



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 266 310**

51 Int. Cl.:

A61L 2/00 (2006.01)

A61L 2/04 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

C07J 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01997317 .1**

86 Fecha de presentación : **26.11.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1337279**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **27.08.2003**

54 Título: **Esterilización de suspensiones de glucocorticosteroides.**

30 Prioridad: **24.11.2000 GB 0028763**
14.05.2001 GB 0111745

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2007

73 Titular/es: **Breath Limited**
88 Mount Pleasant
Biggin Hill, Kent TN16 3TR, GB

72 Inventor/es: **McAffer, Ian Gardner Cameron y**
Purohit, Kailash Sajjanlal

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 266 310 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

Esterilización de suspensiones de glucocorticosteroides.

5 La presente invención se relaciona con un método para la esterilización de fármacos, en particular suspensiones de fármacos que se utilizarán en nebulizadores.

10 Previamente era aceptable para los fármacos destinados al uso en nebulizadores el prepararlos bajo condiciones “limpias”. Recientemente, sin embargo, la FDA de los Estados Unidos ha implementado un requerimiento para que todas las soluciones de nebulizador sean estériles.

15 A la luz de la decisión de la FDA de los Estados Unidos, es necesario producir fármacos en suspensión estériles en los Estados Unidos. Se hace énfasis sobre esto por los problemas que han resultado derivados del uso de suspensiones “limpias”. Las formulaciones de dosis múltiples hechas bajo condiciones “limpias” en las cuales la composición estaba en un estado “preservado” fueron aceptables previamente en los Estados Unidos. Sin embargo, tales formulaciones preservadas y envasadas en limpio han causado decesos en los Estados Unidos debido a contaminación.

20 Un método para esterilizar budesonida pulverizada seca es conocido según la publicación internacional número WO 99/25359. El método de esterilización requiere que el polvo de budesonida sea esterilizado y luego mezclado con los otros componentes de la formulación bajo condiciones estériles. La formulación del fármaco se hace subsecuentemente bajo condiciones estériles. Este método no permite que la formulación completa sea esterilizada inmediatamente antes de dispensarla en el recipiente estéril final.

25 La esterilización de suspensiones acarrea problemas particulares. La actividad biológica deseada de la formulación comúnmente requiere que el diámetro de las partículas del medicamento caiga dentro de un rango estrecho (típicamente menos de 5 μm). Los medios estándares de esterilización, esto es la elevación de la temperatura de la formulación hasta 121°C durante 15 minutos, destruyen frecuentemente uno o más de los componentes de la formulación. Además este tratamiento resulta en la granulación o aglomeración de las partículas de fármaco en la suspensión de tal manera que la eficacia del producto resultante es impedida o eliminada.

30 Los métodos alternativos conocidos para la esterilización de productos farmacéuticos son inapropiados para esterilizar formulaciones en suspensión de fármacos. Los productos farmacéuticos pueden ser esterilizados por paso a través de un filtro que tenga un tamaño de poro de no más de 0.2 micrómetros. Sin embargo éste no puede ser utilizado en el caso de muchas suspensiones puesto que el tamaño de partícula requerido en estas formulaciones es significativamente mayor que el tamaño del poro del filtro. De la misma forma, los productos farmacéuticos pueden generalmente ser esterilizados mediante irradiación gamma, pero la budesonida, por ejemplo, es destruida por tal tratamiento. No hay métodos adicionales para la esterilización de productos farmacéuticos disponibles o aceptables actualmente para las agencias reguladoras.

40 Un objeto de la presente invención es proveer un método alternativo y/o mejorado para la esterilización de suspensiones de productos farmacéuticos.

45 De acuerdo con ello, la presente invención provee un método para esterilizar una composición farmacéutica, composición que es o contiene una suspensión de un glucocorticosteroide, que comprende calentar la composición farmacéutica desde la temperatura ambiente hasta una segunda temperatura elevada en menos de 10 segundos, manteniéndola en o por encima de la segunda temperatura elevada, y enfriando la composición farmacéutica en menos de 10 segundos hasta temperatura ambiente.

50 El proceso de calentamiento se lleva a cabo para alcanzar la esterilización de la composición, a la vez que evita que al calentar en exceso ocurran daños o deterioros inaceptables en la composición. Un cierto número de agentes activos farmacéuticamente conocidos son sensibles al calor, haciéndose así difícil esterilizarlos usando los procedimientos conocidos hasta ahora. La presente invención utiliza un tratamiento con calor que combina la alta temperatura pero con corta duración con el resultado de que se obtiene una esterilización efectiva sin afectar adversamente la integridad u otras características físicas del agente activo.

55 En un uso de la invención, una suspensión de un glucocorticosteroide, es decir una suspensión en agua más un tensioactivo, en forma líquida, ha sido calentada desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 140°C, mantenida alrededor de esta temperatura durante 5 a 6 segundos y luego enfriada rápidamente de regreso a temperatura ambiente. La inspección posterior de la suspensión no mostró deterioro aparente, y el cálculo de la rata de mortandad, utilizado para establecer si la esterilización ha sido exitosa, confirmó una rata de mortandad fácilmente por encima de 10, siendo este valor visto como el umbral para un proceso de esterilización.

65 El principio del tratamiento de líquidos a alta temperatura y corto tiempo, en particular el procesamiento a ultra alta temperatura de la leche, está descrito en particular en H. Burton, *Ultra-High-Temperature Processing of Milk and Milk Products* (Elsevier Applied Science Publishers Ltd 1988). Además, hay una discusión acerca de la esterilización a ultra alta temperatura de la leche en Ullmann's *Encyclopaedia*, 5th edition, 1998 vol. A11, páginas 549-552, donde se describen además los aparatos adecuados para llevar a cabo los métodos de procesamiento de alta temperatura con corto tiempo utilizados en la presente invención.

ES 2 266 310 T3

El incremento en la temperatura es extremadamente rápido de manera que la composición se calienta muy rápidamente hasta una temperatura de esterilización sin gastar tiempo innecesario a temperaturas intermedias a las cuales poca o ninguna esterilización puede ocurrir pero sí se puede presentar el daño por calor. La etapa de incrementar la temperatura de la composición a partir de la temperatura ambiente hasta la temperatura elevada preferiblemente toma
5 menos de 5 segundos, más preferiblemente menos de 2 segundos.

De la misma forma, el descenso de la temperatura se hace también rápidamente por las mismas razones, y la etapa de disminuir la temperatura de la composición desde la temperatura elevada hasta la temperatura ambiente, toma
10 menos de 10 segundos, preferiblemente menos de 5 segundos, más preferiblemente menos de 2 segundos.

Se han visto buenos resultados calentando una suspensión a la temperatura elevada en aproximadamente 1 segundo, y disminuyendo la temperatura hasta la temperatura ambiente también en aproximadamente 1 segundo.

La temperatura elevada utilizada en el método es suficiente para alcanzar la esterilización antes de que pueda hacerse un daño significativo a la composición. Las temperaturas elevadas adecuadas están por encima de aproximadamente 130°C, más adecuadamente por encima de 135°C y preferiblemente a aproximadamente o excediendo los 140°C. En ejemplos de la invención descritos más abajo en más detalle, se han obtenido buenos resultados a temperaturas de aproximadamente 144 a 145°C. Los rangos adecuados pueden variar de una composición a la siguiente y por lo tanto las temperaturas precisas escogidas pueden ser adaptadas para los rangos específicos mencionados a la vez que se
20 alcanza el mismo resultado de esterilización sin deteriorar la composición resultante.

En el uso de la invención, se ha encontrado que la rata de mortandad de las bacterias se incrementa exponencialmente con la temperatura y mientras que la rata de degradación del ingrediente activo en, por ejemplo, un producto farmacéutico que está siendo tratado de acuerdo con la invención también se incrementa con un incremento la temperatura, el incremento en la degradación tiene un coeficiente diferente, específicamente más pequeño. El método de la invención por lo tanto obtiene ventaja de esto operando a una temperatura alta durante un corto período de tiempo para alcanzar la mortandad bacteriana necesaria para la esterilización pero evitando daños inaceptables a los componentes químicos de la composición.

Utilizando una temperatura sostenida de o aproximadamente 150°C o más alta se tienen mortandades de bacterias excepcionalmente rápidas, con pequeños daños colaterales a los otros componentes de una composición farmacéutica, tales como el ingrediente activo y su vehículo. Un incremento rápido hasta esta temperatura, en un período de aproximadamente 1 o 2 segundos, puede ser alcanzado utilizando bombas que operan a velocidades suficientemente rápidas para bombear la composición líquida a través de tuberías de calentamiento hasta la temperatura sostenida deseada. Sin embargo, sí se puede alcanzar una esterilización aceptable a una temperatura sostenida más baja tal como en o alrededor de 140°C, usando bombas que operan a una velocidad más baja, y sin causar un daño inaceptable a la composición farmacéutica; entonces este balance de temperatura ligeramente inferior y velocidad de bomba ligeramente inferior es generalmente preferible a velocidades de bombeo excesivamente altas.

La duración de la etapa de la temperatura elevada también puede variar, y como se describió anteriormente el método se lleva a cabo para alcanzar un producto final estéril si causar daño a la composición. Las duraciones adecuadas son desde aproximadamente de 2 hasta aproximadamente 20 segundos, preferiblemente desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 10 segundos. Esta duración puede también variar de una composición a la siguiente. Puede haber además variaciones de acuerdo con la concentración de los componentes particulares de la composición.
45

Al referirse a temperatura ambiente se hace referencia en general a la temperatura ambiente, en el rango de aproximadamente 15-25°C. Sin embargo, la referencia a temperatura ambiente en términos de la temperatura desde la cual la composición que está siendo tratada es llevada a una temperatura elevada y a la cual la composición caliente es enfriada, no pretende referirse a un la temperatura específica o un rango específico de temperaturas sino en vez de ello a cualquier temperatura a la cual la composición es sustancialmente estable durante largos períodos de tiempo y no es afectada adversamente por ser mantenida a esa temperatura durante un período largo de tiempo.

El método es adecuado para composiciones que incluyen un glucocorticosteroide en suspensión, agua u otro solvente y, ocasionalmente, tensioactivos y/o preservativos.

La invención provee además un método para tratar una composición farmacéutica que comprende una suspensión de un glucocorticosteroide para reducir su carga microbiana, que comprende el calentamiento de la composición en forma aséptica desde temperatura ambiente hasta una segunda temperatura elevada en menos de 10 segundos manteniéndola allí o por encima de la segunda temperatura elevada, y enfriando la composición farmacéutica en menos de 10 segundos hasta temperatura ambiente. El método comprende preferiblemente la esterilización de la composición como se describió anteriormente.

En otro aspecto, la invención provee un método para esterilizar una formulación concentrada que comprende una suspensión de un glucocorticosteroide para su uso en una composición farmacéutica, que comprende calentar la formulación concentrada desde temperatura ambiente hasta una segunda temperatura elevada en menos de 10 segundos, manteniéndola allí o por encima de la segunda temperatura elevada, y enfriando la formulación concentrada en menos de 10 segundos hasta temperatura ambiente. La esterilización se lleva cabo preferiblemente según se describió más
65

ES 2 266 310 T3

arriba. Una vez esterilizados, estos concentrados pueden ser almacenados o utilizados inmediatamente o después de un intervalo para la preparación de formulaciones a la concentración de trabajo del fármaco involucrado.

5 Aún otro aspecto de la invención recae en un método para esterilizar una composición farmacéutica, caracterizado porque la esterilización se lleva a cabo mediante “calentamiento de onda cuadrada” y porque la esterilización se lleva a cabo de forma continua. El calentamiento por onda cuadrada adecuadamente comprende el calentamiento rápido de la composición farmacéutica que comprende una suspensión de un glucocorticosteroide desde temperatura ambiente hasta una temperatura elevada en menos de 10 segundos (6x) manteniéndola en o por encima de la temperatura elevada durante un período de tiempo, y enfriando rápidamente la composición farmacéutica en menos de 10 segundos hasta
10 temperatura ambiente.

El tratamiento de calentamiento por onda cuadrada de acuerdo con la invención comprende preferiblemente una temperatura sostenida elevada a la cual la esterilización ocurre aunque no se presenta sustancialmente degradación de la composición, temperatura que generalmente está en el rango de 130°C o más preferiblemente 135°C y más
15 preferiblemente 140°C o más. La temperatura sostenida se sostiene generalmente por un período de más de 1 y menos de 20 segundos, más preferiblemente en el rango de 2 a 10 segundos.

Una ventaja particular de este aspecto de la invención es que la esterilización puede ser continua y puede ser llevada a cabo en combinación con otras etapas de preparación del producto final, tal como la monitorización del tamaño de particular su ajuste, empaque, etiquetado, etc. Por ejemplo, el método puede comprender adicionalmente dispensar la composición farmacéutica esterilizada en recipientes de almacenamiento y sellar los recipientes de almacenamiento en un proceso continuo. El método de “sellado en lleno por soplado” es un método de empaque que puede ser utilizado en la invención, y los recipientes de almacenamiento típico son seleccionados de entre ampollas preesterilizadas,
20 típicamente de plástico, metal o vidrio.

25 Cuando se esterilizan los concentrados, el método ocasionalmente incluye diluir un concentrado estéril mediante una composición en volumen bajo condiciones estériles antes de dispensar los recipientes de almacenamiento.

En una modalidad específica de la invención, una formulación que comprende partículas de budesonida de menos de 5 μm de diámetro, un tensioactivo de polisorbato, agua y preservativos que pueden incluir bencilconio (bkc) y ácido ascórbico puede ser esterilizada por este método. Alternativamente puede esterilizarse un concentrado de budesonida por este método antes de mezclar con los restantes componentes de la formulación completa. La budesonida y otros fármacos que son formulados como suspensiones también pueden ser esterilizados a manera de una dispersión sin que haya tensioactivo presente. Cada tratamiento no ha encontrado resultado en la degradación de componentes potencialmente sensibles al calor de la formulación, y para permitir la producción de suspensiones esterilizadas que tengan partículas en un rango de tamaño aceptable para uso farmacéutico.
30
35

Cuando una porción del producto de la invención tiene partículas por fuera de un rango dado entonces es opcional procesar adicionalmente este producto, por ejemplo por filtración o remoción de alguna otra forma de las partículas de tamaño no deseado o convertir estas partículas en un rango de tamaño deseado. Una forma de llevar a cabo una conversión del tamaño de partículas es usar un dispositivo de micronización, convenientemente como un componente de la línea de producción estéril, y un dispositivo adecuado, denominado Microfluidizer[®], disponible en Microfluidics Inc, descrito en WO 99/07466. Otra forma es utilizar un filtro con un punto de corte para filtrar partículas en la suspensión por encima de un cierto tamaño para propósitos de inhalación. Por ejemplo, puede usarse un filtro que
40
45 remueva partículas por encima de aproximadamente 10 μm .

La efectividad del tratamiento de la invención es inesperada puesto que el tratamiento a 140°C supondría espera minutos, no segundos, puesto que el tratamiento estándar requiere 15 minutos a 121°C para alcanzar la esterilidad. Además, tales temperaturas altas se esperaría que dañasen la formulación o sustancia farmacéutica. Se reporta en
50 la WO 99/25359 (Astra) que una larga exposición de la budesonida a temperaturas altas lleva la aglomeración de partículas finamente divididas. La esterilización de la budesonida se considera generalmente en el mercado como imposible. El análisis del producto de la invención ha confirmado su estabilidad química más de un mes después de su esterilización.

55 Este método de esterilización de productos farmacéuticos que comprenden suspensiones de glucocorticosteroides puede ser aplicado a suspensiones completas y a concentrados de las mismas. Una aplicación es la esterilización de fármacos para el asma. Estos pueden ser esterilizados mediante una esterilización terminal convencional. Sin embargo, las ampollas poliméricas para tales fármacos deben ser capaces de ser exprimidas y tales ampollas no son resistentes al calor. Así, los métodos de sellado en lleno por soplado convencionales no son aplicables en este contexto. El método
60 de la invención permite superar tales dificultades.

El método de esterilización descrito tiene diversas ventajas sobre otros métodos previos para esterilizar compuestos farmacéuticos. Este método sustancialmente no daña los glucocorticosteroides y permite la esterilización de un producto al cual el método elimina la necesidad de esterilizar por filtración del componente en volumen de la formulación. En efecto, la esterilización por filtración no es una seguridad absoluta de esterilidad puesto que la integridad del filtro no puede ser supervisada constantemente a través del proceso de llenado. El uso de esterilización a alta temperatura/corto tiempo, por lo tanto, puede proveer una esterilización más efectiva que la resultante de la filtración. El costo de este proceso también puede ser reducido eliminando el requerimiento de costosos filtros.
65

ES 2 266 310 T3

El método permite que formulaciones completas de fármacos o sus partes componentes sean esterilizadas en la línea inmediatamente antes del llenado. El método es rápido y puede ser aplicado a un lote entero de formulación. Además el método podría ser aplicado a la producción continua de una formulación de fármaco. Adicionalmente a esto, la esterilización a alta temperatura/corto tiempo puede ser supervisada a través del proceso de llenado mediante un termopar validado y un registro de la velocidad de flujo para proveer un aseguramiento absoluto de la esterilidad. El análisis de los productos obtenidos en las modalidades específicas ha mostrado que son estériles. Una vez que se han recolectado datos suficientes para un producto dado, la supervisión permite que los lotes del producto sean liberados para la venta sin esperar los resultados de las pruebas para confirmar la esterilidad. Esto reduce el coste y la demora de tiempo en la que actualmente se incurre mientras esperan los resultados de las pruebas de liberación por esterilidad.

La invención se ilustra ahora en modalidades específicas mediante los siguientes ejemplos y con referencia a la Tabla 1, la cual muestra los resultados del método de esterilización de la invención.

15 Ejemplo 1

Preparación de una formulación de budesonida "limpia"

La preparación de una suspensión limpia de las partículas de budesonida para su uso en un nebulizador en la cual la formulación final comprende la budesonida, un tensioactivo de polisorbato, agua y preservativos fue llevada a cabo como sigue.

Una solución en volumen que consistía de todos los componentes de la formulación final excepto la budesonida y el tensioactivo fue esterilizada pasándola a través de un filtro de 0.2 micrómetros (0.1 μm también es adecuado). La solución filtrada fue mantenida a temperatura ambiente y presión de aproximadamente 2 bar en un recipiente estéril.

En el ambiente cerrado de una cabina de contenedor, el tensioactivo de polisorbato fue esterilizado por filtración en un recipiente estéril. A este recipiente se añadió aseptícamente la budesonida. El tamaño de partículas de la budesonida era tal que el 100% de las partículas tenían menos de 10 μm y el 95% de las partículas tenían menos de 5 μm de diámetro. Después de la adición la budesonida se situó sobre el polisorbato filtrado. El mezclado fue obtenido mediante el uso de un mezclador de alto corte. Se requirieron de 20 a 25 minutos de mezcla continua para que la budesonida estuviera completamente en suspensión. Después de que la mezcla se completó la mezcla fue enjuagada con agua estéril y el recipiente fue sellado.

La formulación completa fue producida añadiendo el concentrado de budesonida en la solución en volumen en una cabina de flujo laminar después de lo cual se tapó el recipiente. Una paleta en el fondo de este recipiente rotando aproximadamente a 700 rpm fue requerida para mantener la suspensión. La formulación resultante fue dispensada al recipiente final bajo condiciones "limpias".

Este método resulta en una formulación que era "limpia", pero no estéril. La biocarga de la formulación no se incrementó durante el proceso. La biocarga final de la formulación se requirió que estuviese por debajo de 10 CFU/100 ml.

45 Ejemplo 2

Esterilización de una formulación de budesonida

La formulación que se va esterilizar fue pasada a través de líneas estrechas de acero inoxidable de calidad farmacéutica en las cuales la muestra se elevó rápidamente hasta una temperatura elevada, mantenida a esta temperatura de sostenimiento durante un periodo de tiempo, y luego regresó rápidamente a temperatura ambiente. Los parámetros descritos en la tabla 1 son el BMRT (tiempo medio de retención en volumen), que es el tiempo que transcurre entre el momento en que la muestra es elevada por encima de la temperatura ambiente y es luego regresada a temperatura ambiente y el FFERT, el tiempo para el cual la muestra es mantenida a la temperatura elevada. El BMRT siempre excede al FFERT por un margen pequeño, por lo tanto el término de calentamiento de onda cuadrada. La rata de mortandad teórica, F_0 , puede ser calculada a partir del FFERT y la temperatura elevada. El valor de F_0 es óptimamente mayor de 10, pero valores superiores a 8 son aceptables para la producción de formulaciones estériles.

Diez litros de solución de budesonida hecha bajo los criterios de limpieza, producida como en el Ejemplo 1, se mezclan un recipiente y cuatro muestras fueron sometidas a la manipulación de prueba. Los datos obtenidos mostraron que los conjuntos de conclusiones resultaban en valores de F_0 que eran significativamente mayores que el valor requerido de 10. La prueba 1 dio un valor F_0 de 19.9, con una temperatura de 143.9°C y un FFERT de 5.4 segundos. La prueba 4 dio un F_0 de 24.1, con una temperatura de mantenimiento de 144.8°C y un FFERT de 5.4 segundos. Las pruebas 2 y 3 emplearon una temperatura de mantenimiento inferior y no dieron un valor aceptable de F_0 .

ES 2 266 310 T3

Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 1.

	Análisis de condiciones de mantenimiento	Prueba 1	Prueba 2	Prueba 3	Prueba 4
5	Temperatura de mantenimiento °C	143.9	133.0	139.4	144.8
	Tiempo de mantenimiento BMRT (segundos)	7.5	9.4	6.9	7.5
10	Tiempo de mantenimiento FFERT (segundos)	5.4	6.7	4.5	5.4
	Mantenimiento Fo Legal (factor de mortandad)	19.9	2.5	4.7	24.1

15 Además de producir el Fo requerido, las condiciones empleadas no parecen alterar las propiedades físicas de la formulación.

Ejemplo 3

20 *Prueba de pureza de una formulación de budesonida esterilizada*

La prueba de pureza cromatográfica de la suspensión de budesonida para la nebulización, esterilizada de acuerdo con el ejemplo 2, fue llevada a cabo para establecer si el tratamiento del ejemplo 2 se traduce en un incremento de las impurezas no biológicas en las muestras. Las proporciones de los compuestos relacionados con la budesonida y los compuestos desconocidos en múltiples muestras de cada prueba del ejemplo 2 fueron calculados, así como el % de LC, una medida de la degradación. En todos los casos, los valores de las muestras y los controles, que no habían estado sometidos al método del ejemplo 2, estaban en concordancia significativa, siendo ambos menores de 0.1%. Esto indicaba que el proceso utilizado para la esterilización a alta temperatura/corto tiempo no se traducían en un incremento en los niveles de impurezas en la formulación de la budesonida.

30 Ejemplo 4

(Comparativo)

35 *Intento de esterilizar una suspensión de budesonida con luz de alta intensidad*

Un método alternativo de esterilización de una suspensión de budesonida es el tratamiento con luz de alta intensidad. El así llamado proceso de "pureza por brillo" permite el tratamiento con luz a 900 veces la intensidad de la luz solar al nivel del mar. Intentos para esterilizar formulaciones de budesonida producidas como del ejemplo 1 resultaron en la destrucción de la budesonida. Aunque tal proceso puede esperarse que esterilice la suspensión de budesonida, los datos muestran claramente que este método no es apropiado en cuanto que el fármaco es destruido completamente.

La invención provee así métodos para esterilización de composiciones farmacéuticas.

45

50

55

60

65

ES 2 266 310 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método para esterilizar o reducir la carga microbiana de una composición farmacéutica o de una formulación concentrada para su uso en una composición farmacéutica, que comprende calentar la composición farmacéutica o formulación concentrada desde temperatura ambiente hasta una segunda temperatura en menos de 10 segundos, manteniéndola en o por encima de la segunda temperatura, y enfriando la composición farmacéutica en menos de 10 segundos a temperatura ambiente, donde la composición farmacéutica o formulación concentrada es o contiene una suspensión de un glucocorticosteroide.
- 10 2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende incrementar la temperatura de la composición o formulación concentrada desde temperatura ambiente hasta la segunda temperatura en menos de 5 segundos.
- 15 3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende disminuir la temperatura de la composición o formulación concentrada desde la segunda temperatura hasta la temperatura ambiente en menos de 5 segundos.
- 20 4. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende calentar la composición o formulación concentrada hasta una segunda temperatura que excede de 130°C.
- 25 5. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la composición o formulación concentrada es mantenida en o por encima de la segunda temperatura por menos de 20 segundos y por más de 2 segundos.
- 30 6. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la composición farmacéutica comprende un fármaco en suspensión, agua u otro solvente y, ocasionalmente, tensioactivos y/o preservativos.
- 35 7. Un método de acuerdo con la reivindicación 6 donde la composición es una suspensión de budesonida.
- 40 8. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, 6,7, que comprende mantener la composición o formulación concentrada en o por encima de la segunda temperatura durante un tiempo necesario para que se alcance la esterilización.
- 45 9. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 u 8, donde la formulación concentrada es seleccionada de un glucocorticosteroide y un tensioactivo;
- 50 una suspensión de un glucocorticosteroide en una solución de tensioactivo; y
- 55 una suspensión de un glucocorticosteroide en agua u otro solvente.
- 60 10. Un método de acuerdo con la reivindicación 9, donde el glucocorticosteroide es budesonida.
- 65 11. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, donde la esterilización se lleva a cabo de manera continua.
- 70 12. Un método de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende adicionalmente la dispensación de la composición farmacéutica esterilizada en recipientes de almacenamiento y el sellamiento de los recipientes de almacenamiento en un proceso continuo.
- 75 13. Un método de acuerdo con la reivindicación 12 donde la dispensación se hace por el método de “sellado en lleno por soplado”.
- 80 14. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 13, donde los recipientes de almacenamiento se seleccionan de entre ampollas preesterilizadas, típicamente de material polimérico, metal o vidrio.
- 85 15. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, que comprende diluir un concentrado estéril mediante una composición un volumen bajo condiciones estériles antes de dispensarlo dentro de recipientes de almacenamiento.