

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0721256-9 A2**

(22) Data de Depósito: 09/02/2007
(43) Data da Publicação: 12/03/2013
(RPI 2201)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/00
A61K 31/58
A61K 9/12

(54) **Título:** AEROSSÓIS DE FÁRMACO FARMACÊUTICOS ESTÁVEIS

(73) **Titular(es):** Schering Corporation

(72) **Inventor(es):** Brent A. Donovan, Jill K. Sherwood, Joel Serqueira

(74) **Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007003637 de 09/02/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/097233de 14/08/2008

(57) **Resumo:** AEROSSÓIS DE FÁRMACO FARMACÊUTICOS ESTÁVEIS. A presente invenção refere-se a vários aspectos da presente invenção proporcionam métodos de fabricação de um produto de fármaco farmacêutico, o qual inclui armazenamento de um recipiente em uma temperatura maior do que as condições ambientes durante pelo menos cerca de sete dias e condução de testagem de liberação sobre o recipiente após armazenamento. Produtos fabricados através desse método têm uma distribuição de tamanho de partículas finais (FSD) e fração de partículas finas (FPF) mais consistentes em condições ambientes e em condições de estabilidade acelerada durante a vida do produto de fármaco. Vantajosamente, tais produtos podem passar mais confiável e regulamente em requisitos de testagem, conforme requerido para um produto de fármaco aprovado por autoridades regulatórias, tal como a United States Food and Drug Administration (USFDA).

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "AEROSSÓIS DE FÁRMACO FARMACÊUTICOS ESTÁVEIS".

Campo da Invenção

5 A presente invenção refere-se a produtos de fármaco farmacêuticos estáveis, tais como inaladores de dose medida estáveis, que incluem um agente farmacêutico ativo.

Antecedentes

10 Composições farmacêuticas, tais como aquelas encontradas em inaladores, podem experimentar problemas de estabilidade. Problemas de estabilidade podem incluir degradação de um agente farmacêutico ativo (APA) ou alterações na distribuição da composição farmacêutica, tal como uma alteração nos tamanhos de partícula de um APA emitidos do inalador. Alterações na distribuição de tamanho de partícula de um APA podem ser particularmente problemáticas, uma vez que elas podem alterar a eficácia do
15 produto de fármaco. Por exemplo, um aumento no tamanho de partícula do produto de fármaco pode alterar a área onde o produto de fármaco é distribuído aos pulmões. Como um resultado, a eficácia do produto de fármaco poderia ser diminuída.

20 Descobriu-se que a distribuição de tamanho de partículas finas (FSD) ou fração de partículas finas (FPF) para determinados agentes farmacêuticos ativos em um produto de fármaco muda durante um período de tempo. Quaisquer alterações na FSD ou na FPF pode levar à questões com relação à eficácia ou segurança do produto de fármaco. Adicionalmente, alterações na FSD ou FPF são de preocupação particular com relação aos
25 produtos de fármaco aprovados, uma vez que o produto de fármaco pode falhar em subsequente testagem de estabilidade, conforme pode ser requerido por uma autoridade regulatória. Como tal, seria desejável proporcionar um produto de fármaco para inalador com um agente farmacêutico ativo que tem uma distribuição de tamanho de partículas finas estável e pode ser con-
30 fiavelmente testado para proporcionar um produto de fármaco aprovado.

Sumário da Invenção

Várias modalidades da presente invenção proporcionam para

métodos de fabricação um produto de fármaco farmacêutico os quais incluem armazenamento de um recipiente em uma temperatura maior do que condições ambientes durante pelo menos cerca de sete dias e condução de testagem de liberação sobre o recipiente após armazenamento. Os produtos fabricados através desse método têm uma distribuição de tamanho de partículas finas (FSD) e uma fração de partículas finas (FPF) mais consistentes em condições ambientes e em condições de estabilidade acelerada durante a vida do produto de fármaco. Vantajosamente, tais produtos podem passar mais confiável e regularmente nos requisitos de testagem, conforme requerido para um produto de fármaco aprovado por autoridades regulatórias, tal como a United States Food and Drug Administration (USFDA). Adicionalmente, tais produtos de fármaco evitarão preocupações de segurança e eficácia com produtos que podem experimentar uma alteração na FSD ou FPF. Esses métodos proporcionam um produto de fármaco que mostra substancialmente a mesma distribuição de partículas finas e fração de partículas finas em condições ambientes durante a vida do produto a qual é, tipicamente, de cerca de dois anos. O recipiente pode incluir uma suspensão ou solução tendo pelo menos um agente farmacêutico ativo, opcionalmente um propelente e opcionalmente excipientes. Em várias modalidades, o APA é pelo menos parcialmente solúvel em etanol.

Vários aspectos da presente invenção proporcionam um método de fabricação de um produto de fármaco farmacêutico, incluindo preparo de um recipiente incluindo uma suspensão ou solução incluindo pelo menos um agente farmacêutico ativo; e armazenamento do recipiente. Armazenamento do recipiente pode ser em uma temperatura maior do que condições ambientes durante pelo menos cerca de sete dias. Alternativamente, armazenamento do recipiente pode ser em uma temperatura maior do que condições ambientes durante um período de cerca de 3 dias, seguido por armazenamento do recipiente durante cerca de 3 dias em condições ambientes e repetição de tal armazenamento, conforme desejado, até que o pelo menos um APA tenha uma distribuição de tamanho de partículas finas e/ou fração de partículas finas que permanece substancialmente a mesma durante um período

de tempo, tal como alguma coisa entre cerca de 2 meses e cerca de 2 anos quando armazenado em condições ambientes. O recipiente também pode incluir um propelente, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano ou uma combinação dos mesmos e opcionalmente excipientes. Esse método pode ainda incluir condução de testagem de liberação sobre o recipiente após armazenamento.

Outro aspecto da invenção proporciona um produto de fármaco farmacêutico produzido por esse método. Descobriu-se que a distribuição de tamanho de partícula do produto de fármaco permaneceu substancialmente a mesma durante períodos prolongados de tempo. Em várias modalidades, o pelo menos um agente farmacêutico ativo inclui furoato de mometasona e fumarato de formoterol. Excipientes opcionais úteis incluem cossolventes, tensoativos e combinações dos mesmos. Em várias modalidades, etanol é incluído como um excipiente.

Modalidades adicionais da presente invenção proporcionam um produto de fármaco o qual inclui um recipiente, tal como um recipiente inalador de dose medida ou um inalador de pulverização, tal como um recipiente de spray nasal. O recipiente inclui uma formulação farmacêutica. A formulação pode incluir um propelente e opcionalmente um ou mais excipientes, bem como pelo menos um agente farmacêutico ativo. Em várias modalidades, o APA tem uma distribuição de tamanho de partícula fina que permanece substancialmente a mesma durante um período de tempo, tal como durante cerca de 6 meses a partir do momento de fabricação quando armazenado em condições ambientes. Várias modalidades proporcionam um produto de fármaco tendo um recipiente MDI o qual inclui etanol e um propelente, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Outras modalidades proporcionam um recipiente inalador de spray nasal o qual inclui um ou mais excipientes. Em várias modalidades particulares, o pelo menos um APA inclui um corticosteroide.

Excipientes úteis incluem etanol. Etanol é um excipiente útil, uma vez que ele pode atuar como um cossolvente para APAs que precisam de cossolvente. O etanol pode auxiliar no umedecimento do APA e reduzir a

tensão de superfície para ajudar a dissolver um APA e permitir o preparo de uma suspensão quando colocada na presença de um propelente, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Em várias modalidades, o pelo menos um APA é pelo menos parcialmente solúvel em etanol. Pelo menos parcialmente solúvel em etanol inclui APAs que são muito solúveis em etanol, bem como APAs que são parcialmente solúveis em etanol. Um produto de fármaco que inclui etanol pode ser considerado como sendo mais robusto, pelo fato de que ele pode permanecer como uma suspensão melhor durante um período de tempo mais longo após agitação.

Condições ambientes referem-se, tipicamente, a uma faixa de temperatura entre cerca de 20°C e 25°C. Substancialmente a mesma refere-se a quando a distribuição de tamanho de partículas finas não muda mais de cerca de 20%, de preferência não mais do que cerca de 15%, mais preferivelmente não mais do que 10% e, ainda mais preferivelmente, não mais do que cerca de 5%.

Outras modalidades proporcionam para um produto de fármaco o qual inclui um recipiente inalador de dose medida que inclui pelo menos um agente farmacêutico ativo, etanol, um propelente. O pelo menos um agente farmacêutico ativo pode ter uma fração de partículas finas que permanece substancialmente a mesma durante um período de tempo de pelo menos cerca de 3 meses a partir do momento de fabricação quando armazenado em condições ambientes. O pelo menos um agente farmacêutico ativo pode incluir furoato de mometasona e opcionalmente fumarato de formoterol. Condições ambientes são consideradas como incluindo temperaturas entre cerca de 20°C e 25°C. Desejavelmente, a fração de partículas finas não muda mais do que cerca de 20% ou mais do que cerca de 15% ou mais do que cerca de 10% ou mais do que cerca de 5%. Excipientes úteis incluem cosolventes, tensoativos, veículos e combinações de dois ou mais dos mesmos. Mais especificamente, excipientes úteis incluem lactose, lecitina, ácido oleico e combinações de dois ou mais dos mesmos.

Várias modalidades da presente invenção proporcionam um método de estabilização de um produto de fármaco através de armazenamento

de um produto de fármaco durante um período de tempo. O produto de fármaco pode incluir um recipiente inalador de dose medida o qual utiliza uma suspensão ou solução incluindo pelo menos um agente farmacêutico ativo durante um período de tempo de pelo menos cerca de sete semanas em
5 uma temperatura acima das condições ambientes.

Períodos de armazenamento úteis incluem de cerca de pelo menos 2 semanas a cerca de pelo menos 10 semanas a 40°C/RH ambiente. Mais particularmente, períodos de tempo de estabilização úteis incluem pelo menos cerca de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou cerca de 10 semanas. Um período de
10 tempo de estabilidade particularmente útil é pelo menos cerca de 6 semanas. Tempos de armazenamento ou estabilização adequados ainda incluem um período de tempo de cerca de 2, 3, 4, 5 ou 6 semanas. Tempos de armazenamento úteis adicionais incluem um período de tempo de pelo menos cerca de 2 semanas, de pelo menos cerca de 3 semanas, de pelo menos
15 cerca de 4 semanas, cerca de 5 semanas, pelo menos cerca de 6 semanas. A etapa de armazenamento pode ocorrer antes que testagem de liberação seja realizada sobre o inalador de dose medida.

Temperaturas de armazenamento úteis incluem temperaturas acima das condições ambientes. Temperaturas especificamente úteis incluem temperaturas entre cerca de 30°C e cerca de 60°C, entre cerca de 35°C e cerca de 45°C, cerca de 30°C, cerca de 35°C ou cerca de 40°C. Em uma modalidade, as condições de armazenamento são em uma temperatura de cerca de 40°C durante um período de pelo menos 2 semanas. Em outra modalidade, as condições de armazenamento são em uma temperatura de cerca de 40°C durante cerca de 4, cerca de 5 ou cerca de 6 semanas.
20
25

Em várias modalidades, armazenamento pode ser conduzido com um procedimento de ciclagem onde o produto pode ser armazenado em uma temperatura maior do que a temperatura ambiente durante vários dias, tal como cerca de 3 dias e, então, em condições ambientes durante vários dias, tal como 3 dias e repetido conforme desejado, até que a distribuição de tamanho de partículas finas permaneça substancialmente a mesma durante
30 um período de tempo, tal como cerca de 6 meses em condições ambientes.

Temperaturas úteis maiores do que a temperatura ambiente incluem de cerca de 30°C a cerca de 60°C, de cerca de 30°C a cerca de 50°C, de cerca de 35°C a cerca de 45°C e em torno de 40°C.

Agentes farmacêuticos ativos úteis incluem anticolinérgicos, corticosteroides, beta-agonistas de longa ação, inibidores de fosfodiesterase IV e combinações dos mesmos. Tais APAs podem ser úteis na prevenção ou tratamento de uma doença respiratória, inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas. Especificamente, agentes farmacêuticos ativos úteis incluem furoato de mometasona, fumarato de formoterol e combinações dos mesmos.

Corticosteroides úteis incluem furoato de mometasona; dipropionato de beclometasona; budenosida; fluticasona; dexametasona; flunisolida; triancinolona; (22R)-6.alfa.,9.alfa.-difluoro-11.beta.,21-di-hidróxi-16.alfa.,17.alfa.-propilmetilenodióxi-4-pregnen-3,20-diona, tipredano ou um sal, isômero ou hidrato farmaceuticamente aceitável do mesmo. Corticosteroides úteis que são parcialmente solúveis em etanol incluem dipropionato de beclometasona; flunisolida; triancinolona; furoato de mometasona.

Breve Descrição dos Desenhos

A Figura 1 mostra a distribuição de partículas finas do furoato de mometasona para o MDI de 5 mcg de fumarato de formoterol/200 mcg de furoato de mometasona através de 5 semanas de armazenamento (dados de ACI individual).

A Figura 2 mostra os perfis de depósito, por ACI, de furoato de mometasona para o MDI de 5 mcg de fumarato de formoterol/200 mcg de furoato de mometasona após 2 semanas de armazenamento em temperatura ambiente, 40°C/umidade ambiente e 40°C/RH de 75% (média de n = 5 para cada condição de armazenamento).

A Figura 3 mostra os dados de estabilização de dose de partículas finas de fumarato de formoterol para um lote fabricado em escala total, MDI de 5 mcg de fumarato de formoterol/200 mcg de furoato de mometasona, após armazenamento a 40°C/RH de 75% e 40°C/RH ambiente.

A Figura 4 mostra os dados de estabilização de dose de partículas finas de furoato de mometasona para um lote fabricado em escala total,

MDI de 5 mcg de fumarato de formoterol/200 mcg de furoato de mometasona, após armazenamento a 40°C/RH de 75% e 40°C/RH ambiente.

A Figura 5 mostra os dados de estabilização de dose de partículas finas de furoato de mometasona para um MDI de 5 mcg de fumarato de formoterol/200 mcg de furoato de mometasona, após armazenamento a 40°C/RH ambiente.

A Figura 6 mostra os dados de estabilização de dose de partículas finas de furoato de mometasona para um MDI de 5 mcg de fumarato de formoterol/200 mcg de furoato de mometasona, após armazenamento a 40°C/RH ambiente.

Descrição Detalhada

Durante o desenvolvimento de inaladores, descobriu-se que, através da adição de uma etapa de armazenamento ao processo de fabricação, a distribuição de tamanho de partícula não muda significativamente durante um período de tempo prolongado em condições ambientes, em temperatura ambiente e umidade relativa.

Sem estar preso a qualquer teoria, acredita-se que produtos de fármaco tendo um recipiente MDI que inclui alguma quantidade de etanol e um propelente, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano ou uma combinação dos mesmos e pelo menos um APA que é parcialmente solúvel em etanol, podem ser mais suscetíveis a uma alteração da distribuição de tamanho de partículas finas durante um período de tempo. Assim, APAs que são parcialmente solúveis em etanol podem estar em um risco maior de "Ostwald Ripening". Várias modalidades proporcionam um produto de fármaco tendo um recipiente MDI o qual inclui etanol e um propelente, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano ou uma combinação dos mesmos e pelo menos um APA que tem alguma solubilidade em etanol. APAs que são parcialmente solúveis em etanol incluem, mas não estão limitados a, triancinolona, flunisolida, beclometasona e furoato de mometasona.

Assim, vários aspectos da presente invenção proporcionam um método de fabricação de um produto de fármaco farmacêutico incluindo pre-

paro de um recipiente incluindo uma suspensão ou solução incluindo pelo menos um agente farmacêutico ativo, um propelente selecionado do grupo consistindo em 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano e uma combinação dos mesmos e opcionalmente excipientes; armazenamento
5 do referido recipiente em uma temperatura maior do que as condições ambientes durante pelo menos cerca de sete dias.

Períodos de armazenamento úteis incluem de cerca de pelo menos 2 semanas a cerca de pelo menos 10 semanas a 40°C/RH ambiente. Mais particularmente, períodos de tempo de estabilização úteis incluem pelo
10 menos cerca de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou cerca de 10 semanas. Um período de tempo de estabilidade particularmente útil é pelo menos cerca de 6 semanas. Tempos de armazenamento ou estabilização adequados ainda incluem um período de tempo de cerca de 2, 3, 4, 5 ou 6 semanas. Tempos de armazenamento úteis adicionais incluem um período de tempo de pelo menos
15 cerca de 2 semanas, de pelo menos cerca de 3 semanas, de pelo menos cerca de 4 semanas, cerca de 5 semanas, pelo menos cerca de 6 semanas. A etapa de armazenamento pode ocorrer antes que testagem de liberação seja realizada sobre o inalador de dose medida.

Temperaturas de armazenamento úteis incluem temperaturas
20 acima das condições ambientes. Temperaturas especificamente úteis incluem temperaturas entre cerca de 30°C e cerca de 60°C, entre cerca de 35°C e cerca de 45°C, cerca de 30°C, cerca de 35°C ou cerca de 40°C. Em uma modalidade, as condições de armazenamento são em uma temperatura de cerca de 40°C durante um período de pelo menos 2 semanas. Em outra mo-
25 dalidade, as condições de armazenamento são em uma temperatura de cerca de 40°C durante cerca de 4, cerca de 5 ou cerca de 6 semanas.

Em várias modalidades, armazenamento pode ser conduzido com um procedimento de ciclagem onde o produto pode ser armazenado em uma temperatura maior do que a temperatura ambiente durante vários dias,
30 tal como cerca de 3 dias e, então, em condições ambientes durante vários dias, tal como 3 dias e repetido conforme desejado, até que a distribuição de tamanho de partículas finas permaneça substancialmente a mesma durante

um período de tempo, tal como cerca de 6 meses em condições ambientes. Temperaturas úteis maiores do que a temperatura ambiente incluem de cerca de 30°C a cerca de 60°C, de cerca de 30°C a cerca de 50°C, de cerca de 35°C a cerca de 45°C e em torno de 40°C.

5 Agentes farmacêuticos ativos úteis incluem anticolinérgicos, corticosteroides, beta-agonistas de longa ação, inibidores de fosfodiesterase IV e combinações dos mesmos. Tais APAs podem ser úteis na prevenção ou tratamento de uma doença respiratória, inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas. Especificamente, agentes farmacêuticos ativos úteis incluem furoato
10 de mometasona, fumarato de formoterol e combinações dos mesmos.

Corticosteroides úteis incluem furoato de mometasona; dipropionato de beclometasona; budesonida; fluticasona; dexametasona; flunisolida; triancinolona; (22R)-6.alfa.,9.alfa.-difluoro-11.beta.,21-di-hidróxi-16.alfa., 17.alfa.-propilmetilenodióxi-4-pregnen-3,20-diona, tipredano ou um sal, isô-
15 mero ou hidrato farmaceuticamente aceitável do mesmo. Corticosteroides úteis que são parcialmente solúveis em etanol incluem dipropionato de beclometasona; flunisolida; triancinolona; furoato de mometasona.

Anticolinérgicos úteis incluem (R)-3-[2-hidróxi-2,2-(ditien-2-il) acetóxi]-1-1[2-(fenil)etil]-1-azoniabícclo[2.2.2] octano, glicopirrolato, brometo
20 de ipratrópio, brometo de oxitrópio, metil nitrato de atropina, sulfato de atropina, ipratrópio, extrato de beladona, escopolamina, metobrometo de escopolamina, metoscopolamina, metobrometo de homatropina, hiosciamina, isopropilamida, orfenadrina, cloreto de benzalcônio, brometo de tiotrópio, GSK202405 ou um sal, isômero ou hidrato farmaceuticamente aceitável de
25 qualquer um dos acima ou uma combinação de dois ou mais dos acima. anticolinérgicos que são conhecidos por serem parcialmente solúveis em etanol incluem, mas não estão limitados a, ipratrópio e tiotrópio.

Beta-agonistas de longa ação úteis incluem a carmoterol, indacaterol, TA-2005, albuterol, terbutalina, salmeterol, bitolterol, formoterol, fenoterol, metaprotenerol, GSK159802, GSK642444, GSK159797,
30 GSK597901, GSK678077 ou um sal, isômeros ou hidrato farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos acima.

Inibidores de fosfodiesterase IV úteis incluem cilomilast, roflumilast, tetomilast, 1-[[5-(1(S)-aminoetil)-2-[8-metóxi-2-(trifluorometil)-5-quinolinil]-4-oxazolil]carbonil]-4(R)-[(ciclopropilcarbonil)amino]-L-prolina, etil éster ou um sal, isômeros ou hidrato farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos acima.

Furoato de mometasona, o componente ativo do NASONEX®, é um corticosteroide anti-inflamatório tendo o nome químico 9,21-Dicloro-11(beta), 17-di-hidróxi-16(alfa)-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona 17-(2 Furoato). Esse componente pode estar presente em uma quantidade de cerca de 25 a cerca de 500 microgramas por acionamento do MDI. Esse produto está disponível da Schering-Plough Corporation, Kenilworth, N.J.

O fumarato de formoterol é um broncodilatador beta₂-adrenérgico seletivo. Seu nome químico é di-hidrato de fumarato de (±)-2-hidróxi-5-[(1RS)-1-hidróxi-2-[[(1RS)-2-(4-metóxfenil)-1-metiletil]-amino]etil] formanilida. Esse componente pode estar presente em uma quantidade de cerca de 3 a cerca de 50 microgramas por acionamento. Esse produto está comercialmente disponível da Novartis Corporation, East Hanover, N.J. e Schering-Plough Corporation, Kenilworth, N.J. sob a marca comercial FORADIL®.

Formulações em aerossol farmacêutico baseadas em propelente na técnica usam, tipicamente, uma mistura de clorofluorocarbonetos líquidos como o propelente, enquanto que muitos outros usam um único propelente. Conforme é conhecido na técnica, o propelente serve como um veículo para agentes ativos e excipientes. Fluorotriclorometano, diclorodifluorometano e diclorotetrafluoroetano são os propelentes mais comumente usados em formulações em aerossol para administração através de inalação. Tais clorofluorocarbonetos (CFCs), contudo, foram implicados na destruição da camada de ozônio e sua produção está sendo parada. Propelentes de não-CFC são considerados como sendo menos prejudiciais ao ozônio do que muitos propelentes de clorofluorocarboneto. Sistemas propelentes de não-CFC devem ir de encontro a critérios para inaladores de dose medida pressurizados. Eles devem ser não-tóxicos, estáveis e não-reativos com o medicamento e os outros componentes principais na válvula/acionador. Um propelente que

descobriu-se ser adequado é $\text{CF}_3\text{CHF}\text{CF}_3$, também conhecido como HFA 227, HFC 227 ou 1,1,1,2,3,3,3 heptafluoropropano. Outro de tais propelentes para uso em inaladores de dose medida é $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$, também conhecido como 1,1,1,2-tetrafluoroetano ou HFA 134a.

5 Formulações úteis podem, tipicamente, HFA 227 ou HFA 134a ou uma combinação dos mesmos, em combinação com furoato de mometasona e opcionalmente fumarato de formoterol, um excipiente líquido e um tensoativo. O excipiente facilita a compatibilidade do medicamento com o propelente e também diminui a pressão de descarga para uma faixa aceitável, isto é, cerca de $2,76\text{--}5,52 \times 10^5$ newtons/metros² absolutos 275,8 a 551,6 kPa (40 a 80 psi), de preferência $3,45\text{--}4,83 \times 10^5$ newtons/metros² absolutos 344,7 a 482,6 kPa (50 a 70 psi). O excipiente escolhido deve ser não-reativo com os medicamentos, relativamente não-tóxico e deverá ter uma pressão de vapor abaixo de cerca de $3,45 \times 10^5$ newtons/metros² absolutos 344,74 kPa (50 psi).

Excipientes adequados incluem, mas não estão limitados a, cossolventes, tensoativos, veículos e combinações dos mesmos. Mais especificamente, excipientes úteis incluem etanol, ácido oleico e combinações dos mesmos.

20 Um tensoativo pode ser opcionalmente adicionado. Tensoativos podem ser qualquer composto não-tóxico adequado que é não-reativo com o medicamento e que reduz substancialmente a tensão de superfície entre o medicamento, o excipiente e o propelente e/ou atua como um lubrificante de válvula. Tensoativos úteis incluem ácido oleico disponível sob as marcas comerciais MEDNIQUE 6322 e EMERSOL 6321 (da Cognis Corp., Cincinnati, Ohio); cloreto de cetilpiridínio (da Arrow Chemical, Inc. Westwood, N.J.); lecitina de soja disponível sob a marca comercial EPIKURON 200 (da Lucas Meyer Decatur, Ill.); monolaurato de polioxietileno(20)sorbitano disponível sob a marca comercial TWEEN 20 (da ICI Specialty Chemicals, Wilmington, Del.); monoestearato de polioxietileno(20)sorbitano disponível sob a marca comercial TWEEN 60 (da ICI); mono-oleato de polioxietileno(20)sorbitano disponível sob a marca comercial TWEEN 80 (da ICI); polioxietileno (10) es-

tearil éter disponível sob a marca comercial BRIJ 76 (da ICI); polioxietileno (2) oleil éter disponível sob a marca comercial BRIJ 92 (da ICI); copolímero em bloco de polioxietileno-polioxipropileno disponível sob a marca comercial TETRONIC 150 R1 (da BASF); copolímeros em bloco de polioxipropileno-polioxietileno disponíveis sob as marcas comerciais PLURONIC L-92, PLURONIC L-121 e PLURONIC F 68 (da BASF); etoxilato de óleo de mamona disponível sob a marca comercial ALKASURF CO-40 (da Rhone-Poulenc Mississauga Ontário, Canadá); e combinações dos mesmos.

Excipientes adequados incluem "ácidos graxos de cadeia média", os quais referem-se à cadeias de grupos alquila que terminam em um grupo -COOH e tendo 6-12 átomos de carbono, de preferência 8-10 átomos de carbono. O termo "ácidos graxos de cadeia curta" refere-se à cadeias de grupos alquila que terminam em um grupo -COOH e tendo de 4-8 átomos de carbono. O termo "álcool" inclui C₁-C₃ álcoois, tais como metanol, etanol e isopropanol.

Outros excipientes úteis incluem propileno glicol diésteres de ácidos graxos de cadeia média disponíveis sob a marca comercial MIGLYOL 840 (da Huls America, Inc. Piscataway, N.J.); ésteres de triglicerídeo de ácidos graxos de cadeia média disponíveis sob a marca comercial MIGLYOL 812 (da Huls); perfluorodimetilciclobutano disponível sob a marca comercial VERTREL 245 (da E. I. DuPont de Nemours and Co. Inc. Wilmington, Del.); perfluorociclobutano disponível sob a marca comercial OCTAFLUOROCYCLOBUTANE (da PCR Gainesville, Fla.); polietileno glicol disponível sob a marca comercial EG 400 (da BASF Parsippany, N.J.); mentol (da Pluess-Stauffer International Stanford, Conn.); monolaurato de propileno glicol disponível sob a marca comercial LAUROGLYCOL (da Gattefosse Elmsford, N.Y.); monoetil éter de dietileno glicol disponível sob a marca comercial TRANSCUTOL (da Gattefosse); glicerídeo poliglicolisado de ácidos graxos de cadeia média disponíveis sob a marca comercial LABRAFAC HYDRO WL 1219 (da Gattefosse); álcoois, tais como etanol, metanol e isopropanol; óleo de eucalipto (disponível da Pluses-Stauffer International); e combinações dos mesmos.

Um determinado nível mínimo de etanol pode ser usado para proporcionar distribuição consistente e previsível de um fármaco de um distribuidor de dose medida. Níveis mínimos adequados incluem cerca de 1 por cento em peso da formulação total, o que resulta em uma distribuição de fármaco marginalmente aceitável. Quantidades aumentadas de etanol geralmente melhoram as características de distribuição de fármaco. Contudo, para ajudar a prevenir crescimento de cristal de fármaco na formulação, a concentração de etanol pode ser limitada.

Para formulações contendo etanol, a pasta de agente de composição de volume pode, vantajosamente, ser preparada com uma quantidade apropriada de etanol. A pasta é submetida à homogeneização em alta pressão antes de adição da mesma ao restante da formulação. Durante fabricação, formoterol e mometasona são, tipicamente, inicialmente dispersos com uma quantidade apropriada de HFA 134a e/ou HFA 227 e, se aplicável, ou desejado, etanol, isto é, tal quantidade de etanol para auxiliar na dispersão, mas não de modo a resultar em solubilização parcial excessiva de qualquer um dos fármacos, para preparar um concentrado frio. Essa dispersão, tipicamente após mistura em cisalhamento elevado é, então, adicionada a uma segunda quantidade apropriada de HFA 134a e/ou HFA 227 na forma líquida, esfriada para abaixo de seu ponto ou faixa de ebulição. Após o que, a pasta de agente de composição de volume (homogeneizada) é adicionada. Alternativamente, a pasta de agente de composição de volume pode ser adicionada à segunda quantidade apropriada de propelente antes que a dispersão de fármaco seja adicionada. Se tensoativo é usado, ele é, de preferência, dissolvido em temperatura ambiente em uma quantidade apropriada de etanol e é adicionado à dispersão contendo fármaco ou à pasta de agente de composição de volume.

Produtos tendo um frasco de aerossol equipado com válvulas de distribuição convencionais, tais como válvulas de dose medida, podem ser usados. Distribuidores e frascos de aerossol convencionais podem ser usados para conter uma suspensão ou solução. Um frasco de aerossol de vidro ou metal, em particular alumínio, tendo uma superfície interna revestida com

um polímero, em particular um polímero de fluorocarboneto, pode ser usado. Superfícies internas, em particular tais superfícies de componentes da válvula ou todas as superfícies internas do distribuidor, podem ser revestidas com um polímero, em particular um polímero de fluorocarboneto. Polímeros de fluorocarboneto adequados incluem polímeros de fluorocarboneto os quais são feitos de múltiplos de uma ou mais das seguintes unidades monoméricas: tetrafluoroetileno (PTFE), etileno propileno fluorado (FEP), perfluoroalcóxialcano (PFA), etileno tetrafluoroetileno (ETFE), fluoreto de vinilideno (PVDF) e etileno tetrafluoroetileno clorado. Polímeros os quais têm uma proporção relativamente alta de flúor para carbono, tais como polímeros de perfluorocarboneto, por exemplo, PTFE, PFA e FEP.

A válvula pode ser qualquer válvula de medição adequada com uma saída feita, por exemplo, de aço inoxidável, acetal, náilon ou tereftalato de polibutileno e com vedações feitas de nitrilo ou elastômero de EPDM.

Métodos úteis para o preparo de um recipiente incluem o processo de enchimento a frio e o processo de enchimento a quente. Por exemplo, um método útil de preparo inclui introdução de furoato de mometasona anidro, um propelente sem clorofluorocarboneto selecionado do grupo consistindo em 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano e uma combinação dos mesmos e opcionalmente excipientes selecionados do grupo consistindo em cossolventes, tensoativo e combinações dos mesmos a um vaso que é mantido sob pressão para formar uma suspensão ou solução; circulação da suspensão ou solução do vaso através de uma tubulação a qual inclui uma cabeça de enchimento; manter a cabeça de enchimento em comunicação com o recipiente inalador de dose medida através da válvula do referido recipiente inalador de dose medida; introdução de uma quantidade de tal suspensão ou solução no recipiente a partir da cabeça de enchimento da tubulação através da referida válvula do recipiente inalador de dose medida; retirada da cabeça de enchimento do recipiente inalador de dose medida; vedação do recipiente inalador de dose medida.

Exemplos

As amostras ns Tabelas 1 e 2 são preparadas de acordo com o

processo de enchimento a frio. No processo de enchimento a frio, propelente HFA 227 resfriado é adicionado a um vaso de formação de lote resfriado e agitado continuamente. Em um vaso de concentrado, uma mistura de etanol e ácido oleico é preparada e adicionada ao vaso de formação de lote para formar uma mistura de placebo. Subsequentemente, um pouco da mistura de placebo é transferida do vaso de formação de lote para um vaso de concentrado pré-resfriado. O(s) agente(s) farmacêutico(s) ativo(s) é(são) adicionado(s) ao conteúdo resfriado no vaso de concentrado gelado e misturado(s). O concentrado é misturado no vaso de concentrado gelado e, então, transferido de volta para o vaso de formação de lote. A formulação resultante é misturada continuamente e mantida entre cerca de -50°C e cerca de -60°C. A quantidade desejada de formulação é distribuída em latas adequadas, tais como latas de alumínio revestidas internamente com FEP, as quais são imediatamente vedadas com válvulas de medição. As unidades têm o peso verificado e são comprimidas termicamente. As unidades são armazenadas durante um mínimo de uma semana, para permitir equilíbrio da válvula, o funcionamento a 100% testado com relação ao funcionamento correto da válvula e o peso verificado a 100%. As unidades são estabilizadas a 40°C/umidade relativa ambiente durante um período de cerca de 4 a cerca de 6 semanas e o peso verificado a 100%.

Tabela 1

**Dados de estabilidade de distribuição de partículas finas após
armazenamento a 40°C/RH de 75% - válvula pressionada**

Resistência do produto	Ponto de tempo (semanas)	Fumarato de formoterol (mcg/dose)	Furoato de mometasona (mcg/dose)
		Média (alteração % a partir da inicial)	Média (alteração % a partir da inicial)
Dose de fumarato de formoterol (5 mcg)/furoato de mometasona (50 mcg) distribuída por acionamento	Inicial	6,3	60
	6	5,6 (-11,1)	47 (-21,7)
	13	5,5 (-12,7)	51 (-15,0)
	26	5,2 (-17,5)	50 (-16,7)
	39*	5,2 (-17,5)	54 (-10,0)
Dose de fumarato de formoterol (5 mcg)/furoato de mometasona (100 mcg) distribuída por acionamento	Inicial	5,7	115
	13	5,0 (-12,3)	98 (-14,8)
	26	4,9 (-14,0)	97 (-15,7)
	39****	5,0 (-12,3)	101 (-12,2)
Dose de fumarato de formoterol (5 mcg)/furoato de mometasona (200 mcg) distribuída por acionamento	Inicial	5,2	213
	6	4,6 (-11,5)	183 (-14,1)
	13 **	4,5 (-13,5)	181 (-15,0)
	26 ***	4,5 (-13,5)	178 (-16,4)
	39****	4,4 (-15,4)	180 (-15,5)
* n = 5 nesse ponto de tempo ** n = 9 nesse ponto de tempo *** n = 5 nesse ponto de tempo **** n = 4 nesse ponto de tempo			

Tabela 2

Comparação dos MDIs de furoato de mometasona/fumarato de formoterol

Ingrediente	Amostra					
	Produto de 5/50 mcg (mg/acionamento medido)*		Produto de 5/100 mcg (mg/acionamento medido)*		Produto de 5/200 mcg (mg/acionamento medido)*	
	A1	A2	B1	B2	C1	C2
Di-hidrato de fumarato de formoterol	0,0067	0,0061	0,0067	0,0061	0,0067	0,0061
Furoato de mometaso-na anidro	0,0670	0,0605	0,1340	0,1210	0,2680	0,2420
Etanol/álcool desidra-tado	1,2526	1,2526	1,2526	1,2526	1,2526	1,2526
Ácido oleico	0,0035	0,0035	0,0035	0,0035	0,0035	0,0035
1,1,1,2,3,3,3-Hepta-fluoropropano (Propelente 227)	68,2605	68,2676	68,1935	68,2071	68,0595	68,0861
Total	69,5903	69,5903	69,5903	69,5903	69,5903	69,5903
* Isso é baseado em uma distribuição teoria da válvula para uma válvula de 50 mcl.						

Conforme mostrado na Tabela 1, a FPD para o fumarato de formoterol e furoato de mometasona mostram uma diminuição de rAPAd durante duas semanas a 40°C/RH ambiente, com um nivelamento em pontos de tempo subsequentes durante o período de estabilização do produto.

O perfil de estabilização do produto é determinado através de análise da FPD sobre APAs através de monitoramento da distribuição de tamanho de partícula aerodinâmica (APSD) usando o Impacto por Cascata de Anderson (ACI). O amostrador de Andersen (Aparelho 1, Farmacopeia norte-americana 24, monografia <601>) foi usado como segue. Um papel filtro (Whatman 934-AH) foi cortado para se adaptar ao estágio "F", o qual foi incorporado na pilha. O restante da pilha foi montado, incluindo o estrangulador USP.

A testagem consiste em disparos de preparo, tipicamente de cerca de 4 acionamentos, que são feitos através de um acionador-padrão. A válvula e o interior da haste de válvula são limpos com água (30 ml), seguido

por etanol (30 ml) e totalmente secos. Um acionador de amostra não-utilizado foi usado para distribuir doses enquanto o amostrador de Andersen estava extraíndo ar a 28,3 litros por minuto. Esse foi mantido vedado, no orifício do estrangulador USP, com um anel isolante até 5 segundos após acionamento. 6 disparos foram feitos, usando o protocolo de acionamento descrito para uniformidade de conteúdo. A fonte de vácuo foi desligada 30 segundos após o acionamento final. A unidade foi pesada.

A haste de válvula (incluindo o interior), acionador, estrangulador (incluindo anel isolante), Estágio 0 e cone de entrada, placas 0-2, placas 3-5, placas 6-7 e o filtro foram separadamente enxaguados com um solvente apropriado. O diluente de amostra foi conforme usado para uniformidade de conteúdo. Cada lavagem é analisada através de Cromatografia de Líquido em Alta Pressão para determinar cada teor de fármaco em microgramas.

O cálculo de parâmetros tabulados é como segue: a fração de partículas finas (FPF) é determinada pela quantidade de APA analisado a partir das placas 3 a 7 dividido pelo APA total recuperado pelo resto do impactor, excluindo a válvula e o acionador dos cálculos. A FPF é representativa do fármaco que poderia ser distribuído à área desejada, tal como os pulmões. A dose de partículas finas é o fármaco analisado a partir das placas 3 a 7 e o filtro (microgramas). A dose medida média é a recuperação total de fármaco de todas as amostras de diluente (microgramas).

Durante testagem de estabilidade de MDI's tendo uma suspensão de furoato de mometasona e fumarato de formoterol, um declínio na distribuição média de partículas finas (FPD) foi observado após armazenamento a 40°C/RH de 75%. Os dados indicaram um declínio inicial na FPD no ponto de teste de 6 semanas o qual, então, permaneceu estável através dos pontos de tempo subsequentes, conforme mostrado na Tabela 1. Nenhuma alteração no fármaco total recuperado do impactor em cascata foi observada durante o mesmo período.

Conforme pode ser observado na Figura 1, a diminuição na FPD também foi observada após armazenamento a 25°C/RH de 60%, mas em um grau menor. Após 26 semanas de armazenamento, a FPD para o furoato

de mometasona converge para um nível similar, conforme observado após 6 semanas quando armazenado a 40°C/RH de 75%, demonstrando que a FPD estabiliza ao mesmo platô, mas em uma taxa dependente de temperatura diferente.

5 Os dados de ACI forneceram evidência de que a formulação pode ter sofrido um grau de "Ostwald ripening". "Ostwald Ripening" refere-se ao crescimento de partículas maiores a partir daquelas de tamanho menor, as quais têm uma solubilidade maior do que as maiores. No processo, as partículas maiores começam a crescer às custas das partículas menores.

10 Isso resulta em um aumento da distribuição de partículas finas maiores e um correspondente declínio na distribuição de partículas finas de tamanho menor. Isso é consistente na redução observada na FPD vista quando de estabilidade. Um exemplo de perfil de depósito por ACI de furoato de mometasona é mostrado na Figura 2.

15 Estudos foram conduzidos para determinar o efeito da temperatura, umidade e tempo sobre a estabilização de APSD e FPD de APAs em MDIs. Amostras de três resistências diferentes foram colocadas em condições de armazenamento de 40°C/RH ambiente e 40°C/RH de 75%. ACI foi realizado após 0, 2, 4 e 6 semanas de armazenamento. ACI adicional foi

20 realizado após 8 semanas para as unidades armazenadas a 40°C/RH ambiente. Os dados de FPD para 5 mcg de fumarato de formoterol e 200 mcg de furoato de mometasona em um MDI são mostrados nas Figuras 3 e 4. Conforme mostrado nas Figuras 3 e 4, parece que alterações na distribuição de tamanho de partículas finas é mais prevalente para o furoato de mometasona do que para o fumarato de formoterol.

25

Nenhuma diferença no desempenho de FPD para furoato de mometasona e fumarato de formoterol foi observada entre os conjuntos de dados obtidos para 40°C/RH de 75% e 40°C/RH ambiente, indicando que estabilização do desempenho de FPD não é influenciada pela umidade. Todas as resistências de produto obtiveram tendências comparáveis para o

30 desempenho de FPD. Assim, parece que a umidade relativa e diferentes quantidades/concentrações de APAs têm um efeito mínimo sobre a estabili-

zação do desempenho de FPD. As Figuras 5 e 6 mostram que diferenças lote a lote eram não existentes ou mínimas.

As amostras na Tabela 3 são preparadas usando um processo de enchimento sob pressão, tal como um processo de enchimento sob pressão, tal como descrito no US2004/0042973, o qual é incorporado aqui. Em um processo de enchimento sob pressão, os excipientes, tal como ácido oleico, e uma porção de etanol são misturados em um béquer e, então, adicionados ao vaso de formação de lote resfriado. O(s) agente(s) farmacêutico(s) ativo(s), tal como fumarato de formoterol e, então, furoato de mometasona, é(são) adicionado(s) ao vaso de formação de lote resfriado. O etanol restante é, então, usado para enxaguar qualquer APA residual que adere ao orifício de carregamento no vaso de formação de lote. Propelente HFA-277 suficiente é adicionado ao vaso de formação de lote para cobrir a cabeça do homogeneizador em espera. Quando a cabeça do homogeneizador é imersa, o homogeneizador é ligado e a formulação é misturada em velocidade total. O propelente HFA-277 restante é continuamente adicionado ao vaso de formação de lote enquanto mistura-se em velocidade total. Uma vez que todo o propelente é adicionado, a velocidade do homogeneizador é reduzida. A formulação é misturada e esfriada para - 5°C. A quantidade requerida de formulação é enchida sob pressão através da câmara de medição na lata, tal como latas de alumínio revestidas internamente com FEP, a qual tinha sido previamente vedada através de fixação a vácuo à válvula de medição. As unidades têm o peso verificado e são comprimidas termicamente. As unidades são armazenadas durante um mínimo de uma semana para permitir equilíbrio da válvula. As unidades são estabilizadas a 40°C/RH ambiente durante um período de 6 semanas.

Tabela 3

Composições de pMDI com 5 mcg de fumarato de formoterol/25 mcg
de furoato de mometasona

Ingrediente	Amostra (quantidade teórica em mg/g)					
	A	B	C	D	E	F
Di-hidrato de fumarato de formoterol	0,0914	0,0914	0,0914	0,0914	0,1827	0,1827
Furoato de mometasona anidro	0,4562	0,4562	0,4562	0,4562	0,9125	0,9125
Etanol/álcool desidratado	18,0000	14,0000	14,0000	10,0000	18,0000	16,0000
Ácido oleico	0,0500	0,0500	0,0000	0,0500	0,0500	0,0500
1,1,1,2,3,3,3-Heptafluoropropano (Propelente 227)	981,4024	985,4024	985,4524	989,4024	980,8548	982,8548
Total	1000,0000	1000,0000	1000,0000	1000,0000	1000,0000	1000,0000
Válvula de medição (mcl)	50	50	50	50	27	27
Tamanho da lata (mL)	15*	15*	15*	15*	10	10

Tabela 4

Fração de partículas finas* - Resultados das Amostras D-I armazenadas a 40°C/umidade de 75%

Amostra	Tempo a 40/75 (mo)	Início da lata				Final da lata			
		FPD média de MF (%)	Alteração % a partir do início	FPD média de MF (%)	Alteração % a partir do início	FPD média de MF (%)	Alteração % a partir do início	FPD média de MF (%)	Alteração % a partir do início
D	Inicial	37,8%	N/A	38,0%	N/A	41,5%	N/A	40,6%	N/A
	1 mo	36,8%	-2,6%	36,4%	-4,2%	36,9%	-11,1%	36,4%	-10,3%
	3 mo	38,5%	1,9%	37,4%	-1,6%	36,6%	-11,8%	37,1%	-8,6%
E	Inicial	46,6%	N/A	43,2%	N/A	47,0%	N/A	43,2%	N/A
	1 mo	44,7%	-4,1%	42,9%	-0,7%	42,4%	-9,8%	41,1%	-4,9%
	3 mo	42,8%	-8,2%	41,1%	-4,9%	40,9%	-13,0%	40,1%	-7,2%
F	Inicial	46,1%	N/A	43,2%	N/A	46,1%	N/A	43,3%	N/A
	1 mo	42,7%	-7,4%	40,3%	-6,7%	44,3%	-3,9%	42,4%	-2,1%
	3 mo	43,4%	-5,9%	41,7%	-3,5%	42,7%	-7,4%	41,8%	-3,5%
G	Inicial	52,8%	N/A	48,7%	N/A	53,2%	N/A	47,9%	N/A
	1 mo	51,8%	-1,9%	47,5%	-2,5%	49,9%	-6,2%	47,1%	-1,7%
	3 mo	52,4%	-0,8%	47,8%	-1,8%	50,3%	-5,5%	49,0%	2,3%
H	Inicial	49,0%	N/A	50,4%	N/A	48,8%	N/A	49,8%	N/A
	1 mo	49,2%	0,4%	50,2%	-0,4%	49,3%	1,0%	50,6%	1,6%
	3 mo	51,5%	5,1%	52,1%	3,4%	50,8%	4,1%	50,8%	2,0%
I	Inicial	53,3%	N/A	55,4%	N/A	53,0%	N/A	54,9%	N/A
	1 mo	50,7%	-4,9%	51,6%	-6,9%	52,0%	-1,9%	54,3%	-1,1%
	3 mo	52,4%	-1,7%	53,3%	-3,8%	52,5%	-0,9%	51,3%	-6,6%

*FPF é calculada sem depósito no acionador e haste de válvula.

Tabela 5

Fração de partículas finas* - Resultados das Amostras D-I armazenadas a 25°C/umidade de 60%

Amostra	Tempo a 25°C/60 (mo)	Início da lata			Final da lata		
		FPF média de MF (%)	Alteração % a partir do início	FPF média de MF (%)	Alteração % a partir do início	FPF média de MF (%)	Alteração % a partir do início
D	Inicial	37,8%	N/A	38,0%	N/A	41,5%	N/A
	3 mo	38,3%	1,3%	37,5%	-1,3%	-100,0%	-100,0%
E	Inicial	46,6%	N/A	43,2%	N/A	47,0%	N/A
	3 mo	44,6%	-4,3%	41,7%	-3,5%	-100,0%	-100,0%
F	Inicial	46,1%	N/A	43,2%	N/A	46,1%	N/A
	3 mo	45,7%	-0,9%	43,1%	-0,2%	-100,0%	-100,0%
G	Inicial	52,8%	N/A	48,7%	N/A	53,2%	N/A
	3 mo	53,6%	1,5%	48,6%	-0,2%	-100,0%	-100,0%
H	Inicial	49,0%	N/A	50,4%	N/A	48,8%	N/A
	3 mo	49,8%	1,6%	51,6%	2,4%	-100,0%	-100,0%
I	Inicial	53,3%	N/A	55,4%	N/A	53,0%	N/A
	3 mo	52,6%	-1,3%	54,6%	-1,4%	-100,0%	-100,0%

*FPF é calculada sem depósito no acionador e haste de válvula.

As amostras da Tabela 3 foram testadas de acordo com as amostras na Tabela 2. Conforme mostrado nas Tabelas 3 e 4, a FPF para fumarato de formoterol e furoato de mometasona permanece substancialmente a mesma durante o período de tempo testado em condições de estabilidade aumentada.

As descrições precedentes de várias modalidades da invenção são representativas de vários aspectos da invenção e não se destinam a ser exaustivas ou limitativas das formas precisas divulgadas. Muitas modificações e variações podem ocorrer para aqueles habilitados na técnica. Pretende-se que o escopo da invenção seja totalmente definido unicamente pelas reivindicações em anexo.

REIVINDICAÇÕES

1. Método de fabricação de um produto de fármaco farmacêutico compreendendo:

5 a) armazenamento de um recombinante em uma temperatura maior do que as condições ambientes durante pelo menos cerca de sete dias, em que o referido recipiente compreende uma suspensão ou solução compreendendo pelo menos um agente farmacêutico ativo, um propelente selecionado do grupo consistindo em 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano e uma combinação dos mesmos e opcionalmente exci-
10 pientes; e

b) condução de testagem de liberação sobre o referido recipiente após o referido armazenamento.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, em que o referido agente farmacêutico ativo é parcialmente solúvel em etanol.

15 3. Produto de fármaco farmacêutico produzido através do método de acordo com a reivindicação 1.

4. Método de acordo com a reivindicação 1, em que os referidos excipientes são selecionados do grupo consistindo em cossolventes, tensoativos, veículos e combinações de dois ou mais dos mesmos.

20 5. Método de acordo com a reivindicação 1, em que os referidos excipientes são selecionados do grupo consistindo em etanol, ácido oleico e combinações de dois ou mais dos mesmos.

25 6. Método de acordo com a reivindicação 1, em que o armazenamento é durante um período de tempo de pelo menos cerca de 2 semanas.

7. Método de acordo com a reivindicação 1, em que o armazenamento é durante um período de tempo de pelo menos cerca de 3 semanas.

30 8. Método de acordo com a reivindicação 1, em que o armazenamento é durante um período de tempo de pelo menos cerca de 4 semanas.

9. Método de acordo com a reivindicação 1, em que o armaze-

namento é durante um período de tempo de pelo menos cerca de 5 semanas.

10. Método de acordo com a reivindicação 1, em que o armazenamento é durante um período de tempo de pelo menos cerca de 6 semanas.

11. Método de acordo com a reivindicação 1, em que a referida temperatura está entre cerca de 30°C e cerca de 60°C.

12. Método de acordo com a reivindicação 1, em que a referida temperatura está entre cerca de 35°C e 45°C.

13. Método de acordo com a reivindicação 1, em que a referida temperatura é cerca de 40°C.

14. Método de acordo com a reivindicação 1, em que a referida temperatura é cerca de 40°C e o armazenamento é durante um período de pelo menos 2 semanas.

15. Método de acordo com a reivindicação 1, em que o referido pelo menos um agente farmacêutico ativo compreende furoato de mometasona.

16. Método de acordo com a reivindicação 1, em que o referido pelo menos um agente farmacêutico ativo compreende furoato de mometasona e fumarato de formoterol.

17. Formulação de acordo com a reivindicação 1, em que o referido pelo menos um agente farmacêutico ativo compreende um corticosteroide selecionado do grupo consistindo em furoato de mometasona; dipropionato de beclometasona; budenosida; fluticasona; dexametasona; flunisolida; triancinolona; (22R)-6.alfa.,9.alfa.-difluoro-11.beta.,21-di-hidróxi-16.alfa.,17.alfa.-propilmetilenodióxi-4-pregnen-3,20-diona, tipredano ou um sal, isômero ou hidrato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

18. Método de acordo com a reivindicação 1, em que o referido pelo menos um agente farmacêutico ativo é selecionado do grupo consistindo em um anticolinérgico, um beta-agonista de longa ação, um inibidor de fosfodiesterase IV e combinações de dois ou mais dos mesmos.

19. Método de acordo com a reivindicação 1, em que o referido

recipiente é fabricado através de um método compreendendo:

- a) introdução de pelo menos um agente farmacêutico ativo, um propelente sem clorofluorocarboneto selecionado do grupo consistindo em 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano e uma combinação dos mesmos e opcionalmente excipientes selecionados do grupo consistindo em cossolventes, tensoativo e combinações de dois ou mais dos mesmos, em um vaso que é mantido sob pressão para formar uma suspensão ou solução;
 - b) circulação da referida suspensão ou solução do vaso através de uma tubulação a qual inclui uma cabeça de enchimento;
 - c) manutenção da referida cabeça de enchimento em comunicação com o referido recipiente inalador de dose medida através da referida válvula do referido recipiente inalador de dose medida;
 - d) introdução de uma quantidade de tal suspensão ou solução no recipiente a partir da cabeça de enchimento da tubulação por meio da referida válvula do referido recipiente inalador de dose medida;
 - e) retirada da referida cabeça de enchimento do referido recipiente inalador de dose medida;
 - f) vedação do referido recipiente inalador de dose medida.
20. Método de acordo com a reivindicação 5, em que o referido recipiente é fabricado através de um método compreendendo:
- a) mistura de ácido oleico e uma porção de etanol em um béquer e, então, adição a um vaso de formação de lote resfriado;
 - b) adição do pelo menos um agente farmacêutico ativo ao vaso de formação de lote resfriado;
 - c) enxágue de qualquer agente farmacêutico ativo residual no orifício de carregamento do vaso de formação de lote com etanol;
 - d) mistura dos ingredientes até que toda a quantidade de propelente no vaso de formação de lote cobra a cabeça do homogeneizador em espera;
 - e) resfriamento dos ingredientes para a temperatura desejada; e
 - f) enchimento sob pressão da quantidade desejada de ingredi-

entes misturados nos recipientes.

21. Produto de fármaco compreendendo um recipiente inalador de dose medida compreendendo um propelente selecionado do grupo consistindo em 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano e uma
5 combinação dos mesmos e pelo menos um agente farmacêutico ativo tendo uma distribuição de tamanho de partículas finas que permanece substancialmente a mesma durante um período de tempo de cerca de 6 meses a partir do momento de fabricação quando armazenado em condições ambientes; em que o referido pelo menos um agente farmacêutico ativo compreende um corticosteroide.
10

22. Produto de acordo com a reivindicação 21, em que o referido agente farmacêutico ativo é parcialmente solúvel em etanol.

23. Produto de acordo com a reivindicação 21, ainda compreendendo excipientes selecionados do grupo consistindo em cossolventes, tensoativos, veículos e combinações de dois ou mais dos mesmos.
15

24. Produto de acordo com a reivindicação 21, ainda compreendendo excipientes selecionados do grupo consistindo em lactose, lecitina, etanol, ácido oleico e combinações de dois ou mais dos mesmos.

25. Produto de acordo com a reivindicação 21, em que o referido corticosteroide é selecionado do grupo consistindo em furoato de mometasona; dipropionato de beclometasona; budenosida; fluticasona; dexametasona; flunisolida; triancinolona; (22R)-6.alfa.,9.alfa.-difluoro-11.beta.,21-dihidróxi-16.alfa.,17.alfa.-propilmetilenodióxi-4-pregnen-3,20-diona, tipredano ou um sal, isômero ou hidrato farmaceuticamente aceitável do mesmo.
20

26. Produto de acordo com a reivindicação 21, em que o referido pelo menos um agente farmacêutico ativo compreende furoato de mometasona.
25

27. Produto de acordo com a reivindicação 21, em que o referido pelo menos um agente farmacêutico ativo compreende furoato de mometasona e fumarato de formoterol.
30

28. Produto de acordo com a reivindicação 21, em que as referidas condições ambientes compreendem uma temperatura entre cerca de

20°C e 25°C.

29. Produto de acordo com a reivindicação 21, em que a distribuição de tamanho de partículas finas não muda mais do que cerca de 20%.

30. Produto de acordo com a reivindicação 21, em que a distribuição de tamanho de partículas finas não muda mais do que cerca de 10%.

31. Produto de fármaco compreendendo um recipiente inalador de dose medida compreendendo pelo menos um agente farmacêutico ativo, etanol, um propelente selecionado do grupo consistindo em 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano e uma combinação dos mesmos; em que o referido pelo menos um agente farmacêutico ativo tem uma fração de partículas finas que permanece substancialmente a mesma durante um período de tempo de pelo menos cerca de 3 meses a partir da data de fabricação quando armazenado em condições ambientes; em que o referido pelo menos um agente farmacêutico ativo compreende furoato de mometasona.

32. Produto de acordo com a reivindicação 31, em que o referido pelo menos um agente farmacêutico ativo ainda compreende fumarato de formoterol.

33. Produto de acordo com a reivindicação 31, em que as referidas condições ambientes compreendem uma temperatura entre cerca de 20°C e 25°C.

34. Produto de acordo com a reivindicação 31, em que a fração de partículas finas não muda mais do que 20%.

35. Produto de acordo com a reivindicação 31, em que a fração de partículas finas não muda mais do que 15%.

36. Produto de acordo com a reivindicação 31, em que a fração de partículas finas não muda mais do que 10%.

37. Produto de acordo com a reivindicação 31, em que a fração de partículas finas não muda mais do que 5%.

38. Produto de acordo com a reivindicação 31, em que pelo menos um agente farmacêutico ativo é selecionado do grupo consistindo em um anticolinérgico, um corticosteroide, um beta-agonista de longa ação, ini-

bidor de fosfodiesterase IV e combinações de dois ou mais dos mesmos.

39. Produto de acordo com a reivindicação 31, ainda compreendendo excipientes selecionados do grupo consistindo em cossolventes, tensoativos, veículos e combinações de dois ou mais dos mesmos.

5 40. Produto de acordo com a reivindicação 31, ainda compreendendo excipientes selecionados do grupo consistindo em lactose, lecitina, ácido oleico e combinações de dois ou mais dos mesmos.

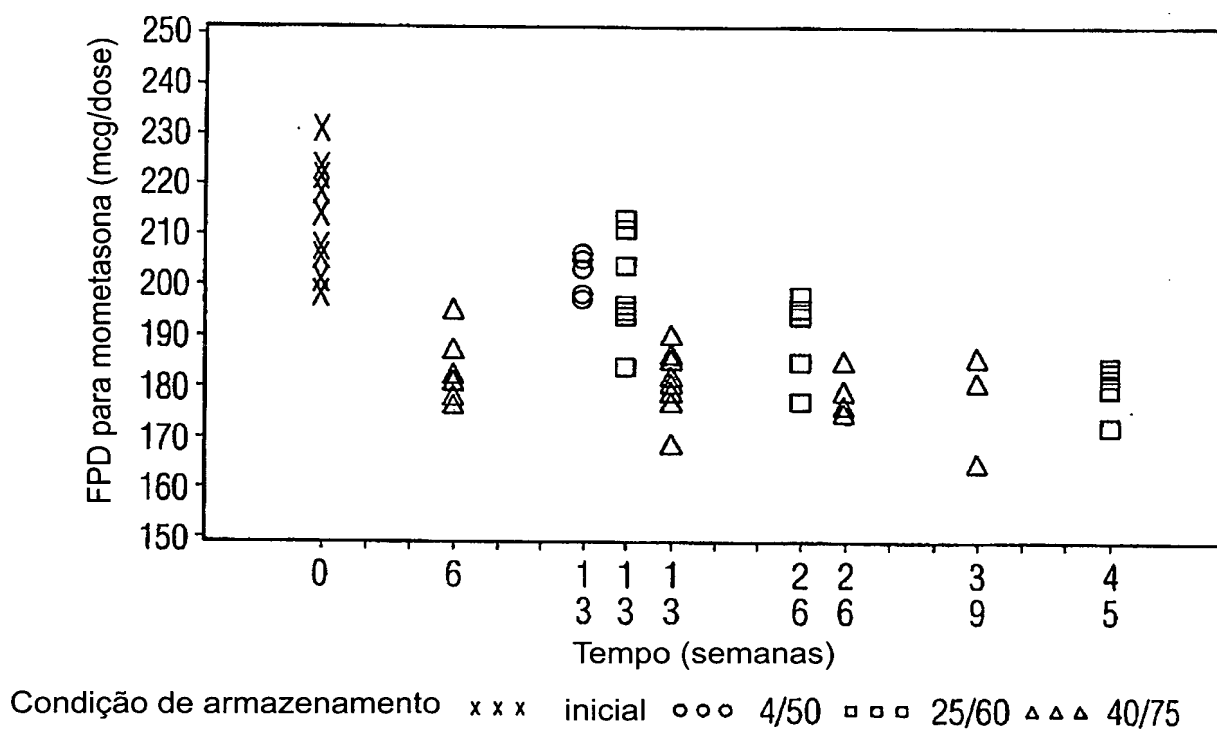


FIG. 1

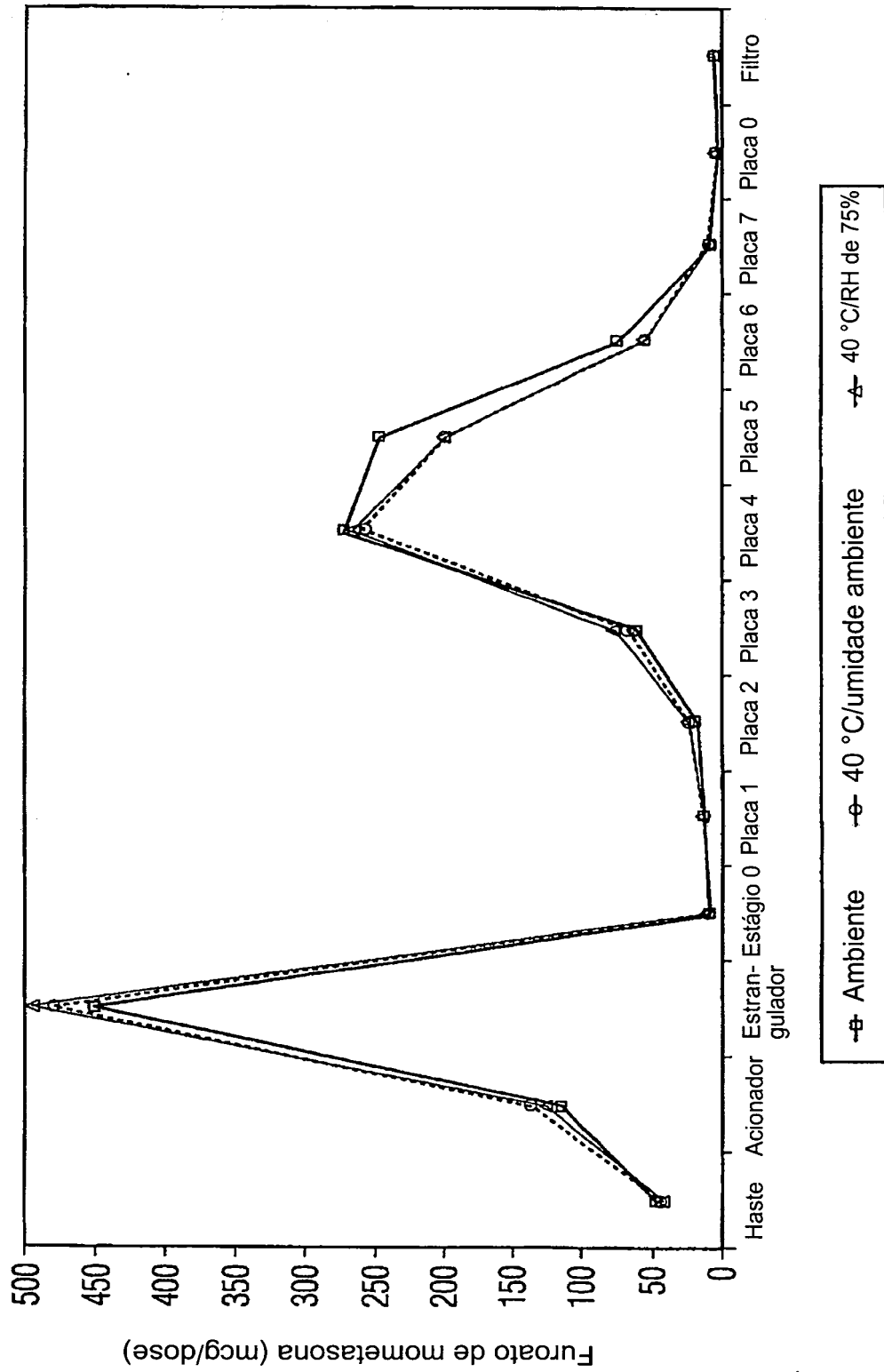


FIG. 2

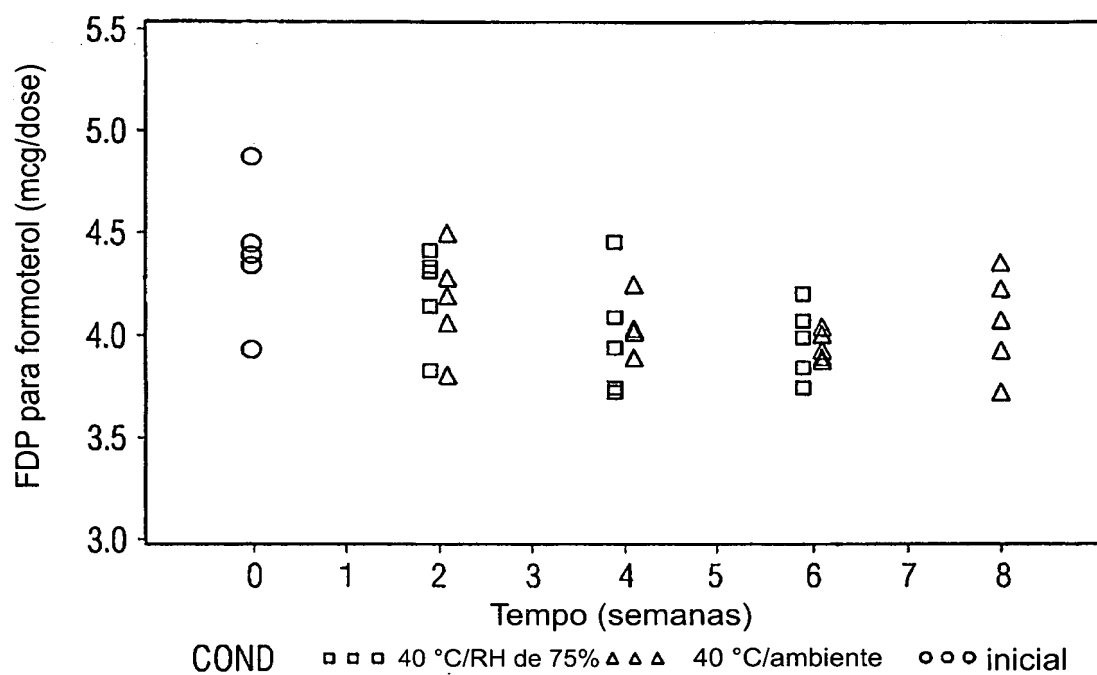


FIG. 3

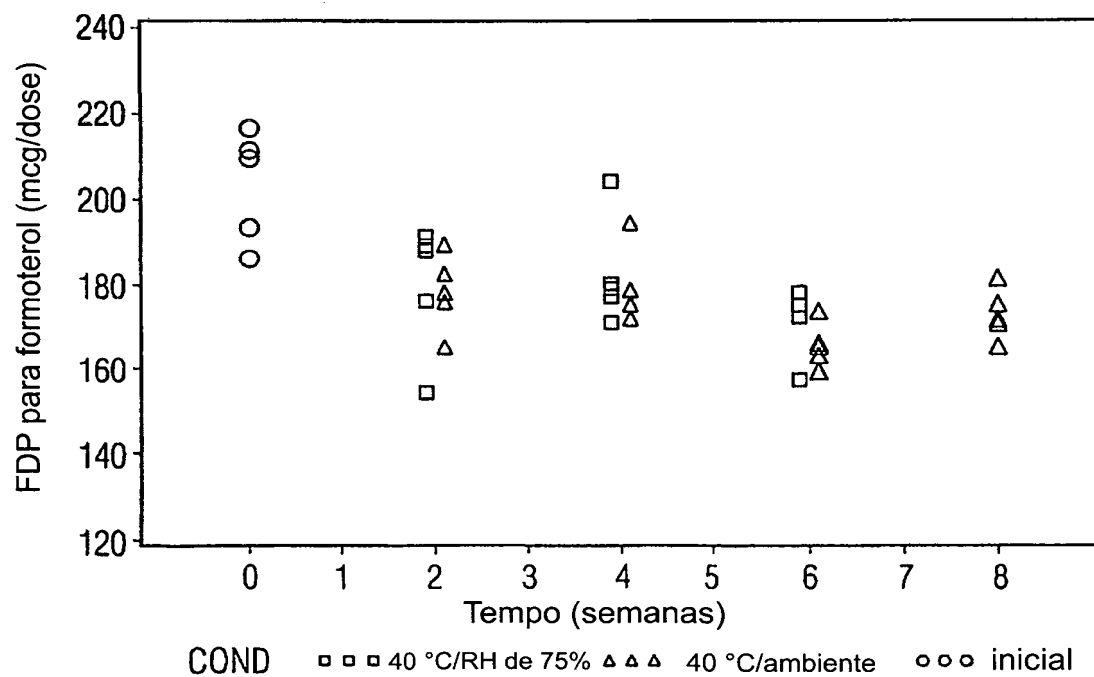


FIG. 4

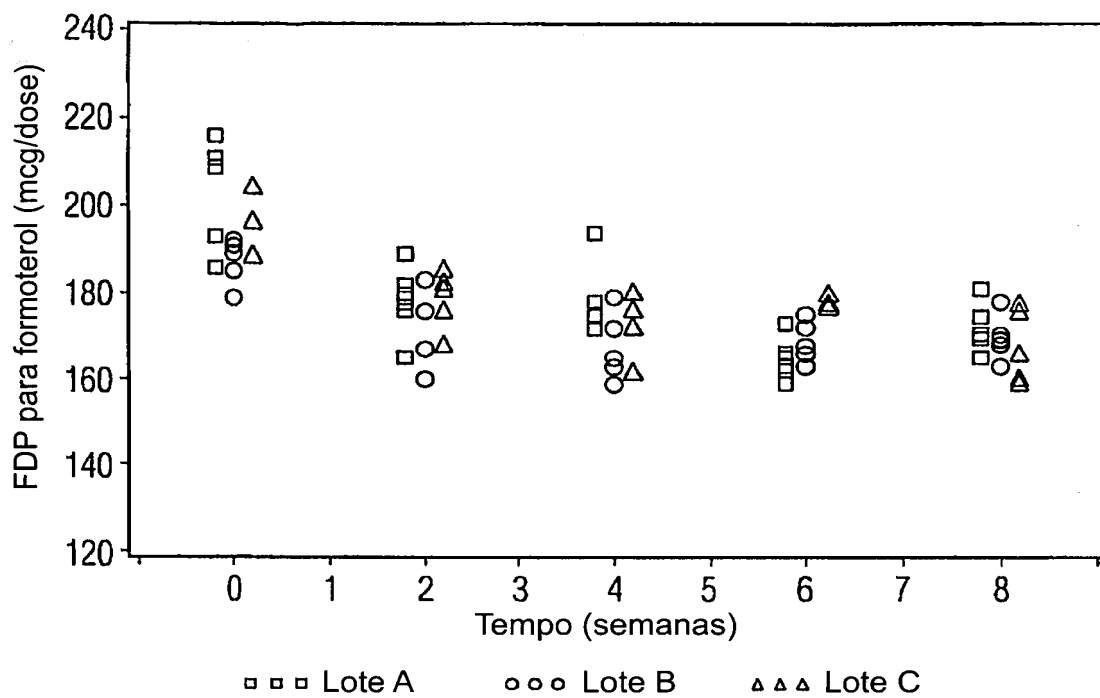


FIG. 5

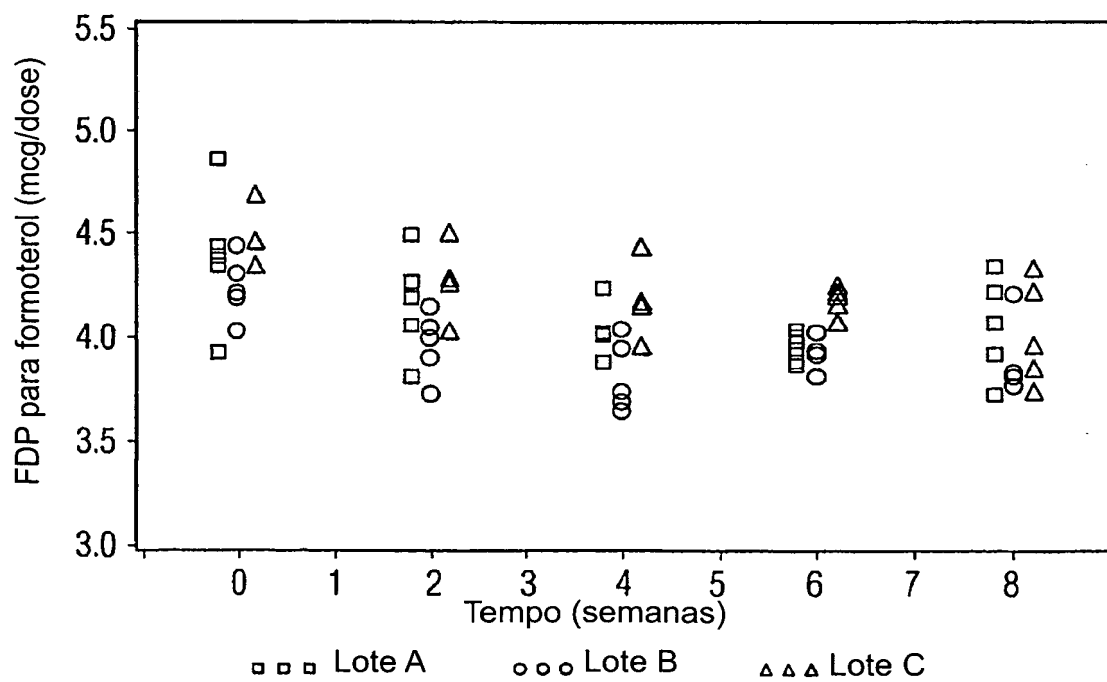


FIG. 6

RESUMO

Patente de Invenção: **"AEROSSÓIS DE FÁRMACO FARMACÊUTICOS ESTÁVEIS"**.

A presente invenção refere-se a vários aspectos da presente
5 invenção proporcionam métodos de fabricação de um produto de fármaco
farmacêutico, o qual inclui armazenamento de um recipiente em uma tempe-
ratura maior do que as condições ambientes durante pelo menos cerca de
sete dias e condução de testagem de liberação sobre o recipiente após ar-
mazenamento. Produtos fabricados através desse método têm uma distribu-
10 ição de tamanho de partículas finais (FSD) e fração de partículas finas (FPF)
mais consistentes em condições ambientes e em condições de estabilidade
acelerada durante a vida do produto de fármaco. Vantajosamente, tais pro-
dutos podem passar mais confiável e regulamente em requisitos de testa-
gem, conforme requerido para um produto de fármaco aprovado por autori-
15 dades regulatórias, tal como a United States Food and Drug Administration
(USFDA).