA 152a, se usa en una cantidad comprendida entre 0.014-0.070% p/p, preferiblemente entre
25 0.16-0.035% p/p, incluso de manera más preferible entre

0.020-0.035% p/p.

En general, la cantidad del ácido elegido preferiblemente se selecciona con el fin de tener un pH aparente final de la solución comprendido entre
5 aproximadamente 2.5 y 5, preferiblemente entre 3 y 4.5, como se establece en lo anterior. De acuerdo con la invención, mediante el uso de una lata recubierta, el pH aparente seleccionado se mantiene estable y sustancialmente invariable con el tiempo, incluso cuando el pH se establece
10 en presencia de un ácido, y de esta manera se resuelve el problema de como controlar y estabilizar el pH aparente de una formulación adecuada para aplicación pMDI, que comprende por lo menos un corticosteroide, un agente LABA y un propelente, en la presencia de un ácido inorgánico u
15 orgánico.

En una modalidad de la invención, la relación molar entre el LABA y el ácido, cuando está presente, está comprendida entre 0.50 y 1.50, preferiblemente entre 0.9 y 1.1. De hecho, se ha observado que en este intervalo la
20 estabilidad de la formulación final se incrementa hasta un grado particularmente conveniente.

Cuando está presente, el componente de baja volatilidad tiene una presión de vapor a 25°C menor de 0.1 kPa, preferiblemente menor de 0.05 kPa, que se
25 selecciona preferiblemente del grupo que consiste de

glicoles, propilenglicol, polietilenglicol, glicerol o ésteres de los mismos, palmitato de ascorbilo, miristato de isopropilo y similares, en donde el miristato de isopropilo y el glicerol se prefieren particularmente.

5 De acuerdo con una modalidad, la formulación de la presente invención contiene una cantidad de agua preferiblemente inferior a 3000 ppm, de manera más preferible inferior a 2000 ppm, de modo aún más preferible inferior a 1500 ppm sobre el peso total de la formulación.

10 Se debe hacer notar por la presente invención que el problema de como amortiguar efectivamente un pH aparente de una formulación pMDI para propósitos comerciales que comprende un corticosteroide, un agente LABA y un propelente HFA o HFO se resuelve sorprendentemente en
15 ausencia de ingredientes o agentes amortiguadores adicionales, los cuales, no obstante, podrían perjudicar la estabilidad y/o eficacia de la formulación contenida en la lata. También, desde un punto de vista de elaboración, la presente invención permite la preparación de un dispositivo
20 pMDI fácil para usarse, que comprende una lata recubierta como se detalla en la presente, con un proceso de manufactura sencillo y consolidado. Aún más, el uso de un propelente ecologista tal como HFA 152a o HFO-1234ze permite que la presente invención no solo resuelva los
25 problemas expresados en lo anterior, sino que también

corrija preocupaciones ambientales potenciales que surjan del uso prolongado de otros propelentes fluorados.

Como se indica en lo anterior, la lata recubierta para uso de acuerdo con la presente invención también puede
5 ser definida por rasgos técnicos adicionales tales como el sistema de válvula de dosificación. De hecho, se ha encontrado sorprendentemente que el uso de una válvula dosificadora dedicada incrementa aún más la acción amortiguadora de pH aparente de la lata recubierta de
10 acuerdo con la invención, siendo también benéfica en términos de formoterol residual, estabilidad general y eficacia de la formulación. Generalmente, la lata de un dispositivo pMDI es corrugada con una válvula dosificadora para suministrar una dosis terapéuticamente eficaz de los
15 ingredientes activos. El montaje de válvula de dosificación comprende por lo menos un sello de junta. Preferiblemente, la válvula comprende 2 o 3 juntas elaboradas de materiales iguales o diferentes. A este respecto, de acuerdo con la presente invención, la válvula se proporciona con 2 o 3
20 juntas, elaboradas del mismo material o materiales diferentes. Así, de acuerdo con la presente invención, por lo menos una junta se elabora de un material elastomérico apropiado que comprende por lo menos un polímero que se selecciona de: polietileno de baja densidad, butilo como
25 clorobutilo o bromobutilo, butadieno-acrilonitrilo,

neopreno, EPDM (un polímero de monómero de etilenopropilenodieno), TPE (elastómero termoplástico), copolímero de cicloolefina (COC) o una combinación de los mismos.

5 Preferiblemente, la válvula se proporciona con 3 juntas, incluso de manera más preferible, todas ellas se elaboran de EPDM y en la presente se les denomina como válvula B.

 En una modalidad igualmente preferida, la válvula
10 se proporciona con una junta elaborada de COC, junto con dos juntas elaboradas de EPDM, y en la presente se le denomina como válvula A.

 En una modalidad preferida adicional, la válvula se proporciona con dos juntas, preferiblemente ambas de
15 ellas elaboradas de polímero de clorobutilo y denominadas en la presente como válvula V.

 En una modalidad preferida adicional, la válvula se proporciona con una junta elaborada de caucho de butilo, junto con dos juntas elaboradas de EPDM.

20 La válvula dosificadora de acuerdo con la invención típicamente es capaz de suministrar un volumen en el intervalo de 25 a 150 μ l, preferiblemente en el intervalo de 50 a 100 μ l, y de manera más preferible de 50 μ l a 70 μ l por accionamiento. Las válvulas adecuadas para
25 la presente invención están disponibles en el mercado, por

ejemplo de fabricantes bien conocidos en el campo.

Además, dependiendo del propelente HFA seleccionado, hemos encontrado que la elección de la válvula puede mejorar convenientemente la eficacia y
5 confiabilidad del dispositivo pMDI final. Por ejemplo, cuando se usa el propelente HFA152a en una lata recubierta de acuerdo con la presente invención, la válvula A o la válvula V proporcionan una mejoría en la estabilidad de la formulación final sobre, por ejemplo, la válvula B. Esta
10 mejoría en la estabilidad se incrementa adicionalmente si la formulación está en forma de una solución, como se indica en la presente parte experimental. La válvula B, de hecho, cuando se usa en combinación con el propelente HFA152 puede dar lugar a una fuga del propelente que puede
15 resultar en pérdida de producto no deseada y posiblemente perjudicar la eficacia del dispositivo pMDI con el tiempo. Sorprendentemente, cuando la válvula A o la válvula V se usan en combinación con el propelente HFA152a en una lata recubierta de acuerdo con la invención, no solo se maximiza
20 la acción amortiguadora de pH aparente, sino que también se evita sustancialmente la fuga de la formulación. Esto resulta en un sistema eficaz y conveniente el cual puede ser usado fácilmente en un dispositivo pMDI final. Ventajosamente, cuando el propelente HFA134a se usa en una
25 lata recubierta de acuerdo con la presente invención, ya

sea la válvula B o la válvula A o la válvula V pueden ser usadas convenientemente. Esta versatilidad confiere un uso amplio y posibilidades de adaptación del dispositivo pMDI final que contiene la lata de acuerdo con la invención, y
5 de esta manera se llevan a cabo una variedad de necesidades y requerimientos de los pacientes y/o del mercado.

De acuerdo con una modalidad preferida, cuando el propelente es HFA152a, la válvula se selecciona de la válvula A y la válvula V, siendo la válvula A la más
10 preferida.

En una modalidad alternativa, cuando el propelente es HFA134a, la válvula se selecciona de la válvula B, válvula A y válvula V siendo más preferidas la válvula B y la válvula A.

15 Así, en una modalidad preferida, la invención se relaciona con una lata recubierta con FEP para uso en un dispositivo pMDI, la lata recubierta con FEP contiene una formulación que comprende por lo menos BDP, fumarato de formoterol dihidratado, HCl y propelente HFA152a, la lata
20 recubierta con FEP que tiene una válvula que se selecciona de la válvula A o la válvula V. De acuerdo con esta modalidad, la lata opcionalmente comprende además etanol, preferiblemente anhidro.

En una modalidad aún adicional, la invención se
25 relaciona con una lata recubierta con FEP para uso en un

dispositivo pMDI, que contiene una formulación que comprende por lo menos BDP, fumarato de formoterol dihidratado, HCl y propelente HFA134a, la lata recubierta con FEP puede tener una válvula que se selecciona de la válvula B, la válvula A y
5 la válvula V, preferiblemente, la válvula V o la válvula A. De acuerdo con esta modalidad, la lata opcionalmente comprende además etanol, preferiblemente anhidro.

La lata recubierta para uso en un dispositivo pMDI de acuerdo con la presente invención se puede llenar
10 con la formulación seleccionada por medio de metodologías comunes usadas en el campo.

Como un ejemplo general, la metodología puede comprender las etapas de:

a) preparar una solución que comprende fumarato
15 de formoterol, BDP y etanol;

b) llenar una lata recubierta con FEP con la solución;

c) agregar una cantidad de HCl que resulte en una relación molar entre el fumarato de formoterol dihidratado y el ácido comprendida entre 0.50 y 1.50;
20

d) agregar propelente 1,1-difluoroetano (HFA 152a);

e) corrugar con una válvula Aptar y gasificar.

El pMDI que comprende la lata recubierta de
25 acuerdo con la invención puede tener una configuración y

componentes de un dispositivo pMDI usado comúnmente, tal como aquellos que ya se encuentran en el mercado para formulaciones bien conocidas para tratar por ejemplo asma y/o COPD.

5 A menos que se proporcione en otro sentido, se pretende que la totalidad de las modalidades anteriores se pueden combinar juntas y van a ser consideradas como parte del ámbito de la presente invención.

10 La invención ahora se describirá en los siguientes ejemplos no limitantes.

PARTE EXPERIMENTAL

En los ejemplos 1 y 2 a continuación, el pH aparente se mide usando un electrodo de LiCl estándar usado comúnmente para medir el pH en medios orgánicos. Siendo el
15 producto presurizado MDI, con el fin de medir el pH aparente de la formulación se aplicó el siguiente procedimiento:

1- Enfriar el receptáculo a por lo menos -50°C (sumergiendo el receptáculo en un baño de hielo seco o en nitrógeno líquido, para permitir reducir la presión interna a
20 la atmosférica).

2- Abrir el receptáculo al cortar la válvula y permitir que el propelente se evapore a temperatura ambiente.

3- La solución etanólica remanente (que contiene el API) se vierte en un frasco de vidrio y se lleva a un
25 volumen de 10 ml con etanol anhidro para tener un volumen

suficiente para ser medido por medio de un electrodo LiCl estándar.

4- Medir el pH aparente de la solución reconstituida usando un electrodo de LiCl.

5 EJEMPLO 1

Una lata recubierta con FEP de aluminio, de acuerdo con la invención, se llena con una solución que comprende fumarato de formoterol dihidratado (0.010% p/p), BDP (0.172% p/p), HCl 1M (0.024% p/p) y etanol (12% p/p) en la presencia
10 de HFA134a (solución 1).

De manera similar, una lata recubierta con FEP de aluminio de acuerdo con la invención se llena con una solución que comprende FF (0.011% p/p), BDP (0.18% p/p), HCl 1M (0.026% p/p) y etanol (12%, p/p) en la presencia de
15 HFA152a (solución 2).

Las latas recubiertas con FEP de aluminio llenadas con las soluciones 1 y 2 y proporcionadas con las válvulas A, B o V se colocan en cámaras de estabilidad a 25°C, 60% de R.H. (siglas en inglés para humedad relativa). El pH aparente
20 (App pH) y el porcentaje residual de fumarato de formoterol dihidratado (FF, % p/p), sobre el contenido inicial (100% a T = 0) de ambas soluciones, 1 y 2, se mide en T = 0, después de 1, 3 y 6 meses, respectivamente.

Los resultados se recolectan en la tabla 1 a
25 continuación.

Tabla 1: Valor de pH aparente (App pH) y FF% en una lata recubierta con FEP en T = 0 y T = 1 mes (1M); T = 3 meses (3M) y 6 meses (6M), medido a 25°C/60% de R.H.

5	propelente	lata	válvula	T = 0 (App pH)	T = 1M (App pH)	T = 3M FF, % p/p (App pH)	T = 6M FF, % p/p (App pH)
	134a	FEP	válvula B	(4.4)	(4.4)	96.4 (4.5)	92.9 (4.4)
10	134a	FEP	válvula A	(4.1)	(4.1)	95.6 (4.2)	94.2 (4.0)
	134a	FEP	válvula V	(4.3)	(4.3)	95.0 (4.3)	92.3 (4.2)
	152a	FEP	válvula A	(4.7)	(4.7)	98.9 (4.4)	98.8 (4.2)
15	152a	FEP	válvula V	(4.2)	(4.2)	96.3 (4.2)	95.9 (4.1)
	152a	FEP	válvula B	(4.4)	(4.4)	97.4 (4.4)	94.6 (4.3)

20 Válvula B: una válvula proporcionada con 3 juntas, todas ellas elaboradas de EPDM tal como las disponibles, por ejemplo, por Bespak.

Válvula A: una válvula proporcionada con una junta elaborada de COC, junto con dos juntas elaboradas de EPDM tal
25 como, por ejemplo, la disponible de Aptar.

Válvula V: una válvula proporcionada con dos juntas, ambas de ellas elaboradas de polímero de clorobutilo tal como, por ejemplo, las disponibles de Vari.

EJEMPLO 2 (comparativo)

5 Se realizó el mismo análisis del ejemplo 1 usando una lata de aluminio sin recubrimiento.

El pH aparente (App pH) de ambas soluciones, 1 y 2 de acuerdo con el ejemplo 1 se midieron en T = 0, después de 1, 3 y 6 meses, respectivamente, usando válvulas diferentes.

10 Los resultados se recolectan en la tabla 2.

Tabla 2: Valores de pH aparentes (App pH) en una lata recubierta en T = 0 y T = 1 mes (1M); T = 3 meses (3M) y 6 meses (6M), medido a 25°C/60% de R.H.

15	propelente	lata no recubierta	válvula	T = 0 (App pH)	T = 1M (App pH)	T = 3M (App pH)	T = 6M (App pH)
	134a	Al	válvula B	(4.6)	(5.0)	(5.5)	(5.7)
	134a	Al	válvula A	(4.8)	(5.2)	(5.6)	(5.7)
	134a	Al	válvula V	(4.7)	(5.1)	(5.2)	(5.4)
20	152a	Al	válvula B	(4.7)	(5.0)	(5.4)	(5.4)
	152a	Al	válvula A	(4.6)	(4.9)	(5.2)	(5.3)
	152a	Al	válvula V	(4.5)	(5.1)	(5.6)	(5.5)

Válvula B: una válvula proporcionada con 3 juntas, todas ellas de EPDM tal como, por ejemplo, las disponibles de
25 Bespak.

Válvula A: una válvula proporcionada con una junta elaborada de COC, junto con dos juntas elaboradas de EPDM tal como las disponibles, por ejemplo, por Aptar.

Válvula V: una válvula proporcionada con dos
5 juntas, ambas de ellas elaboradas de polímero de clorobutilo tal como, por ejemplo, las disponibles por Vari.

Como es evidente de las tablas 1 y 2 anteriores, el uso de la lata recubierta con FEP de acuerdo con la invención proporcionada con las válvulas indicadas garantiza una
10 estabilización conveniente del pH de la solución contenida en las mismas, incluso por un período de tiempo prolongado, por ejemplo incluso después de 6 meses, cuando se compara con $T = 0$.

Por el contrario, al usar una lata no recubierta
15 (comparativa), el pH se incrementa sustancialmente con respecto a la medida en $T = 0$, lo que también da como resultado una disminución potencial de FF% p/p, incluso después de solo un mes de almacenamiento a 25°C, lo cual se puede suponer que se encuentra a temperatura ambiente.

20 Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.