



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 325 316**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02753549 .1**

96 Fecha de presentación : **27.08.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1420759**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.05.2004**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas para el tratamiento del asma.**

30 Prioridad: **28.08.2001 US 315386 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.09.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.09.2009**

73 Titular/es: **Schering Corporation  
Patent Department - K-6-1 1990  
2000 Galloping Hill Road  
Kenilworth, New Jersey 07033-0530, US**

72 Inventor/es: **Sequeira, Joel, A.;  
Sharpe, Stefan, A. y  
Hart, John, L.**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 325 316 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).

# ES 2 325 316 T3

## DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas para el tratamiento del asma.

5 La presente invención se refiere a formulaciones en suspensión de aerosol que no contienen clorofluorocarbonos (CFCs). Más específicamente, la presente invención se refiere a formulaciones que no contienen sustancialmente CFCs y a formulaciones que tienen particular utilidad en aplicaciones médicas, especialmente inhaladores presurizados con dosificador (MDIs).

10 Se ha demostrado que los inhaladores con dosificador son sistemas para administración nasal y oral efectivos cuyo uso está muy extendido para suministrar compuestos broncodilatadores y esteroides a personas asmáticas, así como para suministrar otros compuestos como pentamidina y fármacos anti-inflamatorios no broncodilatadores. El rápido inicio de la actividad de los compuestos administrados de esta manera y la ausencia de efectos secundarios significativos ha supuesto que se haya formulado un gran número de compuestos para su administración a través de esta ruta.  
15 Típicamente, se administra este fármaco al paciente a través de un sistema de propelente que comprende generalmente uno o más propelentes que tienen una presión de vapor apropiada y que son adecuados para administración oral o nasal. Los sistemas propelentes que se prefieren sobre todo comprenden típicamente propelente CFC 11, propelente CFC 12, propelente CFC 114 o mezclas de ellos. A menudo la presión de vapor de los sistemas propelentes se ajusta mezclando un excipiente líquido menos volátil con el propelente.

20 No obstante, los propelentes CFC 11, CFC 12 y CFC 114 pertenecen a una clase de compuestos conocidos como clorofluorocarbonos, que han sido relacionados con la destrucción de la capa de ozono de la atmósfera. Se ha postulado que el ozono bloquea determinados rayos UV nocivos y, en consecuencia, la disminución del contenido en ozono de la atmósfera tiene como resultado un aumento de la incidencia de cáncer de piel. En la década de 1970, de adoptaron ciertas medidas para reducir las emisiones de CFC de los aerosoles. Se utilizan otros propelentes, como hidrocarburos, o se aplica el producto de una manera diferente. Dado que el uso de CFC en las aplicaciones de medicina es relativamente bajo, es decir, inferior al 1% del total de emisiones de CFC, y también debido a los efectos beneficiosos que están asociados con los inhaladores con dosificador, no se adoptó ninguna medida en ese momento para restringir el uso de propelentes de CFC en inhaladores con dosificador.

30 No obstante, las medidas continuadas y más sofisticadas adoptadas para proteger la capa de ozono han demostrado que las restricciones anteriores en cuanto al uso de CFC no han sido suficientes y que sería necesario dar más pasos importantes para reducir drásticamente las emisiones de CFC. Se han dado recomendaciones para interrumpir virtualmente la producción de CFC. Como resultado de ello, puede que no sea posible continuar utilizando propelentes de CFC a medio y largo plazo. Aunque se ha realizado cierto esfuerzo encaminado a utilizar inhaladores con dosificador no presurizado, muchos de estos dispositivos no están del todo logrados. Algunos de los puntos de atención sobre su rendimiento son: un suministro de dosis uniformes, complejidad mecánica, administración de las dosis requeridas por  
35 unidad de un contenedor de aerosol, cumplimiento de las rígidas normas reguladoras y la dificultad que encuentran los usuarios para su uso ya que son voluminosos y/o aparatosos a la hora de utilizarlos el paciente, sobre todo cuando el paciente tiene una necesidad aguda de medicación.

Según esto, es necesario contar con formulaciones de aerosol presurizadas sin CFC, como por ejemplo inhaladores con dosificador, que están sustancialmente libres de CFC. Los sistemas de propelente sin CFC deben satisfacer una serie de criterios para inhaladores con dosificador presurizados. Deben ser no tóxicos, estables y no reactivos  
45 con el medicamento y los demás componentes principales de la válvula/actuador. Se ha observado que  $\text{CF}_3\text{CHF}_2\text{F}_3$ , conocido como HFA 227, HFC 227 o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano es un propelente adecuado. En adelante, en el presente documento, se denominará a este propelente HFA 227. No obstante, algunas propiedades físicas, es decir la polaridad y la solubilidad de HFA 227, difieren de las de los propelentes de CFC comúnmente utilizados. Los agentes tensioactivos que se utilizan normalmente pueden ser insolubles en HFA 227. Asimismo, cuando es necesario administrar el medicamento como una solución, es posible que el medicamento no sea fácilmente soluble en el propelente. La diferencia de polaridad entre HFA 227 y los propelentes de CFC utilizados anteriormente puede suponer un diferente suministro del medicamento cuando HFA 227 reemplaza a un propelente de CFC. El medicamento puede espesarse en una crema, sedimentarse o aglomerarse en un propelente sin CFC aunque esto no se produjera en un propelente de CFC. Otro propelente sin clorofluorocarbono es hidrofluorocarbono 134a, también conocido  
55 como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o HFA 134a. En adelante, en el presente documento, se denominará a este propelente HFA 134a.

Las formulaciones de la técnica anterior que contienen mometasona en combinación con HFA 227 en un inhalador con dosificador utilizan etanol para suspender la mometasona en un estado cristalino en combinación con el propelente.  
60 Estas formulaciones tienen una mejor estabilidad a lo largo del tiempo.

WO 01/787444 A1, que es una solicitud anterior de acuerdo con el Art. 54(3) EPC, se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación de formoterol y mometasona y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, así como al uso de dichas formulaciones en medicina, en particular, en la profilaxis y tratamiento  
65 de enfermedades respiratorias.

WO 00/51591 se refiere a un medicamento que contiene, por separado o en combinación, (A) formoterol o una sal del mismo o un solvato de formoterol o un solvato de la sal farmacéuticamente aceptables y (B) furoato de mometa-

## ES 2 325 316 T3

sona, para la administración simultánea, secuencial o por separado, en el tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias inflamatoria u obstructiva.

5 WO 00/53187 se refiere a combinaciones de medicamentos útiles para el tratamiento de asma severa y moderada suave, así como otros trastornos respiratorios, como rinitis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). En particular, se describe una combinación de formoterol, mometasona y, opcionalmente, aditivos, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

10 WO 98/08519 se refiere a formulaciones de aerosol en suspensión que presentan tamaños de partícula estables, que contienen furoato de mometasona, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 por ciento en peso de etanol y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano como propelente. Se puede incluir también un agente tensioactivo como ácido oleico. Estas formulaciones son adecuadas para su uso en inhaladores con dosificador.

15 WO 97/47286 se refiere a una formulación en suspensión farmacéutica adecuada para administración por aerosol que tiene de 0,0025 a 0,1% p/p de formoterol micronizado, o una sal de adición de ácido del mismo, de 0,1 a 5,0% p/p de etanol, HFA 134a, HFA 227 o una mezcla de HFA 227 y HFA 134a, y opcionalmente un agente tensioactivo distinto a monoglicerido monoacetilado o diacetilado.

20 WO 00/44352 se refiere a métodos para preparar partículas para aglomeración, teniendo dichas partículas un tamaño de partícula, una distribución del tamaño y un contenido amorfo convertible deseable especificados.

25 Es posible que las combinaciones específicas que se han señalado no proporcionen la solubilidad, estabilidad, baja toxicidad, dosis exacta, tamaño de partícula correcto (si es una suspensión) y/o compatibilidad con el ensamblaje de válvula de los inhaladores con dosificador comúnmente utilizado, que sean deseables. Por consiguiente, existe la necesidad de contar con formulaciones sin CFC para el tratamiento de asma, y procesos para su producción, que no presenten los inconvenientes que se han señalado.

### 30 Compendio de la invención

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un proceso para producir formulaciones no tóxicas que están sustancialmente libres de CFC, que presentan una mejor estabilidad y compatibilidad con el medicamento y que se fabrican de una manera relativamente sencilla.

35 La presente invención se refiere a un inhalador con dosificador que contiene una formulación en suspensión de aerosol para inhalación, comprendiendo dicha formulación en suspensión de aerosol para inhalación una cantidad efectiva de furoato de mometasona; una cantidad efectiva de fumarato de formoterol; un agente tensioactivo en polvo seco y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano; siendo la relación de furoato de mometasona a fumarato de formoterol la comprendida entre aproximadamente 400  $\mu\text{g}$  de furoato de mometasona y aproximadamente 12  $\mu\text{g}$  de fumarato de formoterol y de aproximadamente 50  $\mu\text{g}$  de furoato de mometasona a aproximadamente 6  $\mu\text{g}$  de fumarato de formoterol, de manera que el fumarato de formoterol flocula con el furoato de mometasona y estando la formulación sustancialmente libre de un soporte.

45 La presente invención se refiere también a un proceso para producir una formulación en suspensión de aerosol para inhalación, comprendiendo dicha formulación en suspensión de aerosol para inhalación una cantidad efectiva de furoato de mometasona; una cantidad efectiva de fumarato de formoterol y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano; siendo la relación de furoato de mometasona a fumarato de formoterol la comprendida entre aproximadamente 400  $\mu\text{g}$  de furoato de mometasona a aproximadamente 12  $\mu\text{g}$  de fumarato de formoterol y de aproximadamente 50  $\mu\text{g}$  de furoato de mometasona a aproximadamente 6  $\mu\text{g}$  de fumarato de formoterol, de manera que el fumarato de formoterol flocula con el furoato de mometasona en dicha formulación en suspensión de aerosol, y estando la formulación sustancialmente libre de agente de volumen, que comprende las etapas de: combinar la mezcla en polvo seco de furoato de mometasona y fumarato de formoterol micronizada con un agente tensioactivo en polvo para formar una mezcla uniforme; cargar dicha mezcla en una cánula de inhalador con dosificador; corrugar dicha cánula con una válvula de dosificación; cargar dicha cánula con un propelente que no es clorofluorocarbono. La invención se refiere también a los productos obtenidos a través del proceso expuesto.

55 La presente invención se refiere también a un inhalador con dosificador que contiene una formulación en suspensión de aerosol para inhalación, comprendiendo dicha formulación en suspensión de aerosol para inhalación una cantidad efectiva de furoato de mometasona; una cantidad efectiva de fumarato de formoterol; un agente tensioactivo en polvo seco; y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano; siendo la relación de furoato de mometasona a fumarato de formoterol la comprendida entre aproximadamente 400  $\mu\text{g}$  de furoato de mometasona a aproximadamente 12  $\mu\text{g}$  de fumarato de formoterol y de aproximadamente 50  $\mu\text{g}$  de furoato de mometasona a aproximadamente 6  $\mu\text{g}$  de fumarato de formoterol, de manera que el fumarato de formoterol flocula con el furoato de mometasona, estando libre la formulación de excipientes adicionales, y emitiendo el inhalador con dosificador una dosis que tiene un contenido de fármaco uniforme al accionar el inhalador con dosificador.

65 La presente invención también se refiere a un inhalador con dosificador que contiene una formulación en suspensión de aerosol para inhalación, comprendiendo dicha formulación en suspensión de aerosol para inhalación una

## ES 2 325 316 T3

cantidad efectiva de furoato de mometasona; una cantidad efectiva de fumarato de formoterol; y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano; siendo la relación del furoato de mometasona al fumarato de formoterol la comprendida entre aproximadamente 400  $\mu\text{g}$  de furoato de mometasona a aproximadamente 12  $\mu\text{g}$  de fumarato de formoterol y de aproximadamente 50  $\mu\text{g}$  de furoato de mometasona a aproximadamente 6  $\mu\text{g}$  de fumarato de formoterol, de manera que el fumarato de formoterol flocula con el furoato de mometasona, y conteniendo la formulación menos de 0,1% de un producto de degradación de epóxido de furoato de mometasona.

La presente invención se refiere también a un inhalador con dosificador que contiene una formulación en suspensión de aerosol para inhalación, comprendiendo dicha formulación en suspensión de aerosol para inhalación una cantidad efectiva de furoato de mometasona, una cantidad efectiva de fumarato de formoterol; y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano; siendo la relación del furoato de mometasona al fumarato de formoterol la comprendida entre de aproximadamente 400  $\mu\text{g}$  de furoato de mometasona a aproximadamente 12  $\mu\text{g}$  de fumarato de formoterol y de aproximadamente 50  $\mu\text{g}$  de furoato de mometasona a aproximadamente 6  $\mu\text{g}$  de fumarato de formoterol, de manera que el fumarato de formoterol flocula con el furoato de mometasona, siendo el porcentaje de partículas finas dispensadas al accionar el inhalador con dosificador de aproximadamente 55% a aproximadamente 85% y teniendo dichas partículas finas un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 4,7  $\mu\text{m}$ .

### Breve descripción de los gráficos

La figura 1 es el perfil un impactor en cascada Andersen del furoato de mometasona Andersen Cascade Impactor de la media de tres unidades del inhalador de actuación combinada de fumarato de formoterol/furoato de mometasona 6/50  $\mu\text{g}$  con HFA 227 y sin agente de volumen.

La figura 2 es el perfil del impactor en Cascada Andersen del fumarato de formoterol de la media de tres unidades de inhalador de actuación combinada de fumarato de formoterol/furoato de mometasona 6/50  $\mu\text{g}$  con HFA 227 y sin agente de volumen.

### Descripción detallada de la invención

Furoato de mometasona, el componente activo de la crema, pomada y loción ELOCON<sup>®</sup>, es un corticoesteroide anti-inflamatorio que recibe el nombre químico de 9,12-dicloro-11(beta), 11-dihidroxi-16(alfa)-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona 17(2-furoato). Es prácticamente insoluble en agua, ligeramente soluble en metanol, etanol e isopropanol; soluble en acetona y cloroformo; y libremente soluble en tetrahidrofurano. Su coeficiente de reparto entre octanol y agua es superior a 5000. Mometasona puede existir en diversas formas enantioméricas, cristalinas e hidratadas, v.g., como monohidrato. Este producto está disponible en Schering-Plough corporation, Kenilworth, Nueva Jersey.

Fumarato de formoterol es un broncodilatador beta<sub>2</sub>-adrenérgico selectivo. Su nombre químico es dihidrato de fumarato de ( $\pm$ )-2-hidroxi-5-[(1RS)-1-hidroxi-2-[[1(1RS)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]-amino]etil]formanilida. El fumarato de formoterol es un polvo cristalino entre blanco y amarillento, que según se ha descrito es libremente soluble en ácido acético glacial, soluble en metanol, apenas soluble en etanol e isopropanol, ligeramente soluble en agua y prácticamente insoluble en acetona, acetato de etilo y éter dietílico. El fumarato de formoterol puede existir en diversas formas enantiómeras, cristalinas e hidratadas, como por ejemplo monohidrato. Este producto está disponible en el comercio de Novartis Corporation, East Hanover, Nueva Jersey.

La invención reviste una particular utilidad cuando el medicamento es fumarato de formoterol y furoato de mometasona o las sales, enantiómeros o clatratos finales de ellos.

El furoato de mometasona y el fumarato de formoterol pueden tener una relación en peso de aproximadamente 1 a 1 de furoato de mometasona a fumarato de formoterol, o de aproximadamente 50 a 1 de furoato de mometasona a fumarato de formoterol, o de aproximadamente 20 a 1 de furoato de mometasona a fumarato de formoterol, o de aproximadamente 12 a 1 de furoato de mometasona a fumarato de formoterol, o de aproximadamente 16 a 1 de furoato de mometasona a fumarato de formoterol, o de aproximadamente 10 a 1 de furoato de mometasona a fumarato de formoterol o de aproximadamente 8 a 1 de furoato de mometasona a fumarato de formoterol.

Estas relaciones equivalen de forma aproximada al intervalo de dosis de 6  $\mu\text{g}$  de fumarato de formoterol a 50  $\mu\text{g}$  de furoato de mometasona por dosis, o aproximadamente 6  $\mu\text{g}$  a 100  $\mu\text{g}$  de fumarato de formoterol a furoato de mometasona por dosis, o aproximadamente 8  $\mu\text{g}$  a 100  $\mu\text{g}$  de fumarato de formoterol a furoato de mometasona por dosis, o aproximadamente 6  $\mu\text{g}$  a 200  $\mu\text{g}$  de fumarato de formoterol a furoato de mometasona por dosis, o aproximadamente 8  $\mu\text{g}$  a 200  $\mu\text{g}$  de fumarato de formoterol a furoato de mometasona por dosis, o de aproximadamente 12  $\mu\text{g}$  a 200  $\mu\text{g}$  de fumarato de formoterol a furoato de mometasona, o aproximadamente 12  $\mu\text{g}$  a 400  $\mu\text{g}$  de fumarato de formoterol a furoato de mometasona por dosis.

Las formulaciones de aerosol farmacéuticas a base de propelente dentro de la especialidad utilizan típicamente una mezcla de clorofluorocarbonos líquidos como propelente, si bien otros muchos utilizan un solo propelente. Tal como se sabe dentro de la especialidad, el propelente sirve como vehículo tanto de los ingredientes activos como de los excipientes. Fluorotriclorometano, diclorodifluorometano y diclorotetrafluoroetano son los propelentes más comúnmente

## ES 2 325 316 T3

utilizados en las formulaciones de aerosol para administración por inhalación. No obstante, se ha observado que dichos clorofluorocarbonos (CFC) tienen relación con la destrucción de la capa de ozono y su producción se está quedando desfasada. Se ha señalado que HFA 134a y HFA 227 son menos dañinos para la capa de ozono que muchos otros clorofluorocarbonos, propelentes y, ya sea de manera individual o combinados, se los considera para su uso dentro del marco de la presente invención. No obstante, se pueden utilizar los clorofluorocarbonos convencionales, o las mezclas de ellos como propelentes para las formulaciones de la presente invención.

Tal como conocen las personas especializadas en este campo, un vehículo y/o agente de volumen consiste en una sustancia inerte en la que se dispersan el (los) ingrediente(s) de fármaco activo(s) y el (los) excipientes, cuando están presentes. Cuando las formulaciones de la presente invención utilizan HFA 227 como propelente, se ha observado de manera sorprendente que no es necesario el vehículo. Por consiguiente, se describe un inhalador con dosificador que contiene una formulación en suspensión de aerosol para inhalación, comprendiendo dicha formulación en suspensión de aerosol para inhalación una cantidad efectiva de furoato de mometasona; una cantidad efectiva de fumarato de formoterol; agente tensioactivo en polvo seco y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano; siendo la relación del furoato de mometasona al fumarato de formoterol la comprendida entre de aproximadamente 400  $\mu\text{g}$  de furoato de mometasona a aproximadamente 12  $\mu\text{g}$  de fumarato de formoterol y de aproximadamente 50  $\mu\text{g}$  de furoato de mometasona a aproximadamente 6  $\mu\text{g}$  de fumarato de formoterol, de manera que el fumarato de formoterol flocula con el furoato de mometasona, y estando sustancialmente libre de vehículo la formulación.

El proceso para obtener las formulaciones de la presente invención emplea HFA 227 en combinación con furoato de mometasona y fumarato de formoterol y un agente tensioactivo en polvo seco. Opcionalmente, puede utilizarse un excipiente líquido y, opcionalmente, otro agente tensioactivo. El excipiente facilita la compatibilidad del medicamento con el propelente y también reduce la presión de descarga hasta un intervalo aceptable, es decir, aproximadamente 2,76-5,52 x 10<sup>5</sup> Newton/m<sup>2</sup> absoluto (40 a 80 psi), preferiblemente 3,45-4,83 x 10<sup>5</sup> Newton/m<sup>2</sup> absoluto (50 a 70 psi). El excipiente elegido ha de ser no reactivo con los medicamentos, relativamente no tóxico y deberá tener una presión de vapor por debajo de aproximadamente 3,45 x 10<sup>5</sup> Newton/m<sup>2</sup> absoluto (50 Psi).

Tal como se utiliza en adelante, el término "ácidos grasos de cadena media" se refiere a cadenas de grupos alquilo que terminan en un grupo -COOH y que tienen de 6 a 12 átomos de carbono, preferiblemente, de 8 a 10 átomos de carbono. El término "ácidos grasos de cadena corta" se refiere a cadenas de grupos alquilo que terminan en un grupo -COOH y que tienen de 4 a 8 átomos de carbono. El término "alcohol" incluye alcoholes de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, como metanol, etanol e isopropanol.

Entre los excipientes preferibles se incluyen diésteres de propilen glicol de ácidos grasos de cadena media disponibles con la marca comercial Miglyol 840 (de Huls America, Inc. Piscataway, N.J.); ésteres de triglicérido de ácidos grasos de cadena media disponibles con la marca comercial Miglyol 812 (de Huls); perfluorodimetilciclobutano disponible bajo la marca comercial Vertrel 245 (de E.I. DuPont de Nemours and Co., Inc. Wilmington, Del.); perfluorociclobutano disponible con la marca comercial octafluorociclobutano (de PCR Gainesville, Fla); polietilén glicol disponible con la marca comercial EG 400 (de BASF Parsippany, N.J.); mentol (de Pluess-Stauffer International Stanford, Conn.); monolaurato de propilén glicol disponible con la marca comercial lauroglicol (de Gattefosse Elmsford, N.Y.); éter monoetílico de dietilén glicol disponible con la marca comercial Transcutol (de Gattefosse); glicérido poliglicolizado de ácidos grasos de cadena media disponible con la marca comercial Labrafac Hydro WL 1219 (de Gattefosse); alcoholes, como etanol, metanol e isopropanol; aceite de eucalipto disponible (de Pluses-Stauffer International) y mezclas de ellos.

Frecuentemente se incluye un agente tensioactivo en las formulaciones de aerosol con el fin de ayudar a mantener una suspensión estable del fármaco y lubricar la válvula de dosificación. La formulación de la presente invención no requiere un agente tensioactivo para mantener una fácil capacidad de dispersión (como por ejemplo, a través de una agitación moderada inmediatamente antes del uso), ya que los fármacos forman floculaciones sueltas en el propelente y no presentan la tendencia a sedimentarse o compactarse. En el caso de HFA 227, con un almacenamiento sin perturbación, las partículas de fármaco permanecen suspendidas en su estado floculado. Así pues, se puede añadir opcionalmente un agente tensioactivo para reducir la tensión superficial e interfacial entre los medicamentos y el propelente. El agente tensioactivo puede ser cualquier compuesto no tóxico adecuado que no sea reactivo con el medicamento y que reduzca sustancialmente la tensión superficial entre el medicamento, el excipiente y el propelente y/o actúe como lubricante de la válvula. Entre los agentes tensioactivos preferibles se incluyen ácido oleico disponible con la marca comercial ácido oleico NF6321 (de Henkel Corp. Emery Group, Cincinnati, Ohio), cloruro de cetil piridinio (de Arrow Chemical Inc., Westwood, N.J.); lecitina de soja disponible con la marca comercial Epikuron 200 (de Lucas Meyer Decatur, Il.); monolaurato de polioxietilén (20) sorbitano disponible en el comercio con la marca comercial Tween 20 (de ICI Specialty Chemicals Wilmington, De.); monoestearato de polioxietilén (20) sorbitano disponible con la marca comercial Tween 60 (de ICI); monooleato de polioxietilén (20) sorbitano disponible con la marca comercial Tween 80 (de ICI); éter estearílico de polioxietileno (10) disponible con la marca comercial Brij 76 (de ICI); éter oleílico de polioxietileno (2) disponible en el comercio con la marca comercial Brij 92 (de ICI); copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno-etilendiamina disponible con la marca comercial Tetronic 150 R1 (de BASF); copolímeros de bloque de polioxipropileno-polioxietileno disponibles con las marcas comerciales Pluronic L-92, Pluronic L-121 y Pluronic F68 (de BASF); etoxilato de aceite de ricino disponible con la marca comercial Akasurf CO-40 (de Rhone-Poulenc Mississauga Ontario, Canadá); y mezclas de ellos.

## ES 2 325 316 T3

Como es el caso con otros fármacos que tiene una escasa solubilidad en etanol, el furoato de mometasona tiene la tendencia a presentar un crecimiento de cristal en formulaciones con contenido en etanol. Los parámetros de formulación que no promueven el crecimiento del tamaño de partícula de fármaco son conocidos. Dichos parámetros proporcionan la ventaja de reducir al mínimo las concentraciones de etanol requeridas, para reducir el potencial de sensaciones desagradables al gusto y hacer que las composiciones sean más adecuadas para su consumo por niños y otras personas con poca tolerancia al alcohol.

Es preferible determinado nivel mínimo de etanol para proporcionar un suministro consistente y predecible del fármaco desde el dispensador con dosificador. Dicho nivel mínimo es aproximadamente 1 por ciento en peso de la formulación total, lo que tiene como resultado una administración del fármaco marginalmente aceptable. Una cantidad mayor de etanol mejora por lo general las características de suministro del fármaco. No obstante, para evitar el crecimiento de cristales de fármaco en la formulación, es preferible limitar la concentración de etanol. Los datos experimentales indican que la relación del peso de furoato de mometasona al peso de etanol es importante para prevenir los aumentos del tamaño de partícula.

Los ingredientes activos pueden colocarse en los contenedores que alojan la formulación del siguiente modo: se puede rellenar el contenedor que aloja la medicación con la medicina, etanol y un agente tensioactivo en varias etapas o en una sola etapa, preferiblemente en una sola etapa. De manera similar, se pueden añadir el propelente o mezcla de propelentes al contenedor también en varias etapas o en una sola etapa. Las suspensiones de las formulaciones de la presente invención contienen floculaciones de los ingredientes. Una floculación consiste en una agregación de partículas que forman un tipo de estructura de tipo retícula que resiste a la sedimentación completa. La estructura suelta de la retícula da cabida a que los agregados se rompan fácilmente y que se distribuyan enseguida con una pequeña agitación. Más específicamente, cuando se suspende mometasona en un propelente, con el tiempo las partículas de mometasona tenderán a flocular en el centro de la suspensión. Estas partículas se dispersan fácilmente al agitar o remover la cánula del inhalador con dosificador. Sorprendentemente, la adición de formoterol a la suspensión no alteró este fenómeno. HFA 227, el fumarato de formoterol y furoato de mometasona forman floculaciones en la suspensión, de manera que mometasona y formoterol se agregan entre sí.

Las formulaciones de la invención se obtienen con arreglo a los procedimientos habituales en la especialidad para otras composiciones de aerosol. Típicamente, se mezclan todos los componentes excepto el propelente y se introducen en contenedores de aerosol. Los contenedores pueden enfriarse después a temperaturas que están por debajo del punto de ebullición del propelente y se puede añadir la cantidad necesaria del propelente enfriado antes de enroscar la válvula de dosificación en el contenedor. Alternativamente, se puede ajustar en los contenedores una válvula de dosificación antes de cargar el propelente y se puede introducir la cantidad de propelente necesaria a través de la válvula.

Las formulaciones de la presente invención se pueden cargar en los contenedores de aerosol empleando un equipo de rellenado convencional. Dado que es posible que HFA 227 no sea compatible con todos los compuestos elastómeros que se utilizan actualmente en los ensamblajes de válvula de aerosol hoy en día, puede que sea necesario sustituirlo por otros materiales, como caucho artificial blanco, o utilizar excipientes y, opcionalmente, agentes tensioactivos que mitiguen los efectos negativos de HFA 227 en los componentes de la válvula. Se pueden preparar las suspensiones de la presente invención o bien por recarga a presión o bien a través de rellenado en frío conocidos en la especialidad.

Dependiendo de la aplicación en particular, se puede cargar el contenedor con una cantidad determinada previamente de la formulación para una dosificación única o múltiple. Típicamente, el contenedor se dimensiona para un dosificado múltiple y por lo tanto, conviene que la formulación administrada sea sustancialmente uniforme para cada dosis. Por ejemplo, cuando la formulación tiene como fin la broncodilatación, típicamente se carga el contenedor con una cantidad suficiente de la formulación para 200 accionamientos.

Se pueden tamizar las suspensiones adecuadas en parte observando las distintas propiedades físicas de la formulación, es decir, la velocidad de aglomeración de las partículas, el tamaño de los aglomerados y la velocidad de formación de crema/sedimentación de las partículas, y comparándolos con un patrón aceptable. Según esto, es posible tamizar/evaluar las soluciones adecuadas midiendo la solubilidad del medicamento dentro de todo el intervalo de temperatura de almacenamiento recomendado.

Para los inhaladores con dosificador, pueden ser preferibles en particular las suspensiones, en relación con consideraciones de eficacia y estabilidad. Las personas especializadas en este campo pueden optar por añadir uno o más conservantes, tampones, antioxidantes, edulcorantes y/o aromatizantes u otros agentes para enmascarar el sabor dependiendo de las características de la formulación.

Los volúmenes de suministro de la válvula de dosificación disponibles oscilan entre aproximadamente 25 y 100 microlitros por accionamiento, si bien las cantidades de la sustancia fármaco requeridas en una dosis para el tratamiento de un estado patológico en particular oscilan generalmente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 500 microgramos por accionamiento de la válvula. Estos dos factores combinados tienen limitaciones que dictan los puntos que se han señalado en cuanto a los parámetros de etanol para una formulación dada. La determinación de dichas cantidades se guiará por el criterio de la destreza de los especialistas en la técnica.

En las formulaciones de la presente invención que son adecuadas para el tratamiento de trastornos en el sistema respiratorio inferior, como asma, está presente al menos una porción sustancial del fármaco en forma de partículas

## ES 2 325 316 T3

suspendidas que tienen tamaños respirables, v.g., de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 micrómetros en la dimensión más grande. En formulaciones que son adecuadas para el tratamiento de trastornos del sistema respiratorio superior, como rinitis, pueden ser permisibles partículas de fármaco algo mayores, si bien siguen siendo preferible el intervalo de tamaño mencionado. Cuando el compuesto activo forma una suspensión, el tamaño de partícula deberá ser relativamente uniforme, teniendo sustancialmente todas las partículas un tamaño preferible de partícula comprendido entre aproximadamente 0,1 y 25 micrómetros, preferiblemente entre 0,5 y 10 micrómetros, más preferiblemente entre 1 y 5 micrómetros. La cavidad orofaríngea puede sostener partículas con un tamaño superior a 25 micrómetros, pero es preferible no utilizar partículas con un tamaño inferior a aproximadamente 0,5 micrómetros, ya que se aumentan las probabilidades de que sean exhaladas y que, por tanto, no alcancen los pulmones del paciente.

La presente invención comprende nuevas formulaciones que comprenden un sistema de dispersión y una mezcla ternaria mixta de dos sustancias de fármaco en polvo, furoato de mometasona y fumarato de formoterol, dispersada en un tercer agente tensioactivo en polvo, como por ejemplo lecitina, ácido esteárico, ácido palmítico, estearato de magnesio, palmitato de magnesio, laureato de magnesio y otros agentes tensioactivos de mezcla en polvo en seco adecuados, tal como se conoce dentro de la especialidad.

La mezcla seca puede mezclarse por ejemplo en una mezcladora Turbula Mixer T2C durante aproximadamente 5 minutos, o durante un período de tiempo conocido entre las personas especializadas en la técnica para conseguir una mezcla de polvos uniforme. Este sistema de dispersión se dosifica individualmente en cada cánula de inhalador con un instrumento de rellenado de polvo, como por ejemplo Autodose Powdermium-One Too Many System, en cánulas revestidas con teflón y aluminio de (FPT- copolímero de etileno fluorado) 15 mL o revestida con otro polímero. A continuación, pueden corrugarse las cánulas con válvulas de 63 microlitros o similar y cargarse con un propelente HFA 227 utilizando un equipo de carga de propelente, como por ejemplo un Parmasol Modelo P2008/012. A continuación, es posible someter a sonicación las cánulas cargadas con el producto de suspensión con un sonicador, como por ejemplo, un sonicador Branson 5210 durante aproximadamente 5 minutos tal como se conoce dentro de la especialidad.

Estas formulaciones en partículas permiten la fabricación de MDI con una combinación de dos sustancias de fármaco que presenta una uniformidad de contenido de fármaco (DCU) consistente sin tener que utilizar excipientes adicionales ni aditivos. El uso de este tipo de procedimiento de carga en dos etapas excluye la posibilidad de un crecimiento de cristal de los ingredientes activos durante el proceso de carga y asegura una distribución del tamaño de partícula consistente en el producto cargado en el comienzo, parte intermedia y final del proceso de carga. La formulación y el proceso de carga garantizan una adecuada dispersión de las partículas en el medio de suspensión HFA-227, una ausencia de crecimiento de cristal, una ausencia de formación de torta y una uniformidad del contenido de fármaco adecuada tras el suministro de la dosis.

A continuación, se describen ciertos aspectos de la invención en los siguientes ejemplos. En los ejemplos "porcentaje" indica el porcentaje en peso a no ser que el contexto claramente lo indique de otra forma. Los ejemplos que se exponen a continuación sirven para describir la presente invención.

Se prepararon las siguientes mezclas en polvo seco.

### Ejemplo 1

TABLA 1

<b>Mezclas en polvo secos de furoato de mometasona (91%), fumarato de formoterol (9%) y lecitina (0,1%, 0,01% y 0,02%)*</b>				
<b>Furoato de mometasona (mg)</b>	<b>Fumarato de formoterol (mg)</b>	<b>Lecitina (mg)</b>	<b>Peso total de la mezcla (mg)</b>	<b>Peso por la cánula (mg)</b>
616,0	61,70	0,686	678,4	13,57
621,0	62,00	0,070	683,1	13,66
621,0	61,80	0,144	682,9	13,66
* Todos los pesos presentados son en función del p/p de la mezcla ternaria				

## ES 2 325 316 T3

Tal como se puede deducir, la relación en peso de furoato de mometasona a fumarato de formoterol es aproximadamente 10 a 1. Para preparar, se mezcla directamente una mezcla en polvo seco del furoato de mometasona, fumarato de formoterol, y lecitina en una mezcladora Turbula durante aproximadamente 5 minutos en las cantidades que se han indicado. A continuación, se dosifica la mezcla en una cánula de 15 mL utilizando un instrumento de carga de polvo Autodose Powdermium o similar. A continuación, se corruga con una válvula de 63 microlitros y se añade el propelente hasta aproximadamente 10 g/cánula. A continuación, se somete a sonicación durante 5 minutos.

10 Ejemplo 2

TABLA 2

<b>Formulación MDI mezcla de furoato de mometasona, fumarato de formoterol, lecitina y HFA-227*</b>			
<b>Furoato de mometasona (%)</b>	<b>Fumarato de formoterol (%)</b>	<b>Lecitina (%)</b>	<b>HFA-227 (%)</b>
0,1	0,01	0,01	99,88
0,1	0,01	0,001	99,89
0,1	0,01	0,002	99,89
* Todos los pesos presentados son en función del p/p del producto acabado			

En la tabla 2 se describen las distintas cantidades de los ingredientes activos y un agente tensioactivo cuando se combina con HFA-227 en la cánula del inhalador con dosificador terminada.

A continuación, se analizaron las formulaciones de la presente invención utilizando un impactor de cascada Andersen, tal como se describe en los ejemplos 3 y 4. El impactor de cascada Andersen se utiliza mucho para medir la distribución del tamaño de partícula en las partículas soportadas por el aire y, más específicamente, aerosoles farmacéuticos. El impactor Andersen de ocho etapas separa la muestra en nueve intervalos de tamaño cuando se utiliza con un filtro de soporte tras la última etapa de impactación. En las figuras 1 y 2, esto corresponde a la etapa 0 de las partículas, que tienen un tamaño de partícula inferior a 10  $\mu\text{m}$ , hasta un tamaño de partícula de 0,65-0,43  $\mu\text{m}$  en la etapa 8, correspondiendo la etapa final al filtro para partículas de menos de 0,43  $\mu\text{m}$ . La medida del tamaño de partícula en la "garganta" de las figuras corresponde al puerto de entrada del impactor. La fracción de partícula fina se define como el porcentaje de partículas que tienen un tamaño de partícula inferior a 4,7  $\mu\text{m}$ . La dosis de partícula fina se define como la cantidad en  $\mu\text{g}$  por dosis que es inferior a 4,7  $\mu\text{m}$  de tamaño en cada accionamiento. Los  $\mu\text{g}/\text{disparo}$  es la cantidad total de producto de fármaco emitido que sale del inhalador con dosificación con cada accionamiento. La determinación de la distribución del tamaño de partícula de la dosis emitida de la formulación utilizando un impactor de cascada Andersen es conocida entre las personas especializadas en la técnica.



## ES 2 325 316 T3

### Ejemplo 3

*Datos de Impactor de Cascada Andersen en inhalador de combinación formoterol/mometasona 6/50 µg/acción-HFA227 sin sistema de agente de volumen*

5

	<b>Furoato de mometasona</b>					
	Inicial	1 mes		3 meses		4 meses
	-	4C/40C	40C/75%	4C/40C	25C/60%	40C/75%
Facción partícula fina %	36,5	16,4	25,3	9,8	30,4	18,6
Dosis partícula fina (µg/disparo)	19,7	9,2	13,9	5,3	16,1	10,4
MMAD (micrómetros)	3,7	5,0	4,1	6,3	4,2	4,6
µp/disparo (dosificación)	62,9	62,6	62,4	60,5	61,5	63,3

10

15

20

25

	<b>Fumarato de formoterol</b>					
	Inicial	1 mes		3 meses		4 meses
	-	4C/40C	40C/75%	4C/40C	25C/60%	40C/75%
Facción partícula fina %	46,3	39,0	41,1	35,2	47,3	40,1
Dosis partícula fina (µg/disparo)	2,6	2,2	2,4	1,9	2,6	2,2
MMAD (micrómetros)	3,2	3,3	3,2	3,3	3,2	3,4
µp/disparo (dosificación)	6,6	6,3	6,6	6,3	6,5	6,5

30

35

40

45 Se examinó una formulación que contenía 6 µg de fumarato de formoterol y 50 µg de furoato de mometasona utilizando HFA-227 en ausencia de un agente de volumen o un vehículo en un inhalador con dosificador con un Impactor de Cascada Andersen para realizar el análisis de la cantidad de ingredientes de fármaco activo y el tamaño de partícula de los activos que salían del inhalador a lo largo de un período de tiempo. Tal como se puede observar, la dosis de partícula fina de mometasona y formoterol a lo largo del tiempo y durante el ciclo de temperatura en las condiciones especificadas se mantuvo dentro de unos límites aceptables (19,7 a 10,4 para mometasona y 2,6 a 2,2 para formoterol en un punto de 4 meses). La cantidad dosificada para ambos activos a lo largo del tiempo también estuvo dentro de los límites aceptables (62,9 a 63,3 para mometasona y 6,6 a 6,5 para formoterol en un punto a los 4 meses). Estos datos se corresponden con la distribución del tamaño de partícula para mometasona y formoterol que se exponen en las figuras 1 y 2, respectivamente. Estos datos indican un suministro del fármaco mejor y aceptable de los dos ingredientes activos.

55

60 Si bien aparentemente la fracción del tamaño de partícula de furoato de mometasona disminuyó a casi la mitad, esto fue atribuido a la tosquedad del tipo de furoato de mometasona utilizado. Existe una correlación por rangos de la calidad del producto con una disminución del intervalo de tamaño de la sustancia de fármaco correspondiente en el producto. Se determinó que la sustancia de fármaco que contenía una alta proporción de cristales grandes, con un tamaño superior a entre 5 y 10 micrómetros, da lugar a un producto con una distribución del tamaño de partícula aerodinámica que está fuera del intervalo típico de medicación para el pulmón por vía tópica eficaz. El producto que contiene un producto de fármaco más tosco presenta también un crecimiento del tamaño de partícula inaceptable con el tiempo y la temperatura.

65

Una distribución del tamaño de partícula más fina del furoato de mometasona mejora la fracción de partícula fina de la formulación que sale del inhalador al accionar el inhalador con dosificador. De hecho, el tipo de mometasona utilizado en el ejemplo anterior presentó un cambio de porcentaje en el tamaño de partícula fino de aproximadamente

## ES 2 325 316 T3

50% al cabo de dos semanas de ciclo de temperatura a  $-10^{\circ}\text{C}$  y  $40^{\circ}\text{C}$ . Sin embargo, con un MID similar empleando solamente furoato de mometasona, pero con un tipo más fino de furoato de mometasona, se observó solamente aproximadamente 15% o menos de cambio del tamaño de partícula en las mismas condiciones de ciclo. Esto tiene como resultado u aumento de la fracción de partícula fina en lo que respecta a la mometasona y, por consiguiente, mejoró el suministro del fármaco de la mometasona. Según esto, se ha observado que cuando se utiliza un tipo de tamaño de partícula más fino de la sustancia de fármaco, se obtiene un producto que tiene partículas de fármaco suspendidas que no presentan crecimiento de partícula con el tiempo y la temperatura. La distribución del tamaño de partícula aerodinámica se encuentra perfectamente dentro del intervalo típico de un medicamento para el pulmón por vía tópica eficaz, v.g., más de 50% de las partículas tienen menos de 4,7 micrómetros. Tampoco se observa un crecimiento de partícula significativo con el tiempo y la temperatura.

A continuación, se expone un ejemplo, en el caso de MDI oral con contenido en furoato de mometasona, de un perfil de producto aceptable para los  $100\ \mu\text{g}/\text{fuerza}$  de accionador, empleando un Impactor de Cascada Andersen de un puerto de entrada de 1 litro. Debe advertirse que los datos son en función de dos accionamientos del inhalador con dosificador.

TABLA 1

<b>ETAPA DE IMPACTOR EN CASCADA ANDERSEN</b>	<b>CANTIDAD DE PARTICULAS DEPOSITADAS EN PLACAS</b>
Grupo 1-puerto entrada+etapa 0	8-22 $\mu\text{g}$
Grupo 3-Etapa 1+ etapa 2	12-21 $\mu\text{g}$
Grupo 3-Etapa 3+ Etapa 4	122-140 $\mu\text{g}$
Grupo 4-Etapa 5- carga	22-41

El porcentaje de partículas finas del grupo 1 está comprendido entre aproximadamente 4,9% y aproximadamente 9,8%. El porcentaje de partículas finas en el grupo 2 está comprendido entre aproximadamente 7,3% y aproximadamente 9,4%. El porcentaje de partículas finas de la etapa 3 para el filtro (grupos 3 y 4) deberá estar preferiblemente dentro de intervalo de aproximadamente 55% a aproximadamente 85%, teniendo las partículas finas un tamaño de partícula de menos de aproximadamente  $4,7\ \mu\text{m}$ , preferiblemente de 65% a 80%, o aproximadamente 80%, o aproximadamente 85% y aproximadamente 81% a aproximadamente 89% en función de los datos de la tabla anterior. Finalmente, el porcentaje de partículas finas del grupo 4 está comprendido entre aproximadamente 13,4% y aproximadamente 18,3%.

El tamaño del fármaco furoato de mometasona suspendido contenido en el producto de fármaco puede controlarse de diferentes maneras. Se puede triturar con más eficiencia la sustancia de fármaco antes de la fabricación discontinua del producto. Esto puede incluir reducir la velocidad de alimentación de micronizado, el empleo de clasificación por centrifugado para eliminar las partículas más grandes y aumentar el número de ciclos del material que se alimenta en el micronizador, v.g., micronizado doble. Alternativamente, se puede liofilizar la sustancia de fármaco antes de la fabricación discontinua del producto, por ejemplo, a través de una tecnología de fluidos super crítica, para crear partículas de sustancia de fármaco uniformemente pequeñas. Asimismo, se puede modificar el método de fabricación, v.g., reduciendo la temperatura de la fabricación discontinua, reduciendo el nivel de alcohol utilizado para preparar el concentrado de fármaco o reducir el tiempo de homogenización. Finalmente, dentro de la especialidad se conocen otros procesos para controlar el tamaño de partícula de la sustancia de fármaco que son conocidos dentro de la técnica, se pueden utilizar v.g., con el empleo agentes tensioactivos y otros métodos de retardación del crecimiento del tamaño de partícula.

## ES 2 325 316 T3

### Ejemplo 5

Se analizaron los productos de degradación de la formulación de la presente invención y la formulación comparativa al cabo de un período de 4 meses a 40°C y 75% de humedad relativa.

5

10

15

20

25

30

35

40

<b>IMPUREZA</b>	<b>HFA-227, SIN AGENTE DE VOLUMEN</b>	<b>HFA 134A, POCO AGENTE DE VOLUMEN*</b>
formoterol - producto deg. 2566	0,10	0,21
Total formoterol deg. conocido w/o SCH-2566	0,10	0,09
total formoterol degradación desconocido	0,13	0,38
Total formoterol degradación w/o XSCH-2566	0,23	0,47
Compuesto E	0,06	0,23
Total mometasona deg. w/o Compuesto E	0	0
Total mometasona degradación desconocido	0,13	0,13
Total mometasona degradación	0,19	0,35
Total subs relacionadas	0,51	1,03
*No con arreglo a la invención		

45

50

55

60

65

Tal como se puede deducir, las formulaciones sin agente de volumen que contienen HFA 227 tenían sustancialmente menos productos de degradación en conjunto en comparación con las formulaciones con agente de volumen que contenían HFA 134a. Específicamente, las formulaciones de HFA 227 contenían menos de 0,1% del producto de degradación llamado E, que es un degradante de tipo epóxido asociado con furoato de mometasona. Las formulaciones con contenido en furoato mometasona que contenían menos de 0,1% de compuesto E satisficieron las especificaciones de la FDA en cuanto a la presencia de este compuesto en partículas en formulaciones para inhalación que contienen furoato de mometasona.

(Tabla pasa a página siguiente)

## ES 2 325 316 T3

### Ejemplo 6

*Uniformidad de contenido de inhalador de combinación de fármaco de formoterol/mometasona 6/50 µg/accionamiento-HFA 227, sin sistema de agente de volumen*

5

	<b>Furoato de mometasona</b>		
	Inicial	1 mes	
	-	4C/40C	40C/75%
Media general µg/disparo	54,7	55,6	54,9
Desviación típica relativa	11,5	9,6	6,1

10

15

20

25

	<b>Fumarato de formoterol</b>		
	Inicial	1 mes	
	-	4C/40C	40C/75%
Media general µg/disparo	5,7	5,5	5,7
Desviación típica relativa	11,6	10,4	6,6

30

35

40

45

50

55

60

65

Se midió la uniformidad de contenido de fármaco (DCU) del inhalador a través de la vida de un MDI de dosis 120 para valorar si había consistencia de la dosis de los ingredientes activos a lo largo de la vida del producto. Se analizaron cinco cánulas de la formulación (HFA 227) y cada cánula 120 suministró accionamientos de la medicación y se midió la cantidad de ingrediente activo que salía del inhalador por accionamiento con distintos accionamientos, v.g., números 11, 12, 13, 14 (comienzo) 59, 60, 61, 62 (medio) y 117, 118, 119 y 120 (final). Se determinaron las medias para los accionamientos del inicio, medio y final, y se determinó la media global, tal como se expone en el ejemplo 6. La formulación de HFA 227 tenía una desviación típica relativa para la cantidad de fármaco emitida a lo largo de la vida del MDI y produjo un resultado aceptable en cuanto a la uniformidad del contenido de fármaco a lo largo del tiempo.

## ES 2 325 316 T3

### REIVINDICACIONES

1. Un inhalador con dosificador que contiene una formulación en suspensión de aerosol para inhalación, comprendiendo dicha formulación en suspensión de aerosol para inhalación:

una cantidad efectiva de furoato de mometasona;

una cantidad efectiva de fumarato de formoterol;

un agente tensioactivo en polvo seco y

1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano;

siendo la relación de furoato de mometasona a fumarato de formoterol la comprendida entre de aproximadamente 400  $\mu\text{g}$  de furoato de mometasona a aproximadamente 12  $\mu\text{g}$  de fumarato de formoterol y de aproximadamente 50  $\mu\text{g}$  de furoato de mometasona a aproximadamente 6  $\mu\text{g}$  de fumarato de formoterol, y floculando el fumarato de formoterol con el furoato de mometasona, y

estando sustancialmente libre de vehículo al formulación.

2. El inhalador con dosificador que contiene una formulación en suspensión de aerosol para inhalación según la reivindicación 1, estando presente el furoato de mometasona en una cantidad de aproximadamente 50  $\mu\text{g}$  y estando presente el fumarato de formoterol en una cantidad de aproximadamente 6  $\mu\text{g}$ .

3. El inhalador con dosificador que contiene la formulación en suspensión de aerosol para inhalación de la reivindicación 1, estando presente el furoato de mometasona en una cantidad comprendida entre aproximadamente 100  $\mu\text{g}$  y estando presente el fumarato de formoterol en una cantidad de aproximadamente 6  $\mu\text{g}$ .

4. El inhalador con dosificador que contiene una formulación en suspensión de aerosol para inhalación según la reivindicación 1, en la que el furoato de mometasona está presente en una cantidad de aproximadamente 50  $\mu\text{g}$  y el fumarato de formoterol está presente en una cantidad de aproximadamente 8  $\mu\text{g}$ .

5. El inhalador con dosificador que contiene una formulación en suspensión de aerosol para inhalación según la reivindicación 1, en la que el furoato de mometasona está presente en una cantidad de aproximadamente 100  $\mu\text{g}$  y el fumarato de formoterol está presente en una cantidad de aproximadamente 8  $\mu\text{g}$ .

6. El inhalador con dosificador que contiene una formulación en suspensión de aerosol para inhalación según la reivindicación 1, en la que el furoato de mometasona está presente en una cantidad de aproximadamente 200  $\mu\text{g}$  y el fumarato de formoterol está presente en una cantidad de aproximadamente 12  $\mu\text{g}$ .

7. El inhalador con dosificador que contiene una formulación en suspensión de aerosol para inhalación según la reivindicación 1, en la que el furoato de mometasona está presente en una cantidad de aproximadamente 400  $\mu\text{g}$  y el fumarato de formoterol está presente en una cantidad de aproximadamente 12  $\mu\text{g}$ .

8. Uso de una formulación en suspensión de aerosol según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de reacciones alérgicas e inflamatorias del tracto respiratorio, que comprende la administración de la formulación en suspensión de aerosol por inhalación.

9. Un proceso para producir una formulación en suspensión de aerosol para inhalación, comprendiendo dicha formulación en suspensión de aerosol para inhalación:

una cantidad efectiva de furoato de mometasona;

una cantidad efectiva de fumarato de formoterol; y

1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano;

siendo la relación de furoato de mometasona a fumarato de formoterol la comprendida entre de aproximadamente 400  $\mu\text{g}$  de furoato de mometasona a aproximadamente 12  $\mu\text{g}$  y de aproximadamente 50  $\mu\text{g}$  de furoato de mometasona a aproximadamente 6  $\mu\text{g}$  de fumarato de formoterol,

floculándose el fumarato de formoterol con el furoato de mometasona en dicha formulación en suspensión de aerosol,

y estando libre la formulación de agente de volumen,

## ES 2 325 316 T3

que comprende las etapas de

5 a) mezclado de la mezcla en polvo seco de furoato de mometasona y el fumarato de formoterol micronizada con un agente tensioactivo en polvo seco para formar una mezcla uniforme;

b) carga de dicha mezcla en una cánula de inhalador con dosificador;

c) corrugado de dicha cánula con una válvula de dosificado; y

10 d) carga en dicha cánula de un propelente que no es clorofluorocarbono.

10. El producto que se puede obtener a través del proceso de la reivindicación 9.

15 11. El proceso según la reivindicación 9, en el que el agente tensioactivo en polvo se selecciona del grupo que consiste en lecitina, ácido esteárico, ácido palmítico, estearato de magnesio, palmitato de magnesio, y laureato de magnesio.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

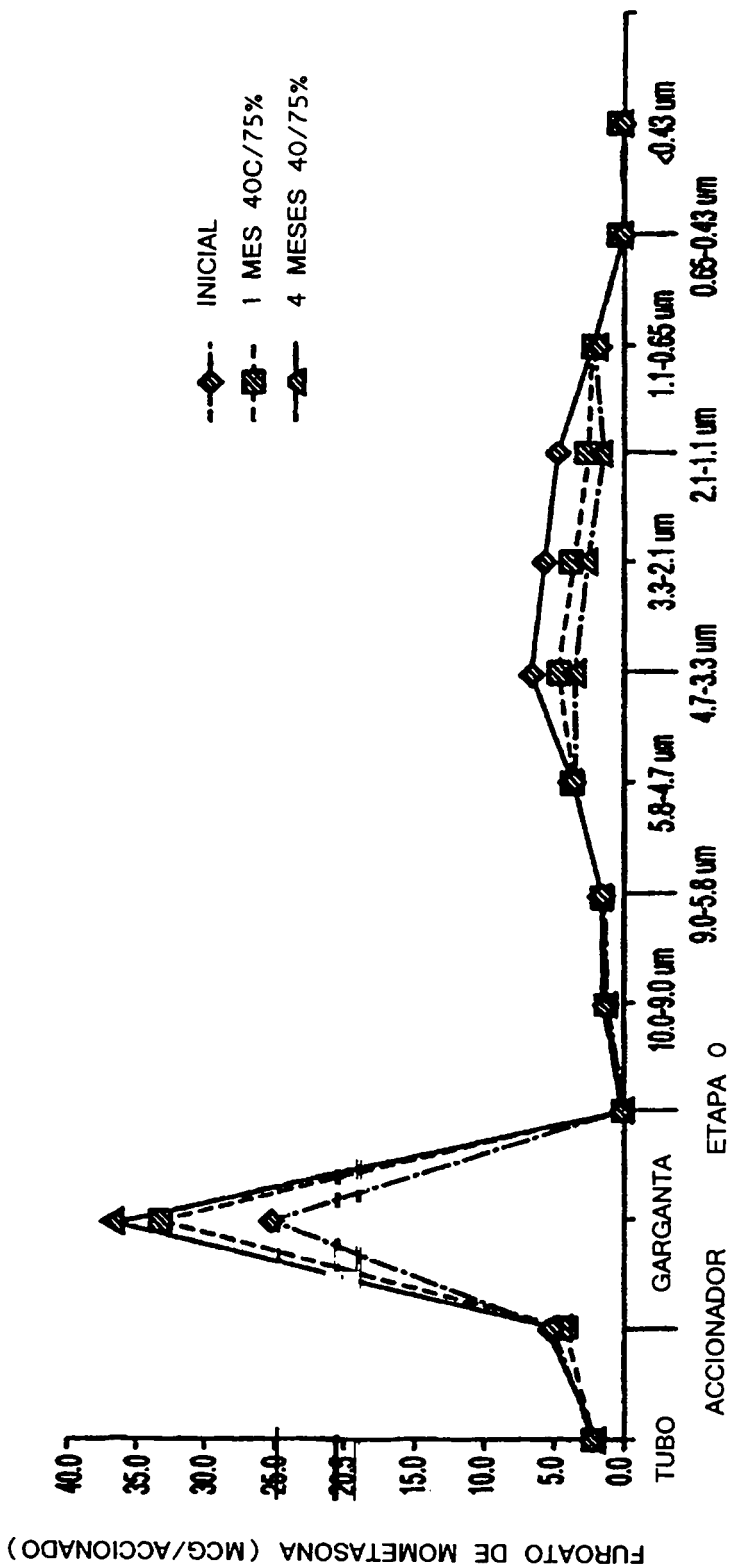


FIG. 1

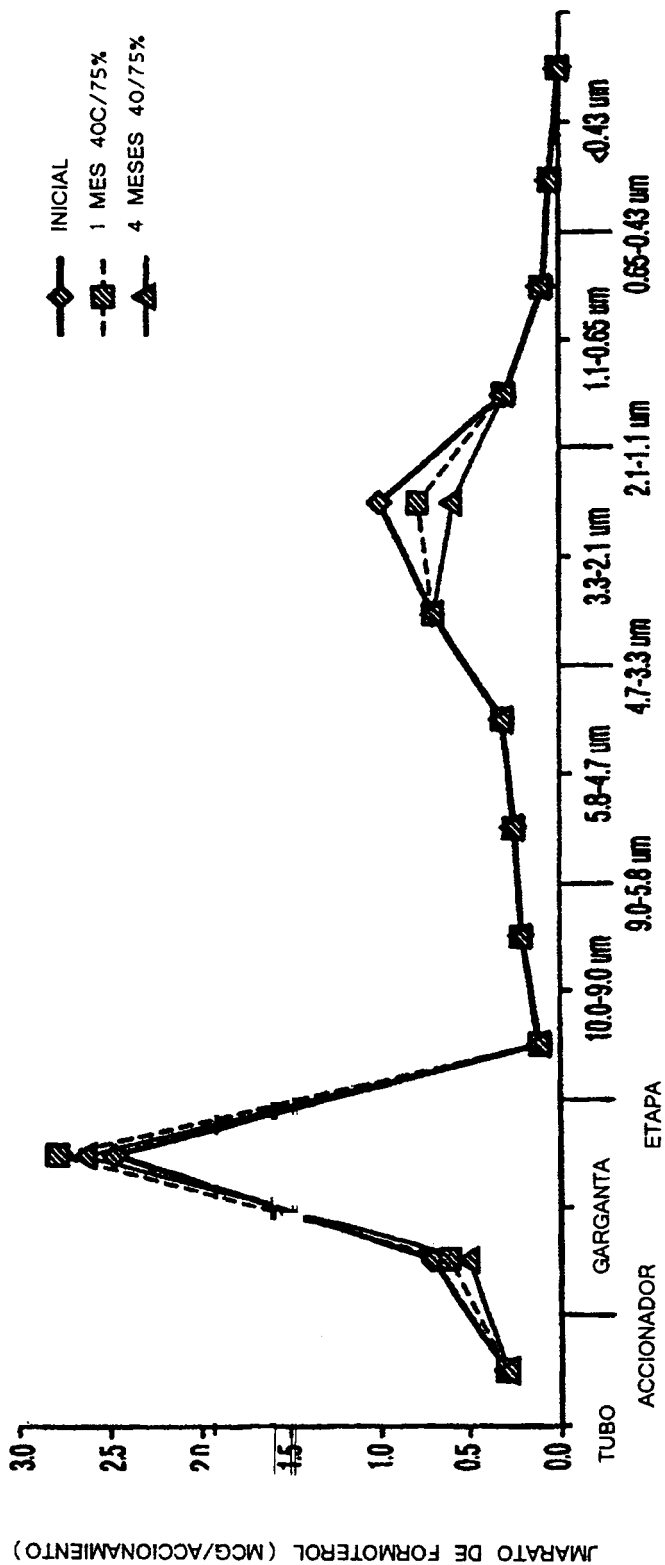


FIG. 2