



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 28485 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/4704; A61M 15/00; B65D 83/14**
- (43) Date de publication : **01.03.2007**

-
- (21) N° Dépôt : **29342**
- (22) Date de Dépôt : **22.09.2006**
- (30) Données de Priorité : **27.02.2004 US 60/547,798 ; 13.05.2004 EP 04011424.1**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2005/002042 25.02.2005**
- (71) Demandeur(s) : **CHIESI FARMACEUTICI S.P.A, VIA PALERMO 26/A I-43100 PARMA (IT)**
- (72) Inventeur(s) : **LEWIS, David ; GANDERTON, David ; MEAKIN, Brian ; DELCANALE, Maurizio ; PIVETTI, Fausto**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

(54) Titre : **FORMULATIONS DE SOLUTIONS PHARMACEUTIQUES STABLES POUR AÉROSOLS-DOSEURS PRESSURISÉS**

(57) Abrégé : L'INVENTION CONCERNE DES FORMULATIONS DE SOLUTIONS POUR AÉROSOL DESTINÉES À ÊTRE UTILISÉES DANS UN INHALATEUR POUR AÉROSOL, COMPRENANT : UNE 8-HYDROXY-5-[(1R)-1-HYDROXY-2-[(1R)-2-(4-MÉTHOXYPHÉNYL)-1-MÉTHYLÉTHYL]AMINO] ÉTHYL]-2(1H)-QUINOLINONE, OU UN SEL DE CELLE-CI, EN PARTICULIER LE SEL CHLORHYDRATE (TA2005), EN TANT QU'INGRÉDIENT ACTIF, UN PROPULSEUR CONTENANT UN HYDROFLUOROALCANE, ET UN CO-SOLVANT, STABILISÉ PAR ADDITION D'UNE PETITE QUANTITÉ SPÉCIFIQUE D'UN ACIDE PHOSPHORIQUE HAUTEMENT CONCENTRÉ ET, ÉVENTUELLEMENT, PAR UTILISATION D'UNE BOMBE APPROPRIÉE DONT UNE PARTIE, OU LA TOTALITÉ, DE SA SURFACE MÉTALLIQUE INTERNE EST ENDUITE D'UN REVÊTEMENT ORGANIQUE INERTE.

ABREGE

Les formulations de solutions d'aérosol doseurs destinées à l'utilisation dans un inhalateur d'aérosol qui comportent 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino] ethyl]-2(1H)-quinolinone ou un sel de ce dernier, en particulier le sel de chlorhydrate (TA 2005), comme substance active, un propulseur contenant un hydrofluoroalkane, et un co-dissolvant, stabilisé par l'ajout d'une petite quantité spécifique d'un acide phosphorique hautement concentré et sur option par l'utilisation d'un aérosol approprié ayant une partie ou toutes ses surfaces métalliques internes couvertes d'un enduit organique inerte.



Formulations de solutions pharmaceutiques stables pour aérosols doseurs pressurisés

La présente invention concerne des formulations de solutions pharmaceutiques stables devant être utilisées avec les aérosols doseurs pressurisés (MDIs) appropriées pour l'administration d'aérosol. En particulier, la présente invention concerne des solutions destinés à l'utilisation avec les aérosols doseurs pressurisés (MDIs), qui conviennent à l'administration d'aérosol contenant le β_2 -agonist 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-2(1H)-quinolinone, ou un sel de ce dernier (le sel de chlorhydrate est désigné dans la présente par TA 2005), qui est stable à une température ambiante pendant une durée de validité acceptable du point de vue pharmaceutique.

DISCUSSION DU CONTEXTE

Les aérosols doseurs pressurisés sont des dispositifs bien connus pour l'administration des produits pharmaceutiques à la région respiratoire par inhalation. Les médicaments administrés généralement par inhalation incluent des broncho-dilatateurs tels que les β_2 -agonists et les anticholinergiques, les corticostéroïdes, les anti-leucotriènes, les anti-allergiques et d'autres matières qui peuvent être administrées par inhalation, de ce fait augmentant l'efficacité thérapeutique et réduisant les effets secondaires. Le MDIs utilise un propulseur pour l'expulsion des gouttelettes contenant le produit pharmaceutique à la région respiratoire comme un aérosol. Les formulations destinées à l'administration d'aérosol par l'intermédiaire de MDIs peuvent être des solutions ou des suspensions. Les formulations de solution offrent un avantage, elles sont homogènes avec la substance active et les excipients complètement dissous dans le véhicule du propulseur ou son mélange avec des co-dissolvants appropriés tel que l'éthanol. Les formulations de solution obvient également à des problèmes physiques de stabilité liés aux formulations de suspension assurant ainsi une administration uniforme plus conformée de dosage

Pendant plusieurs année, les propulseurs préférés utilisés en aérosols pour l'utilisation pharmaceutique ont été un groupe de chlorofluorocarbones désignés généralement par Freons ou CFCs, tel que CCl₃F (Fréon 11 ou CFC-11), CCl₂F₂ (Fréon 12 ou CFC-12), et CClF₂-CClF₂ (Fréon 114 ou CFC-114).

Récemment, les propulseurs du chlorofluorocarbone (CFC) tel que Fréon 11 et Fréon 12 ont été impliqués dans la destruction de la couche d'ozone et leur production est éliminée.

Les hydrofluoroalkanes ((HFAs) connu également comme hydro-fluoro-carbones (HFCs)) ne contiennent aucun chlore et sont considérés moins destructif à la couche d'ozone, et ceux-ci sont proposés comme des produits de remplacement pour les CFCs.

Les HFAs et en particulier 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFA 134a) et 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane (HFA 227) ont été reconnus comme étant les meilleurs candidats pour les propulseurs non-CFC, et un certain nombre de formulations médicinales d'aérosol utilisant de tels systèmes de propulseur HFA ont été révélés.

En raison de la polarité supérieure des propulseurs HFA, en particulier HFA 134a (constante diélectrique $D \geq 9.5$), en ce qui concerne les véhicules CFC ($D \leq 2.3$), les formulations de solutions HFA peuvent rencontrer un plus grand nombre des problèmes de stabilité chimique en ce qui concerne les formulations correspondantes CFC. La préparation des formulations de

solutions stables HFA est bien plus critique lorsque le broncho-dilatateur β 2-agonists appartenant à la classe des dérivés de phenylalkylamino est concerné; en particulier, le 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-méthylethyl] amino]ethyl]2(1H)-quinolinone présente des problèmes de stabilité chimique dans ce genre de véhicule et il est fortement susceptible de la dégradation chimique.

En plus, le 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-méthylethyl]amino]ethyl]2(1H)-quinolinone est fortement efficace et son niveau de force de dose est considérablement inférieur que plusieurs autres médicaments qui peuvent être administrés par MDIs. Ainsi, sa concentration dans la formulation d'aérosol est très basse et ce facteur, ainsi que ses propriétés chimico-physiques, augmentent les difficultés de préparation d'une formulation qui est stable et qui présente une bonne reproductibilité de dosage une fois administrée par MDIs. En considération des problèmes décrits, il serait fortement avantageux de présenter des formulations sous forme de solutions HFA destinées à l'administration par MDIs fournissant des doses pharmaceutiques de 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-méthylethyl]amino]ethyl]2(1H)-quinolinone et de ses sels thérapeutiques, en particulier le sel de chlorhydrate (c.-à-d. TA 2005), qui n'exigent pas l'utilisation de la réfrigération, pour rester stable chimiquement et physiquement pendant le stockage aux conditions de température ambiante, et qui sont caractérisées par une durée de vie approuvée.

SOMMAIRE DE L'INVENTION

En conséquence, l'objectif de la présente invention est de fournir des formulations sous forme de solutions HFA destinées à l'administration par MDIs pour fournir les doses pharmaceutiques de 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-méthylethyl]amino]ethyl]2(1H)-quinolinone, ou de ses sels, dans la région respiratoire basse chez les patients souffrant des maladies pulmonaires telles que l'asthme et la maladie pulmonaire obstructive chronique (COPD), caractérisées par une durée de conservation proportionnée à une température ambiante.

DESCRIPTION DÉTAILLÉE DES MODES DE RÉALISATION PRÉFÉRÉS

Selon la présente invention, on présente une composition pharmaceutique comportant comme la substance active 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-méthylethyl]amino]ethyl]2(1H)-quinolinone, ou un sel de ce dernier, en particulier le sel de chlorhydrate, dans une solution d'un propulseur liquéfié HFA, un co-dissolvant choisi parmi les alcools acceptables du point de vue pharmaceutique, et une quantité spécifique de l'acide phosphorique (c.-à-d. plus d'environ 10 M, de préférence plus d'environ 12 M et en particulier environ 15M) hautement concentré. Le pH apparent de ladite solution est compris entre 2.5 et 5.5.

La formulation est de préférence une solution dans laquelle la substance active est complètement dissoute. La composition de l'invention peut être contenue dans un MDI pressurisé ayant une partie ou toutes ses surfaces métalliques internes faites d'acier inoxydable, en aluminium anodisé ou couvertes d'un enduit organique inerte. En fait, on a constaté que, la stabilité chimique de 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-méthylethyl]amino]ethyl]2(1H)-quinolinone ou ses sels dans des formulations de solution HFA peut être spectaculairement améliorée par l'utilisation de l'acide phosphorique hautement concentré dans des quantités spécifiques, aussi bien que par un choix approprié du genre d'aérosol. En plus, on a remarqué que

l'effet stabilisateur de l'acide phosphorique n'est pas strictement corrélé avec sa quantité en pourcentage w/w dans la formulation, et lorsque l'acide phosphorique d'environ 15 M est utilisé, il est présent dans un intervalle de concentration de 0.0004 à 0.040 % en poids sur le poids total de la formulation, étant 0.0008 w/w à 0.0075% w/w, l'intervalle de concentration préféré.

L'intervalle apparent de pH correspondant est de 2.5-5.5, de préférence 3.0-5.5, mieux 3.5-5.0. L'attribution 'apparent' est utilisée car le pH est en effet un caractéristique des liquides aqueux où l'eau est le composant dominant (fraction molaire > 0.95). Dans les dissolvants relativement aprotiques, tels que les véhicules HFA-éthanol utilisés dans ces études, des protons sont non hydratés ; leurs coefficients d'activité diffèrent de manière significative de ceux dans le soluté. Bien que l'équation de Nernst relativement à l'EMF est applicable, et le système de verre d'électrode de pH-mètre aura un rendement millivolt variable selon la concentration en proton et la polarité de véhicule, la lecture de compteur de "pH" n'est pas une véritable valeur du pH. La lecture de compteur représente une fonction apparente de pH ou d'acidité (pH'). On a précédemment noté que lorsque le 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[1R)-2-(4-méthoxyphényl)-1-méthylethyl]amino]éthyl]-2(1H)-quinolinone, HCl [TA 2005] dans une concentration du 4 µg/50µl a été titré avec de un acide minéral et en particulier avec de l'acide chlorhydrique 0.08 M dans un système de véhicule modèle disponible dans le commerce (HFA 43-10MEE, Vertrel XF, Dupont), selon une méthode développée par le demandeur, le profil pH' a montré une pente négative peu profonde environ à pH '=5.0 ; ensuite la fonction d'acidité est tombée brusquement. On a ensuite remarqué qu'en présence des concentrations inférieures de TA 2005, et par exemple avec une concentration de 1 µg/50 µl (0.002 % de w/v) en présence de 0.08M HCl, l'intervalle de pH est de 2.5-5.5 et le degré de stabilisation est déterminé par la quantité en pourcentage de l'acide.

D'autres expériences ont montré, et ils seront décrites en détail dans la présente, que le TA 2005 serait étonnamment mieux stabilisé avec un acide phosphorique hautement concentré, et en particulier avec environ 15 M ou 85% de l'acide phosphorique. En fait on a constaté que la dégradation chimique du produit de TA 2005 dans une solution d'un propulseur HFA et d'un co-dissolvant ne dépend pas seulement de la fonction d'acidité de la solution, mais elle est également catalysée par des niveaux de trace des ions de métal, et que la stabilité de TA 2005 peut être augmentée en ajoutant à la solution à des quantités spécifiques un acide phosphorique hautement concentré pour ajuster le pH apparent dans un intervalle bien défini aussi bien que pour séquestrer les ions de métal. En plus, on a observé que l'utilisation des récipients inertes, en particulier ayant une partie ou toutes leurs surfaces métalliques internes couvertes d'un enduit organique inerte peut augmenter la stabilité chimique de la substance active dans la solution de propulseur HFA. Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, on présente un MDI pressurisé destiné à l'administration des doses pharmaceutiques se composant d'un récipient couvert en enduit inerte, rempli de la composition pharmaceutique, comportant une solution de 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[1R)-2-(4-méthoxyphényl)-1-méthylethyl]amino]éthyl]-2(1H)-quinolinone dans HFA 134a comme propulseur contenant alternativement à partir d'environ 8 à environ 15% w/w de l'éthanol comme co-dissolvant, contenant en outre de 0.0004% w/w à 0.0075%w/w de 85% (15.2 M) acide phosphorique. Le pH apparent de ladite solution est compris entre 3.0 et 5.5. L'expression % w/w signifie le pourcentage en poids du composant en ce qui concerne le poids total de la composition. La substance active d'une telle composition mise dans un récipient a une bonne stabilité et durée de conservation chimique à une température ambiante et répond aux exigences de la directive ICH Q1A sur l'essai de stabilité de nouvelles substances actives (et de produits pharmaceutiques)", où un changement crucial pour une formulation de

médicament est défini par un changement de 5% d'essai de sa valeur initiale. Les formulations pharmaceutiques de l'invention peuvent encore contenir d'autres excipients et en particulier un composant à faible volatilité afin d'augmenter le diamètre aérodynamique médian de masse (MMAD) des particules d'aérosol sur la mise en action de l'aérosol. Cependant, dans un mode de réalisation préféré l'addition d'autres composants à la formulation est évitée.

Dans le WO 98/34596, le demandeur a décrit des compositions de solution destinées à l'utilisation dans un inhalateur d'aérosol, comportant une matière active, un propulseur contenant un hydrofluoroalkane (HFA), un co-dissolvant et comportant en outre un composant à faible volatilité pour augmenter le diamètre aérodynamique médian de masse (MMAD) des particules d'aérosol sur la mise en action de l'aérosol. Ladite demande n'adresse pas le problème technique de la stabilité chimique de la substance active, mais elle concerne plutôt l'administration du médicament aux poumons. Dans la demande internationale sous n° PCT/EP99/09002, enregistrée le 23 novembre 1999, publiée le 2 juin 2000, comme le WO 00/30608 ('608), le demandeur a présenté les MDIs pressurisés pour administrer une solution d'une substance active dans un propulseur de hydrofluorocarbon, un co-dissolvant et sur option un composant à faible volatilité, caractérisés en ce qu'une partie ou toutes les surfaces internes desdits aérosols se composent de l'acier inoxydable, l'aluminium anodisé ou sont couvertes d'un enduit organique inerte. La demande du '608 ne fait aucune mention du rôle critique d'un acide minéral, et particulièrement l'acide phosphorique afin d'améliorer la stabilité chimique de la substance active dans la composition. Au contraire, elle déclare que le bromure d'ipratropium (une des substances actives possibles) est en particulier stable dans ces sortes d'aérosols, avec ou sans acides.

Le PE 673240 propose l'utilisation des acides comme stabilisateurs pour empêcher la dégradation chimique de la substance active dans des formulations de solution d'aérosol comportant HFAs. La plupart des exemples se relie au bromure d'ipratropium, un médicament anticholinergique et seulement un exemple est présenté pour un β_2 -agonist, c.-à-d., fenoterol. Bien que le salbutamol soit revendiqué, aucune formulation modèle n'est présentée. Les données de stabilité sont rapportées seulement pour le bromure d'ipratropium et aucune différence n'est faite entre l'utilisation des acides organiques et inorganiques. L'acide phosphorique est seulement cité parmi les acides inorganiques possibles. En outre, indépendamment du bromure d'ipratropium, dans le PE 673240 aucun conseil n'est donné en ce qui concerne la quantité d'acide qui doit être ajoutée afin de stabiliser les médicaments sans compromettre la stabilité de la composition entière dans l'aérosol. Le seul conseil peut être trouvé à la page 5, lignes 15 à 16, qui indique qu'une quantité d'acide inorganique devrait être ajoutée pour obtenir une valeur du pH de 1 à 7, ainsi une gamme très large et générique.

Le WO 98/34596 se rapporte à des formulations de solution contenant un propulseur et un polymère physiologiquement acceptable qui pourraient favoriser la solubilisation et la stabilité aussi bien des substances actives.

Le WO 00/06121 a trait à des mélanges de propulseur pour l'oxyde de dinitrogen d'aérosol et un hydrofluoroalkane dans la préparation des aérosols de suspension et de solution. L'utilisation de l'oxyde de dinitrogen peut améliorer la stabilité à l'entreposage des substances actives sensibles à l'oxydation. En ce qui concerne les β_2 -agonists tel que le sulfate de levosalbutamol, le fumarate de formoterol et le xinafoate de salmeterol, seulement les exemples concernant les suspensions sont rapportés.

Dans le EP 1 157 689 ('689) du demandeur, les données de stabilité d'une formulation de solution de HFA 134a contenant le 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-

A

methylethyl]amino]ethyl]-2(1H)-quinolinone, le chlorhydrate (TA 2005) 3.5 µg/50 µl, 12% w/w éthanol, 1% w/w myristate de isopropyle, stabilisée par différentes quantités de HCl 0.08M (1.0 et 1.4 µl) ont été rapportés (exemple 7). Les formulations ont semblé être d'une stabilité tout à fait bonne lorsque le TA 2005 est présent dans une concentration comparativement élevée (par exemple 3.5µg/50 µl), et lorsqu'elles sont entreposées en position droite. Néanmoins, lorsque les inventeurs ont refait l'essai avec une concentration plutôt inférieure de TA 2005 (par exemple 1 µl /63 µg), ils ont découvert une dégradation progressive de la substance active dans la formulation; voir les exemples comparatifs 1 et 3. En plus, la formulation exemplifiée dans '689 a contenu le myristate de isopropyle comme composé à faible volatilité afin d'augmenter le MMAD (diamètre médian aérodynamique de masse) des particules administrées. On a plus tard constaté qu'il serait fortement avantageux de fournir des formulations fortement efficaces de TA 2005 caractérisées par une pénétration plus profonde dans les poumons en vertu d'une fraction significative, au moins de 30%, de particules fines, avec un diamètre égale ou moins de 1.1 µm. Par conséquent le composé à faible volatilité devrait être évité. On a également constaté que dans ce genre de formulations fortement efficaces, caractérisées par la présence d'une fraction les particules égales à ou moins de 1.1 µm, supérieure à 30% et même 50% ou plus, TA 2005 peut être présent dans une concentration très inférieure, à partir de 0.0005% w/v basé sur le volume total de la composition. Lesdites compositions ont été décrites dans une autre demande précédente du demandeur, le WO 03/074025 ('025), où des données de stabilité d'une formulation de solution HFA comportant le 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl] amino]ethyl]-2(1H)-quinolinone le chlorhydrate (TA 2005), stabilisée par HCl ont été rapportés. La stabilité a été déterminée sur une formulation délivrant 4µg du composé actif par mise en action, stocké en position droite à 5° C : dans lesdites conditions de réfrigération, après neuf mois, l'analyse de TA 2005 était supérieure à 95% ; voir l'exemple comparatif 2. Cependant, les présents inventeurs ont découvert que lorsqu'elle est présente dans des concentrations inférieures et en d'autres conditions de stockage, la substance active dans la formulation dégrade rapidement.

D'autre part, la réfrigération est indésirable parce que plusieurs patients sont obligés d'emporter les aérosols métalliques d'aérosol avec eux. Selon le premier aspect de la présente invention, les présents inventeurs ont découvert que, alors que selon l'information précédente de '025, l'acide minéral préféré était l'acide chlorhydrique, la stabilité chimique de 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-2(1H)-quinolinone et de ses sels est augmentée par une petite quantité de l'acide phosphorique hautement concentré (c.-à-d. plus que 10M), de préférence environ 15M de l'acide phosphorique, de préférence compris entre 0.0008% et 0.01% w/w dans la formulation. L'acide minéral qui stabilise mieux la substance active 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-2(1H)-quinolinone et ses sels dans la formulation est l'acide phosphorique, en particulier l'acide phosphorique hautement concentré. Les formulations d'aérosol contenant l'acide phosphorique sont étonnamment stables à une température ambiante pendant une longue durée de vie.

Selon un aspect de la présente invention, on présente une méthode pour remplir l'aérosol doseur par la composition de l'invention, la méthode consiste à: (a) préparer une solution de 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-2(1H)-quinolinone ou ses sels dans un ou plusieurs co-dissolvants contenant sur option encore une autre substance active ou excipient ou une quantité appropriée d'un composant à faible volatilité ; (b) remplir le dispositif par ladite solution ; (c) ajouter une quantité prédéterminée d'un acide

phosphorique ; (d) ajouter un propulseur contenant un hydrofluoroalkane (HFA) ; et (e) sertir avec des valves et ensuite procéder au dégagement gazeux.

La substance active utilisée dans les compositions d'aérosol de la présente invention est un agoniste β_2 -adrenergique à longue action et ses combinaisons avec d'autres substances actives, et en particulier un corticostéroïde ou une drogue antimuscarinique. Les exemples d'un corticostéroïde sont : dipropionate de beclométhasone, propionate de fluticasone, butixocort, furoate de mometasone, acétonide de triamcinolone, budesonide et son 22R-épimère, ciclesonide et rofleponide. Les exemples d'antimuscarinique sont bromure d'ipratropium, bromure d'oxitropium et bromure de tiotropium.

La substance active est 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[[(1R)-2-(4-méthoxy-phenyl)-1-méthylethyl]amino]éthyl]-2(1H)-quinolinone ou un sel de ce dernier. Le sel préféré est le sel de chlorhydrate, parfois désigné sous le nom de TA 2005. Bien que les formulations préférées de l'invention soient sous forme de solutions, en cas de combinaisons, une des deux substances actives pourraient être présentes en suspension. TA 2005 peut être préparé comme décrit dans le brevet US sous numéro RE33.024.

Nous préférons que la formulation soit convenable pour l'administration d'une quantité thérapeutique de la substance active dans une ou deux mises en action. De préférence la formulation sera appropriée pour l'administration de 0.5-6 mg/dose, mieux 1-4 mg/dose et en particulier 1 à 2 $\mu\text{g}/\text{dose}$ ou 2 à 3 $\mu\text{g}/\text{dose}$, seule ou en association. Par la "dose" nous entendons la quantité de substance active administrée par une seule mise en action de l'aérosol.

Les formulations de la présente invention seront de préférence contenues dans des aérosols ayant une partie ou toutes les surfaces internes couvertes d'un enduit organique inerte. Les exemples des enduits préférés sont les résines d'époxyde phénol, le perfluoroalkoxyalkane, le perfluoroalkoxyalkylène, les perfluoroalkylènes tels que le polytétrafluoroéthylène, le fluoré éthylène propylène, la sulfone de polyéther et les copolymères de la sulfone de polyéther de fluoré éthylène propylène. D'autres enduits appropriés peuvent être polyamide, polyimide, polyamide imide, sulfure de polyphénylène ou leurs combinaisons. Les enduits les plus préférés sont perfluoroalkoxyalkane, perfluoroalkoxy-alkylène, perfluoroalkylènes tels que le polytétrafluoroéthylène et fluoré-éthylène-propylène et copolymères des sulfones de polyéther de fluoré éthylène propylène. Pour améliorer encore la stabilité, des aérosols ayant un bord enroulé et de préférence une partie ou un bord complètement enroulé peuvent être utilisés. La formulation est actionnée par une soupape de dosage capable de fournir un volume entre 50 μl et 100 μl . Des soupapes de dosage équipées des garnitures faites de caoutchouc butylique, en particulier le caoutchouc de bromobutyle du type décrit dans le WO 03/078538 sont préférées afin d'améliorer encore la stabilité de la substance active dans la formulation.

Le propulseur de hydrofluorocarbone est de préférence choisi parmi le groupe HFA 134a, HFA 227 et leurs mélanges. Le co-dissolvant est habituellement un alcool, de préférence éthanol. La gamme apparente de pH est avantageusement comprise entre 2.5 et 5.5, de préférence entre 3.0 et 5.5, plus de préférence entre 3.5 et 5.0. Plutôt concentré, c.-à-d. plus qu'environ 10 M, de préférence plus qu'environ 12 M et mieux d'environ 15 M de l'acide phosphorique est employé pour ajuster le pH apparent. Dans les exemples qui suivent 85% c.-à-d. 15.2M de l'acide phosphorique a été employé. La quantité d'acide à ajouter pour atteindre le pH apparent désiré sera prédéterminée dans le véhicule modèle rapporté dans une phase précédente. La substance active 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[[(1R)-2-(4-méthoxyphenyl)-1-méthylethyl]amino]éthyl]-2(1H)-quinolinone ou son sel est stabilisée avec l'acide phosphorique plutôt concentré de

A

préférence environ 15 M. En particulier, on préfère ajouter l'acide phosphorique dans une quantité équivalente à 0.0004 à 0.040% w/w, 15M d'acide phosphorique, basé sur le poids total de la composition, de préférence 0.0008 à 0.020% w/w 15M de l'acide phosphorique, basé sur le poids total de la composition, mieux 0.001 à 0.010% w/w 15M de l'acide phosphorique, basé sur le poids total de la composition, toujours mieux 0.002 à 0.0075% w/w 15 M de l'acide phosphorique, basé sur le poids total de la composition. Pour les objectifs de l'invention, un acide phosphorique hautement concentré autre que 15 M peut être utilisé. Dans ce cas, la personne habile dans l'art pourra déterminer les bons pourcentages en raison de l'information dans la demande. Dans ce mode de réalisation, il serait également préféré d'éviter l'ajout d'autres excipients ou du composant à faible volatilité pour augmenter la fraction des particules avec un diamètre inférieur ou égal à 1. 1 µm au moins 30% et de fournir une pénétration plus profonde aux poumons.

La concentration 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[(1R)-2-(4-méthoxyphényl)-1-méthylethyl]amino]éthyl]-2(1H)-quinolinone changera entre 0.0005 % et 0.024 % de w/v, basé sur le volume total de la composition, afin d'administrer 0.5-6 µg par mise en action, de préférence entre 0.001 % et 0.016 % de w/v, basé sur le volume total de composition, afin d'administrer 1 à 4 µg par mise en action, mieux entre 0.001 % et 0.008 % de w/v, basé sur le volume total de la composition, afin d'administrer 1 à 2 µg par mise en action. Par exemple, pour 1 et 2 µg/dose, où un volume régulateur de 63 µl est utilisé, les concentrations finales du sel de chlorhydrate TA 2005 administré par mise en action seraient 0.0016 % et 0.0032 % de w/v, respectivement, basé sur le volume total de la composition.

La quantité de co-dissolvant dans la composition convient 6 à 30 % de w/w, de préférence 5 à 25 % de w/w, mieux 5 à 20 % de w/w, plus de préférence 8 à 15 % de w/w, basé sur le poids total de composition. Dans ces conditions, la stabilité de TA 2005 est augmentée également aux forces à faible dose de 0.5 ou 1 µg par mise en action. Les valeurs du pH apparent sont de préférence comprises entre 3.0 et 5.0. Les effets stabilisateurs de l'acide phosphorique ont été également examinés dans une formulation TA 2005 HFA comportant encore une autre substance active budesonide, un anti-inflammatoire 20-ketostéroïde pour faire face aux problèmes de stabilité chimiques dans une formulation de solution d'aérosol HFA. D'autres caractéristiques de l'invention deviendront évidents au cours des descriptions suivantes des modes de réalisations modèles, qui sont présentés pour l'illustration de l'invention et sans aucune restriction.

EXEMPLES

Dans les exemples suivants et les exemples comparatifs, et dans toutes ces spécifications, toutes les parties et les pourcentages sont en poids, et toutes les températures sont en degrés Celsius, à moins qu'il soit expressément contrairement indiqué.

Exemple comparatif 1 (correspondant à l'exemple 7 de PE 1 157 689)

La stabilité du 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[(1R)-2-(4-méthoxyphényl)-1-méthylethyl]amino]éthyl]-2(1H)-quinolinone chlorhydrate (TA 2005)-HFA 134a solutions acidifiées dans des aérosols enduits d'un polymère de fluorocarbène. Une formulation du 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[(1R)-2-(4-méthoxyphényl)-1-méthylethyl]amino]éthyl]-2(1H)-quinolinone chlorhydrate (TA 2005) (3.5 mg/50 ml) a été préparée en dissolvant 0.84 mg de la substance active dans HFA 134a contenant l'éthanol de 12% w/w et 1.0% w/w du isopropyle myristate. Les aérosols enduits par pMDI contenant 1.0 et 1.4 ml d'acide chlorhydrique de 0.08

M (correspondant respectivement à un pH apparent environ de 4.8 et de 3.2) ont été mises à l'entreposage, tout droit à 50°C, et les échantillons ont été prélevés pour l'analyse du contenu de TA 2005 à intervalles appropriés. Des données de stabilité obtenues sont indiquées dans le tableau 1.

Chaque valeur est exprimée selon la concentration nominale en médicament en pourcentage. Les résultats indiquent que les formulations contenant de 1.0 à 1.4 ml de 0.08 M HCl, dont le pH apparent est compris entre 3.0 et 5.0, sont stables pendant presque trois mois à 50° C.

Tableau 1 : formulations de 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-2(1H)-quinolinone chlorhydrate (TA 2005)

Exemple comparatif 1 - données de stabilité à 50°C

0.08M HCl µl par aérosol	Condition de stockage		
	Initial	50°C; 22 jours droit	50°C; 83 jours droit
1.0	100.0	98.3	99.4
1.4	100.0	98.2	98.8

Exemple comparatif 2 (correspondant à l'exemple 1 de WO 03/074025)

La formulation pour l'administration d'une dose nominale de 1 µg de substance active par mise en action, a été préparée avec la formulation suivante indiquée dans le tableau 2.

Tableau 2 :

<i>Composants</i>	<i>quantités</i>		
	Par unité		Dose Nominale
	mg	%	µg
TA 2005	0.15	0.0016 w/v	1
Ethanol	1650	15 w/v	-
HCl 0.1 M	2.0 *	0.018 w/w	-
HFA 134a q.s. à 9.45 ml	9347.85	-	-

* equivalent à 2.0 µl

La formulation (120 actuations/ aérosol, l'excédent de 30 mises en action) a été mise dans des aérosols métalliques en aluminium, ayant la surface interne enduite du téflon et équipée d'une

soupape de dosage ayant une chambre de dosage de 63 ml. Un déclencheur avec un diamètre d'orifice de 0.22 mm a été utilisé. Des formulations analogues capables de fournir une dose nominale de 2, 3 ou 4 µg par mise en action de substance active ont été préparées. Le 1 µg par formulation de dose a été employé pour déterminer seulement la distribution aérodynamique de dimension particulaire. Une étude de stabilité sur une formulation capable d'administrer 4µg par mise en action a été réalisée en stockant les aérosols droits à 5° C. Les résultats ont été obtenus comme moyen de 2 aérosols. Après neuf mois, l'analyse de 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[1R)-2-(4-methoxy-phenyl)-1-methylethyl] amino]ethyl]-2(1H)-quinolinone chlorhydrate était supérieure à 95% et a donc répondu aux exigences de la directive Q1A d'ICH sur l'essai de stabilité de nouvelles substances actives (et de produits pharmaceutiques)".

Exemple Comparatif 3 :

Deux aérosols métalliques en aluminium ayant une surface interne enduite du téflon et équipée des valves commerciales ayant une chambre de dosage de 63 µl ont été remplies de formulations suivantes indiquées dans le tableau 3.

Tableau 3:

composants	Quantités par unité			
	mg		%	
8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-2(1H)-quinolinone hydrochloride (TA 2005) (1µg/63µl)	0.154	0.0016 w/v	0.154	0.0016 w/v
Ethanol	1650.0	15 w/w	1650.0	15 w/w
Hydrochloric acid 0.1M	2.00	0.018 w/w	3.00	0.027 w/w
HFA 134a q.s. to 9.45 ml	9347.85	-	9346.85	-

Une étude de stabilité a été réalisée en stockant les formulations dans des aérosols droits à 40° C et à une humidité relative de 75%. Après trois mois de stockage dans ces conditions, la quantité en pourcentage de TA 2005 était 73% et 77%, respectivement. Selon les résultats des exemples comparatifs 1 à 3, TA 2005(8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl)-2(1H)-quinolinone chlorhydrate) peut être stabilisé par l'utilisation de l'acide chlorhydrique lorsque TA 2005 est présent dans la formulation de solution dans une concentration comparativement élevée (3.5 µg/50 µl; 4 µg /63 µl, respectivement) et en conditions frigorifiques.

Cependant, s'il est présent dans une concentration plutôt faible comme désiré pour ce genre de substance active (par exemple 1 µg ou 2 µl de µg /63), il ne peut plus être stabilisé par l'utilisation de l'acide chlorhydrique. La substance active 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-2(1H)-quinolinone chlorhydrate est un β2-agonist très efficace à longue action agissant à une force à faible dose, qui doit être appliqué dans une faible concentration. En plus, le stockage dans un réfrigérateur doit être évité.

Comme il sera démontré par les résultats de l'exemple suivant, le 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-2(1H)-quinolinone chlorhydrate peut,

cependant, être stabilisé également dans des concentrations très faibles (par exemple 1 µl /63 µg) par l'utilisation de l'acide phosphorique dans une quantité équivalente à 0.0004 à 0.040 % de w/w, de préférence 0.0008 à 0.020 % de w/w, mieux 0.001 à 0.010 % de w/w, toujours mieux 0.002 à 0.0075% w/w de l'acide phosphorique de 15.2 M, basé sur le poids total de la composition.

Exemple 1 :

Une formulation similaire (voir le tableau 4) pour fournir une dose nominale de 1 µg de 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-2(1H)-quinolinone chlorhydrate (TA 2005) par mise en action a été préparée avec la composition comme suit, en utilisant l'acide phosphorique comme stabilisateur au lieu de l'acide chlorhydrique.

Tableau4:

Composants	Quantités par unité	
	mg	%
TA 2005 (1µg/63µl)	0.154	0.0016 w/v (0.0014 w/w)
Ethanol	1650.0	15.00 w/w
acide Phosphorique 15.2 M	0.05 to 0.6	0.00045 to 0.0054 w/w
HFA 134a q.s. to 9.72 ml	q.s. to 11,000	-

De la même manière, les formulations capables de fournir une dose nominale de 0.5, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 ou 4 µg de la substance active par mise en action peuvent également être préparées. La formulation du tableau 4 (120 actuations/ aérosol, excédent 30 mises en action), a été mise dans des aérosols métalliques en aluminium, ayant une surface interne enduite du téflon et équipée des valves commerciales ayant une chambre de dosage de 63 ml. Une étude de stabilité a été réalisée en stockant la formulation dans des aérosols en position droite et inversée à 40° C, et à une humidité relative de 75%. Après six mois de stockage dans ces conditions, le rétablissement en pourcentage de la substance active était très bon avec une quantité résiduelle de TA 2005 en pourcentage jusqu'à 98% dans la gamme de l'acide phosphorique de 0.001 à 0.0027% w/w.

Exemple 2 :

Deux compositions ont été examinées contenant TA 2005 et budesonide en tant que substances actives et deux concentrations différentes de l'acide phosphorique.

Composant	mg	% w/w
Budesonide	30.8	0.2800
TA 2005 (CHF 4226)	0.154	0.0014
éthanol Absolut	1650	15.0000
Eau	16.5	0.1500
Acide Phosphorique 85% (15.2M)	0.35 or 0.7	0.0032 or 0.0064

HFA 134a	9302.196 or 9301.846	84.5654 or 84.5622
Total	11000	100.0000

Volume de la valve : 63 µl ; force : TA 2005 1 µg + budesonide 200 µg/mise en action ; nombre de mises en action: 120 (34 doses de remplissage excessif). Les deux substances actives dans les compositions étaient stables après trois mois de stockage à 40° C et à une humidité relative de 75%, donnant des quantités résiduelles de TA 2005 en pourcentage au moins de 95% et environ 100% de Budesonide. Par conséquent l'acide phosphorique est efficace pour stabiliser le TA 2005 également dans la combinaison en présence du budesonide et en présence de petites quantités de l'eau.

Évidemment, les nombreuses modifications et variations de la présente invention sont possibles à la lumière des enseignements ci-dessus. Il doit donc être compris que, dans la portée des revendications suivantes, l'invention peut être pratiquée autrement que comme spécifiquement décrit ci-dessus. Tous les brevets et d'autres références mentionnés ci-dessus sont incorporés intégralement dans la présente à titre de référence, de même manière que s'ils sont déterminés en leur totalité.

REVENDEICATIONS

1. Une formulation d'aérosol, qui comporte 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl-2(1H)-quinolinone ou un sel de ce dernier, en particulier le sel de chlorhydrate (TA 2005), un propulseur liquéfié HFA, un co-dissolvant choisi parmi les alcools acceptables du point de vue pharmaceutique, et un acide phosphorique hautement concentré, où ladite formulation est sous forme de solution, et ledit acide phosphorique est présent dans une quantité équivalente à 0.0004 à 0.040% w/w d'acide phosphorique de 15 M, basé sur le poids total de la formulation.
2. Une formulation selon la revendication 1, où ledit propulseur liquéfié HFA est au moins un membre choisi dans le groupe de HFA 134a, HFA 227, et leurs mélanges.
3. Une formulation selon la revendication 1 ou 2, où ledit co-dissolvant est éthanol.
4. Une formulation selon n'importe quelle revendication de 1-3, où ledit acide phosphorique est présent dans une quantité équivalente à 0.0008 à 0.020% w/w d'acide phosphorique de 15M, basé sur le poids total de la formulation.
5. Une formulation selon n'importe quelle revendication de 1-3, où ledit acide phosphorique est présent dans une quantité équivalente à 0.001 à 0.010% w/w d'acide phosphorique de 15M, basé sur le poids total de la formulation.
6. Une formulation selon n'importe quelle revendication de 1-3, qui a un pH apparent compris entre 2.5 et 5.5.
7. Une formulation selon n'importe quelle revendication de 1-6, qui a un pH apparent compris entre 3.0 à 5.5.
8. Une formulation selon n'importe quelle revendication de 1-6, qui a un pH apparent de 3.5 à 5.0.
9. La formulation selon n'importe quelle revendication de 1-8, où ledit 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl-2(1H)-quinolinone ou sel de ce dernier est présent dans une quantité de 0.0005 % à 0.024 % de w/v.
10. Une formulation selon n'importe quelle revendication de 1-8, où ledit 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl-2(1H)-quinolinone ou sel de ce dernier est présent dans une quantité de 0.001 % à 0.016 % de w/v.
11. Une formulation selon n'importe quelle revendication de 1-10, où ledit co-dissolvant est présent dans une quantité de 6% à 30% w/v.
12. Une formulation selon n'importe quelle revendication de 1-10, où ledit co-dissolvant est présent dans une quantité de 6% à 25% w/v.
13. Un aérosol doseur pressurisé qui contient une formulation, où ladite formulation comporte 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[1R)-2-(4-methoxyphenyl) methylethyl]amino]ethyl-2(1H)-quinolinone ou un sel de ce dernier, en particulier le sel de chlorhydrate (TA 2005), un propulseur liquéfié de HFA, un co-dissolvant choisi parmi les alcools pharmaceutiquement acceptables, et une acide phosphorique hautement concentré, où ladite formulation est sous forme de solution, et ledit acide phosphorique est présent dans une quantité équivalente à 0.0004 à 0.040% w/w d'acide phosphorique de 15 M, basé sur le poids total de la formulation.
14. Un aérosol doseur pressurisé selon la revendication 13, où ledit propulseur liquéfié de HFA est au moins un membre choisi dans le groupe de HFA 134a, de HFA 227, et leurs mélanges.
15. Un aérosol doseur pressurisé selon les revendications 13 ou 14, où ledit co-dissolvant est éthanol.

4

16. Un aérosol doseur pressurisé selon n'importe quelle revendication de 13-15, où ledit acide phosphorique est présent dans ladite formulation dans une quantité équivalente à 0.0008 à 0.020% w/w d'acide phosphorique de 15M, basé sur le poids total de la formulation.
17. Un aérosol doseur pressurisé selon n'importe quelle revendication de 13-15, où ledit acide phosphorique est présent dans ladite formulation dans une quantité équivalente à 0.001 à 0.010% w/w d'acide phosphorique de 15M, basé sur le poids total de la formulation.
18. Un aérosol doseur pressurisé selon n'importe quelle revendication de 13-15, où ladite solution a un pH apparent de entre 2.5 et 5.5.
19. Un aérosol doseur pressurisé selon n'importe quelle revendication de 13-18, où ladite formulation a un pH apparent de 3.0 à 5.5.
20. Un aérosol doseur pressurisé selon n'importe quelle revendication de 13-18, où ladite formulation a un pH apparent de 3.0 à 5.0.
21. Un aérosol doseur pressurisé selon n'importe quelle revendication de 13-18, où ledit 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[1R)-2-(4-méthoxyphényl)-1-méthylethyl]amino]éthyl]-2(1H)-quinolinone ou sel de dernier est présent dans ladite formulation dans une quantité de 0.0005 % à 0.024 % w/v.
22. Un aérosol doseur pressurisé selon n'importe quelle revendication de 13-18, où ledit 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[1R)-2-(4-méthoxyphényl)-1-méthylethyl]amino]éthyl]-2(1H)-quinolinone ou sel de ce dernier est présent dans ladite formulation dans une quantité de 0.001 % à 0.016 % de w/v.
23. Un aérosol doseur pressurisé selon n'importe quelle revendication de 13-22, où ledit co-dissolvant est présent dans ladite formulation dans une quantité de 6% à 30% w/w.
24. Un aérosol doseur pressurisé selon n'importe quelle revendication de 13-22, où ledit co-dissolvant est présent dans ladite formulation dans une quantité de 6% à 25% w/w.
25. Un aérosol doseur pressurisé selon n'importe quelle revendication de 13-24, où une partie ou toutes les surfaces métalliques internes sont couvertes d'un enduit organique inerte.
26. Un aérosol doseur pressurisé selon la revendication 25, qui est garnie d'un enduit organique inerte choisi dans le groupe des résines d'époxyde-phénol, des perfluoroalkoxyalkanes, des perfluoroalkoxyalkylenes, des perfluoroalkylenes, des sulfones de polyéther, des copolymères de sulfone de polyéther de fluoré-éthylène-propylène, et leurs mélanges.
27. Une méthode pour remplir Un aérosol doseur, ladite de méthode consiste à: (a) préparer une solution d'une ou plusieurs substances actives dans un ou plusieurs co-dissolvants ; (b) remplir ledit inhalateur avec ladite solution ; (c) ajouter une quantité prédéterminée d'acide phosphorique à ladite solution ; (d) ajouter un propulseur comportant un hydrofluoroalkane (HFA) à ladite solution ; et (e) sertir avec des valves et procéder au dégagement gazeux, où au moins une desdites substances actives est 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[1R)-2-(4-méthoxyphényl)-1-méthylethyl]amino]éthyl]-2(1H)-quinolinone ou un sel de ce dernier, en particulier le sel de chlorhydrate (TA 2005), présent dans une quantité de 0.0005 % à 0.024 % de w/v, de préférence 0.001 % à 0.016 % de w/v et ledit acide phosphorique est présent dans une quantité équivalente à 0.0004 à 0.040 % de w/w, de préférence 0.0008 à 0.020 % de w/w, mieux 0.001 à 0.010 % de w/w d'acide phosphorique de 15 M, basé sur le poids total de la solution finale (formulation).

A