



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 297 262**

(51) Int. Cl.:

B65B 31/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03791745 .7**

(86) Fecha de presentación : **26.08.2003**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1542904**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **22.06.2005**

(54) Título: **Procedimiento para producir formulaciones para inhaladores de dosis medidas.**

(30) Prioridad: **27.08.2002 US 406127 P**
30.10.2002 US 422436 P

(73) Titular/es: **Schering Corporation**
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey 07033-0530, US

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

(72) Inventor/es: **Chaudhry, Saeed;**
Sharpe, Stefan, A.;
Berry, Julianne y
Sequeira, Joel, A.

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 297 262 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para producir formulaciones para inhaladores de dosis medidas.

5 Los inhaladores utilizados para proporcionar dosis medidas han demostrado que son sistemas eficaces para administración oral y nasal, y han sido usados profusamente para administrar a sujetos asmáticos compuestos broncodilatadores y esteroideos, así como para administrar otros compuestos tales como pentamidina y fármacos antiinflamatorios no broncodilatadores. La iniciación rápida de actividad de los compuestos administrados de este modo y la ausencia de efectos secundarios de importancia, han dado por resultado el que un gran número de compuestos sean formulados para administrar por esta vía. Típicamente, el fármaco se administra al paciente mediante un sistema propulsor que comprende, en general, uno o más propulsores que poseen la presión de vapor apropiada y que son adecuados la administración por vía oral o nasal. El sistema propulsor comprendía, típicamente, el propulsor CFC 11, el propulsor CFC 12, el propulsor CFC 114 ó sus mezclas. Frecuentemente se ajusta la presión de vapor de los sistemas propulsores mezclando con el agente propulsor un excipiente líquido menos volátil.

15 Sin embargo, los propulsores CFC 11, CFC 12 y CFC 114 pertenecen a una clase de compuestos que se conoce como clorofluorcarbonos, que han sido relacionados con la disminución de ozono en la atmósfera. Se ha postulado que el ozono bloquea ciertas radiaciones UV perjudiciales y, por consiguiente, que una disminución en el contenido de ozono atmosférico puede dar por resultado el aumento de la incidencia de cáncer de piel. En la década de los 1970 20 se adoptaron ciertas medidas para reducir las emisiones de CFC procedentes de aerosoles. Se usaron otros agentes propulsores tales como hidrocarburos, o se administró el producto de un modo diferente. Debido a que el uso de CFC en aplicaciones medicinales es relativamente bajo, es decir, menos del 1% de las emisiones totales de CFC, y debido a los beneficios para la salud asociados con los inhaladores que proporcionan dosis medidas, no se hicieron gestiones en aquella época encaminadas a restringir el uso de agentes propulsores del tipo de CFCs en los inhaladores de dosis 25 medidas.

30 No obstante, medidas continuadas y más sofisticadas del ozono han indicado que las restricciones anteriores en lo referente al uso de CFCs eran insuficientes y que deberían adoptarse medidas adicionales importantes para hacer disminuir drásticamente las emisiones de CFCs. Se han hecho recomendaciones de que la producción de CFCs sea virtualmente interrumpida. Como resultado de ello, no puede ser posible continuar usando propulsores a base de CFC a corto y largo plazo. Aun cuando se han llevado a cabo algunos esfuerzos para usar inhaladores de dosis medidas no presurizados, muchos de estos dispositivos no han tenido un éxito completo. Algunas de las cuestiones de comportamiento relacionadas con esto, son: la administración de dosis uniformes, la complejidad mecánica, la aptitud para suministrar las dosis por unidad que se requieren de un recipiente de aerosol, la aptitud para cumplir normas 35 reguladoras rigurosas, que los inhaladores pueden ser difíciles de utilizar por los individuos, y que son voluminosos y/o engorrosos para usar por los pacientes, en particular cuando los pacientes tienen una necesidad apremiante de medicación.

40 Como resultado, existe la necesidad de formulaciones de aerosoles puestas bajo presión, tales como inhaladores de dosis medidas, que estén sustancialmente exentas de CFCs. Los sistemas propulsores sin CFC deben cumplir ciertos criterios para los inhaladores de dosis medidas puestos bajo presión. Deben ser no tóxicos, estables y no reactivos con el medicamento y los otros componentes principales de la válvula/operación. Un agente propulsor que se ha encontrado que es adecuado es el $\text{CF}_3\text{CHFCF}_3$, conocido también como HFA 227, HFC 227 ó 1,1,1,2,3,3-.heptafluoropropano. Otro de tales agentes propulsores para usar en inhaladores de dosis medidas es el $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$, conocido también como 45 1,1,1,2-tetrafluorometano o HFA 134a.

Los documentos WO 98/08513, US 6004537, WO 02/11711 y WO 97/47286, describen una formulación de una solución en aerosol adaptada para usar en un recipiente de aerosol presurizado exento de CFCs.

50 Los procedimientos de llenado del envase usado en los inhaladores de dosis medidas que contienen la medicación, emplean un proceso de dos etapas para llenar el envase. En uno de tales procesos, el fármaco, tensioactivo, es decir, ácido oleico y el excipiente no volátil, es decir, etanol, se llenan en el recipiente en la primera etapa y se añade el propulsor al recipiente en la segunda etapa. Para formulaciones de propulsores a base de CFC, se mezcla típicamente un tensioactivo con un propulsor menos volátil (es decir, P-11) y luego se añade a través de la válvula un propulsor 55 más volátil.

60 El MDI-AP de mometasone ha sido fabricado anteriormente usando un procedimiento convencional tal de llenado a presión. Este procedimiento consiste en un procedimiento de dos etapas. En la primera etapa el fármaco se mezcla con ácido oleico y alcohol para formar una suspensión homogénea bien dispersa, que se denomina típicamente el “concentrado”. La cantidad requerida de concentrado se introduce en un envase abierto. En la segunda etapa se ajusta una válvula sobre el envase y se introduce a través de la válvula el propulsor (HFA 227). Una desventaja importante de esta formulación es que este procedimiento de fabricación de dos etapas dio por resultado el crecimiento del tamaño de partícula del fármaco al tiempo de llenar el concentrado durante una operación típica de fabricación y llenado. Es esencial un tamaño de partícula fino para distribuir suspensiones en forma de aerosol a los pasadizos más profundos 65 de los pulmones. Además, este método es un método de llenado menos exacto. El concentrado de fármaco comprende, típicamente, menos del 5% de la formulación y pueden surgir problemas en lo que respecta a la exactitud de la cantidad llenada en estas concentraciones bajas.

Sin embargo, las combinaciones específicas anteriormente indicadas no pueden proporcionar la deseada solubilidad, estabilidad, baja toxicidad, dosificación exacta, tamaño de partícula correcto (si es una suspensión) y/o compatibilidad con los montajes de válvulas de inhaladores de dosis medidas que se utilizan comúnmente. Por tanto, existe la necesidad de formulaciones exentas de CFC para el tratamiento del asma, y de procedimientos de producción de las 5 mismas, que no sufran los inconvenientes anteriormente indicados.

Sumario de la invención

Por consiguiente, la presente invención se refiere a procedimientos para introducir una suspensión o una solución 10 de furoato de mometasona anhidro en un envase inhalador de dosis medidas, según la reivindicación 1. La presente invención se refiere también al producto obtenido mediante el método anteriormente citado.

Se describe también un procedimiento para introducir una suspensión o una solución de furoato de mometasona anhidro en un envase inhalador de dosis medidas, que tiene una válvula fijada al mismo, cuyo método comprende las 15 etapas de: a) introducir furoato de mometasona anhidro, un tensioactivo y un propulsor exento de clorofluorcarbono en un recipiente que se mantiene bajo presión para formar una suspensión o una solución, en el que dicha presión es mayor que, aproximadamente, 210 kPa; b) hacer circular dicha suspensión o solución desde el recipiente a través de un conducto que incluye una cabeza de llenado y una bomba de doble membrana; c) poner dicha cabeza de llenado en comunicación con dicho envase inhalador de dosis medidas a través de dicha válvula de dicho envase inhalador 20 de dosis medidas; d) introducir una cantidad de tal suspensión o solución en el envase desde la cabeza de llenado del conducto a través de dicha válvula de dicho envase inhalador de dosis medidas; e) retirar dicha cabeza de llenado de dicho envase del inhalador de dosis medidas; y f) cerrar herméticamente dicho envase inhalador de dosis medidas.

También se describe un procedimiento para introducir una suspensión o una solución de un compuesto seleccionado 25 entre el grupo que consiste en furoato de mometasona anhidro, fumarato de formoterol, y sus mezclas, en un envase inhalador de dosis medidas, que posee una válvula fijada al mismo, cuyo método comprende las etapas de: a) introducir furoato de mometasona anhidro, fumarato de formoterol y sus combinaciones, un tensioactivo y un propulsor exento de clorofluorcarbono, en un recipiente que se mantiene bajo presión, para formar una suspensión o una solución, en el que dicha presión es 30 mayor que, aproximadamente, 70 kPa a, aproximadamente, 105 kPa; b) hacer circular dicha suspensión o solución desde el recipiente a través de un conducto que incluye una cabeza de llenado y una bomba de doble membrana; c) poner dicha cabeza de llenado en comunicación con dicho envase inhalador de dosis medidas a través de dicha válvula de dicho envase inhalador de dosis medidas; d) introducir una cantidad de tal suspensión o solución en el envase desde la cabeza de llenado del conducto a través de dicha válvula de dicho envase inhalador de dosis medidas, y f) cerrar herméticamente 35 dicho envase inhalador de dosis medidas.

También se describe un procedimiento para introducir una suspensión o una solución de furoato de mometasona anhidro en un envase inhalador de dosis medidas, que posee una válvula fijada al mismo, cuyo método comprende las 40 etapas de: a) introducir furoato de mometasona anhidro, un tensioactivo y un propulsor exento de clorofluorcarbono en un recipiente que se mantiene bajo presión para formar una suspensión o una solución, en el que dicha presión es mayor que, aproximadamente, 0 kPa hasta aproximadamente 70 kPa; b) hacer circular dicha suspensión o solución desde el recipiente a través de un conducto que incluye una cabeza de llenado y una bomba de una sola membrana; c) poner dicha cabeza de llenado en comunicación con dicho envase inhalador de dosis medidas a través de dicha válvula de dicho envase inhalador de dosis medidas; d) introducir una cantidad de tal suspensión o solución en el envase desde 45 la cabeza de llenado del conducto a través de dicha válvula de dicho envase inhalador de dosis medidas; e) retirar dicha cabeza de llenado de dicho envase inhalador de dosis medidas, y f) cerrar herméticamente dicho envase inhalador de dosis medidas así como los productos obtenidos.

Descripción detallada de la invención

Según la presente invención la formulación del inhalador de dosis medidas se fabrica utilizando un procedimiento 50 nuevo en el que está eliminado el crecimiento del tamaño de partícula del fármaco al fabricar/llenar.

En una realización de la invención, este procedimiento nuevo, la formulación total fármaco/ácido oleico/alcohol/HFA 55 227 se mezcla en un único recipiente de composición que se cubre mediante una tapa bajo presión. Este recipiente presurizado permite que el propulsor gaseoso exista en estado líquido. Seguidamente, la formulación en estado líquido (algo del HFA 227 puede estar en estado gaseoso) se llena en una etapa a través de la válvula de un envase inhalador de dosis medidas vacío que contiene una válvula previamente ajustada.

En otra realización de la invención, este procedimiento nuevo dio también por resultado una disminución acusada 60 del crecimiento del tamaño de partícula en la formulación del inhalador de dosis medidas en comparación con el crecimiento del tamaño de partícula observado con el procedimiento convencional de fabricación de dos etapas.

Este procedimiento nuevo proporciona una calidad mejorada del producto debido a una mejor tolerancia de llenado 65 asociada al procedimiento nuevo. Adicionalmente, el procedimiento nuevo da también por resultado mejoras en cuanto a la operación, tales como a) una estación de llenado, b) no hay necesidad de comprobaciones de muestras del propulsor concentrado y puro.

ES 2 297 262 T3

Lo más preferible, según la presente invención, es que los sistemas de dosificación que contienen al menos un agente o fármaco farmacológicamente activo, sea un material capaz de ser administrado al sistema respiratorio, incluyendo los pulmones. Por ejemplo, podría administrarse un fármaco según la presente invención para que sea absorbido en la corriente sanguínea a través de los pulmones.

5 Un corticosteroide particularmente preferido es el furoato de mometasona, el componente activo de la loción, crema y pomada ELOCON® y de la pulverización nasal NASONEX®, que es un corticosteroide antiinflamatorio que posee el nombre químico 17-(2-furoato) de 9,21-dicloro-11(beta),17-dihidroxi-16(alfa)-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona. El furoato de mometasona es el ingrediente activo preferido, aun cuando pueden usarse dentro del alcance de la presente 10 invención otros ingredientes activos y/o sus combinaciones. El furoato de mometasona es un polvo blanco, con la fórmula empírica $C_{27}H_{30}C_{12}O_6$. Este compuesto es prácticamente insoluble en agua, ligeramente soluble en metanol, etanol e isopropanol; soluble en acetona y cloroformo; y muy soluble en tetrahidrofurano. El furoato de mometasona puede existir en diversas formas, hidratada, cristalina y enantiómera, por ejemplo, al estado de monohidrato. Este producto puede adquirirse en Schering-Plough Corporation, Kenilworth, New Jersey.

15 Asimismo agentes farmacológicamente activos preferidos según la presente invención incluyen, por ejemplo, el Formoterol (conocido también como eFormoterol), por ejemplo, al estado de fumarato o tartrato, un agonista β_2 -adrenérgico de larga duración, altamente selectivo, que posee efecto broncoespasmolítico, es eficaz para el tratamiento de dolencias obstructivas pulmonares reversibles de diversas génesis, en particular estados asmáticos.

20 Otro β -agonista particularmente preferido es el sulfato de albuterol. El componente activo del PROVENTIL®HFA, Aerosol de inhalación de sulfato de albuterol, es el sulfato de albuterol, sal sulfato (2:1) del (alfa)¹[(terc-butilamino) metil]-4-hidroxi-m-xileno-(alfa),(alfa)'-diol, racémico, de la Farmaco-pea de los Estados Unidos (USP), un broncodilatador beta₂-adrenérgico relativamente selectivo. Sulfato de albuterol es el nombre genérico oficial en los Estados 25 Unidos. El nombre recomendado para el fármaco por la Organización Mundial de la Salud es sulfato de salbutamol.

30 El sulfato de albuterol es un sólido cristalino blanco o casi blanco. Es soluble en agua y ligeramente soluble en etanol. El Aerosol de inhalación PROVENTIL®HFA es una unidad de aerosol de dosis medidas puesta bajo presión, para inhalación oral. Contiene una suspensión microcristalina de sulfato de albuterol en el seno del propulsor HFA-134A (1,1,1,2-tetrafluoroetano), etanol y ácido oleico. El PROVENTIL® HFA puede adquirirse en Schering-Plough Corp., Kenilworth, New Jersey.

35 Varios de estos compuestos podrían ser administrados en forma de ésteres, sales, solvatos, tales como hidratos, o solvatos de tales ésteres o sales, si los hay, farmacológicamente aceptables. La expresión significa también que cubre tanto las mezclas racémicas como uno o más isómeros ópticos.

40 Se prefiere que la formulación sea una formulación de aerosol puesta bajo presión, exenta de CFC. Los sistemas propulsores sin CFC deben cumplir varias normas para los inhaladores de dosis medidas presurizados. Deben ser atóxicos, estables y no reactivos con el medicamento y los otros componentes principales de la válvula/actuante. Un propulsor que se ha encontrado adecuado para usar en la presente invención es el CF_3CHFC_3 , conocido también como HFA 227, HFC 227 ó 1,1,1,2,3,3-heptafluoropropano, en lo sucesivo HFA 227. Otro de tales propulsores para 45 usar en la presente invención es el CF_3CH_2F , conocido también como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o HFA 134A, en lo sucesivo HFA 134 A.

50 En formulaciones de la presente invención que son adecuadas para tratar afecciones del sistema respiratorio inferior tales como asma, por lo menos una parte sustancial del fármaco está presente en forma de partículas suspendidas que poseen tamaños respirables, por ejemplo, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 micrómetros en su dimensión mayor. En formulaciones que son adecuadas para tratar afecciones del sistema respiratorio superior tales como rinitis, pueden ser permisibles partículas de fármaco algo mayores, pero el intervalo de tamaños anterior permanece preferido.

55 Los procedimientos de producción de las formulaciones de la presente invención, utilizan los propulsores HFA 227 ó HFA 134A, o una de sus mezclas, en combinación con un agente farmacológicamente activo, preferiblemente furoato de mometasona anhidro aun cuando no limitado a éste, opcionalmente, un excipiente líquido y, opcionalmente, un tensioactivo. El excipiente facilita la compatibilidad del medicamento con el propulsor y también hace disminuir la presión de descarga hasta un intervalo aceptable, es decir, aproximadamente $2,76-5,52 \times 10^5$ newton/metro² absolutos (276 a 552 kPa), de preferencia $3,45-4,83 \times 10^5$ newton/m² absolutos (345 a 483 kPa). El excipiente escogido no debe ser reactivo con los medicamentos, relativamente no tóxico y debe poseer una presión de vapor inferior a aproximadamente $3,45 \times 10^5$ newton/metro² absolutos (345 kPa).

60 Tal como se usa en lo sucesivo en esta memoria, la expresión "ácidos grasos de cadena media" se refiere a cadenas de grupos alquilo que finalizan en un grupo -COOH y que tienen 6 - 12 átomos de carbono, de preferencia 8 - 10 átomos de carbono. La expresión "ácidos grasos de cadena corta" se refiere a cadenas de grupos alquilo que finalizan en un grupo -COOH y que tienen 4-8 átomos de carbono. El término "alcohol" incluye alcoholes de C₁-C₃, tales como metanol, etanol e isopropanol.

65 Entre los excipientes preferidos están: diésteres de propilenglicol de ácidos grasos de cadena media que pueden adquirirse bajo la marca comercial Miglyol 840 (de Huls America, Inc. Piscataway, N.J.); ésteres triglicéridos de ácidos grasos de cadena media, que pueden adquirirse bajo la nombre comercial Miglyol 812 (de Huls); perfluoro-

5 dimetilciclobutano, que puede adquirirse bajo el nombre comercial Vertrel 245 (de E.I. DuPont de Nemours and Co. Inc. Wilmington, Del.); perfluorociclobutano que puede adquirirse bajo el nombre comercial octafluorociclobutano (de PCR Gainsville, Fla.); polietilenglicol, que puede adquirirse bajo el nombre comercial EG 400 (de BASF Parsippany, N.J.); mentol (de Pluess-Stauffer International Stamford, Conn.); monolaurato de propilenglicol, adquirible bajo el nombre comercial lauroglicol (de Gattefosse Elmsford, N.Y.); éter monoetílico del dietilenglicol, que puede adquirirse bajo el nombre comercial Transcutol (de Gattefosse); glicérido poliglicolizado de ácidos grasos de cadena media, que puede adquirirse bajo el nombre comercial Labrafac Hydro WL 1219 (de Gattefosse); alcoholes, tales como etanol, metanol e isopropanol; aceite de eucalipto (adquirible de Pluses-Stauffer International); y sus mezclas.

10 Opcionalmente puede añadirse un tensioactivo para disminuir la tensión superficial e interfacial entre los medicamentos y el propulsor. Cuando los medicamentos, el agente propulsor y el excipiente forman una suspensión, puede necesitarse o no un tensioactivo. Cuando el medicamento, el agente propulsor y el excipiente forman una solución, puede ser necesario o no un tensioactivo, dependiendo en parte, de la solubilidad del medicamento y del excipiente en particular. El tensioactivo puede ser cualquier compuesto adecuado, no tóxico, que no es reactivo con el medicamento 15 y que reduce sustancialmente la tensión superficial existente entre el medicamento, el excipiente y el agente propulsor, y /o que actúa como lubricante de la válvula.

20 También puede incluirse frecuentemente un tensioactivo en las formulaciones de aerosoles, con la finalidad de ayudar al mantenimiento de una suspensión estable del fármaco y de lubricar la válvula dosificadora. La formulación 25 de la presente invención no requiere un tensioactivo para mantener una capacidad de dispersión fácil (por ejemplo mediante agitación moderada inmediatamente antes del uso), ya que el fármaco forma flóculos sueltos en la formulación y no manifiestan tendencia sedimentar o formar una crema cuando se encuentra presente alcohol. Durante el almacenamiento, sin tocar, las partículas de fármaco permanecen suspendidas en su estado floculado cuando se encuentra presente alcohol.

25 Entre los tensioactivos preferidos están: el ácido oleico, que puede adquirirse bajo el nombre comercial de ácido oleico NF6321 (de Henkel Corp. Emery Group, Cincinnati, Ohio); el cloruro de cetilpiridinio (de Arrow Chemical, Inc. Westwood, N.J.); la lecitina de soja, que puede adquirirse bajo el nombre comercial Epikuron 200 (de Lucas Meyer Decatur, Ill.); el monolaurato de sorbitan polioxietilénico (20), adquirible bajo el nombre comercial Tween 20 30 (de ICI Epecially Chemicals, Wilmington, Del.); el monoestearato de sorbitán polioxietilénico (20), adquirible bajo el nombre comercial Tween 60 (de ICI); monooleato de sorbitán polioxietilénico (20), que puede adquirirse bajo el nombre comercial Tween 80 (de ICI); el éter estearílico polioxietilénico (10), adquirible bajo el nombre comercial Brij 76 (de ICI); el éter oleílico polioxietilénico (2), adquirible bajo el nombre comercial Brij 92 (de ICI); el copolímero de bloques de polioxietileno-polioxipropileno-etilendiamina, adquirible bajo el nombre comercial Tronic 35 150 R1 (de BASF); los copolímeros de bloques de polioxipropileno-polioxietileno, que pueden adquirirse bajo los nombres comerciales Pluronic L-92, Pluronic L-121 y Pluronic F 68 (de BASF); el etoxilado de aceite de ricino, adquirible bajo el nombre comercial Alkasurf CO-40 (de Rhone-Poulenc Mississauga Ontario, Canadá); y sus mezclas.

40 El furoato de mometasona es ligeramente soluble en etanol. Como ocurre con otros fármacos que poseen solubilidad en etanol, existe tendencia del furoato de mometasona a exhibir crecimiento de los cristales en formulaciones que contienen etanol. Se conocen parámetros de formulaciones que no promueven el crecimiento de tamaño de partícula del fármaco. Estos parámetros proporcionan la ventaja de reducir al mínimo las concentraciones de etanol necesarias, para reducir el potencial de sensaciones desagradables de sabor y hacer que las composiciones sean más adecuadas para 45 usar por los niños y otras personas con tolerancia baja al alcohol. Se prefiere un cierto nivel mínimo de etanol para proporcionar una liberación del fármaco consistente y predecible, desde un dispensador de dosis medidas. Este nivel mínimo es, aproximadamente, 1 por ciento en peso de la formulación total, lo que da por resultado una distribución del fármaco aceptable al margen. Cantidadas de etanol aumentadas mejoran, en general, las características de distribución del fármaco.

50 Sin embargo, y para evitar el crecimiento de cristales del fármaco en la formulación, se prefiere limitar la concentración de etanol. Los datos obtenidos procedentes de resultados experimentales indican que la relación de peso de furoato de mometasona con respecto al peso de etanol, es importante para evitar aumentos del tamaño de partícula.

55 Los volúmenes que dispensan las válvulas dosificadoras de que se dispone, varían desde aproximadamente 25 hasta aproximadamente 100 microlitros por actuación, mientras que las cantidades de sustancia medicamentosa requeridas de una dosis para tratar un estado particular es, en general, aproximadamente 10 a aproximadamente 500 microgramos por actuación de la válvula. Estos dos factores combinados imponen limitaciones que dictan los puntos contenidos dentro de los parámetros del etanol anteriores para una formulación dada. La determinación de tales cantidades se 60 encuentran dentro de la capacidad de los que trabajan en esta técnica.

65 Cuando el compuesto activo forma una suspensión, el tamaño de partícula debe ser relativamente uniforme, variando sustancialmente la totalidad de las partículas de preferencia entre aproximadamente 0,1-25 micrómetros, de preferencia 0,5-10 micrómetros, y más preferiblemente, 1-5 micrómetros. Partículas mayores de 25 micrómetros pueden ser mantenidas en la cavidad orofaríngea, mientras que partículas más pequeñas de 0,5 micrómetros, aproximadamente, no se utilizan preferiblemente, dado que sería más probable que fueran exhaladas y, por consiguiente, no alcanzaran los pulmones del paciente.

ES 2 297 262 T3

Las formulaciones de la presente invención pueden llenarse en los envases de aerosoles usando equipo convencional de llenado. Dado que los agentes propulsores 227 y 134 pueden no ser compatibles con todos los compuestos elastómeros utilizados actualmente en los montajes de las válvulas de aerosol actuales, puede ser necesario sustituir por otros materiales tales como caucho buna blanco, o utilizar excipientes y, opcionalmente, tensioactivos que mitiguen los efectos adversos de los agentes propulsores 227 ó 134 sobre los componentes de las válvulas.

Dependiendo de la aplicación particular, el envase puede ser cargado con una cantidad de formulación previamente determinada para una sola administración o una administración múltiple. Típicamente, el envase está dimensionado para una administración múltiple y, por consiguiente, es muy importante que la formulación distribuida sea sustancialmente uniforme para cada administración. Por ejemplo, cuando la formulación es para una broncodilatación, el envase se carga, típicamente, con una cantidad de la formulación suficiente para 200 cargas.

Las suspensiones adecuadas pueden ser seleccionadas en parte observando diversas propiedades físicas de la formulación, por ejemplo, la velocidad de aglomeración de las partículas, el tamaño de los aglomerados y la velocidad de formación de crema/sedimentación de la partículas, y comparándolas con un patrón aceptable. Por lo mismo, las soluciones adecuadas pueden ser seleccionadas/evaluadas midiendo la solubilidad del medicamento a lo largo del intervalo total de temperaturas de almacenamiento recomendado.

Las suspensiones de la presente invención pueden prepararse, preferiblemente, mediante o bien los procedimientos de llenado a presión o de llenado en frío conocidos en la técnica. Para inhaladores de dosis medidas, pueden preferirse particularmente las suspensiones por consideraciones de eficacia y de estabilidad.

Los expertos en la técnica pueden elegir añadir uno o más agentes conservantes, tampones, antioxidantes, edulcorantes y/o sabores u otros agentes para enmascarar el sabor, dependiendo de las características de la formulación.

Los procedimientos y productos obtenidos por medio de la presente invención, superan los problemas de estabilidad, es decir, el crecimiento de los cristales, durante la preparación/llenado encontrados mientras se prepara la formulación. La adición del agente propulsor en una sola etapa detiene el crecimiento de los cristales del compuesto farmacéutico activo, en particular con el furoato de mometasona anhidro, puesto que la solubilidad en el concentrado es mucho mayor que en la formulación final. Las suspensiones en las que está disuelta una alta proporción de fármaco poseen tendencia a poner de manifiesto crecimiento del tamaño de partícula debido un fenómeno conocido como Maduración de Ostwald.(Ostwald Ripening).

Además, el propio procedimiento es un procedimiento muy robusto y reproducible. La distribución del tamaño de partícula del producto para cada lote es reproducible y el peso llenado de cada ingrediente es el mismo en todos los envases. Sin duda, el tamaño de partícula del ingrediente activo se mantiene a lo largo de todo el proceso, lo que es muy importante puesto que el producto final ha de ser administrado a pacientes y es sumamente importante la uniformidad de tamaño de partícula por debajo de 10 micrómetros para su inhalación. Otra ventaja añadida es la de una excelente capacidad del procedimiento (coeficiente de correlación 0,98) para PSD como demuestra una buena relación lineal del tamaño de partícula de la sustancia medicamentosa con respecto al tamaño de partícula del producto medicamentoso. Y, esto se ajusta a los requisitos rigurosos de la FDA tanto de lote a lote como de unidad a en lo referente a la uniformidad de contenido del lote, reproducibilidad, distribución del tamaño de partícula y uniformidad del contenido del fármaco.

La invención se refiere, además, a la mejora de calidad con respecto tanto a la uniformidad del tamaño de partícula como a la estabilidad de la formulación de la Suspensión Oral y Nasal MDI de furoato de mometasona, solo o combinado con otras sustancias medicamentosas, por ejemplo fumarato de formoterol, por la regulación del tamaño de partícula del furoato de mometasona suspendido. Para el MDI de furoato de mometasona, se ha descubierto que la calidad del producto medicamentoso va unida al intervalo del tamaño de partícula de la sustancia medicamentosa suspendida. Existe una correlación de orden de categoría de la calidad del producto con una disminución del intervalo de tamaño de la sustancia medicamentosa correspondiente suspendida en el producto.. Se ha determinado que la sustancia medicamentosa que contiene una alta proporción de cristales grandes > que la que tiene un tamaño de partícula mayor que 10 micrómetros, da lugar con el tiempo y la temperatura a un producto con un crecimiento inaceptable de las partículas. Sin embargo, se ha encontrado que cuando el tamaño de partícula de la sustancia medicamentosa es menor que 10 micrómetros, se obtiene un producto que tiene partículas del fármaco suspendidas, uniformes, con un perfil del tamaño de partícula sorprendente y marcadamente mejorado y estable con el tiempo y la temperatura.

En el caso del MDI por vía oral que contiene furoato de mometasona, se indica a continuación (para dosis de 2 actuaciones), un ejemplo de un perfil aceptable de un producto para la potencia por actuación de 100 microgramos, usando un Dispositivo de Impacto en Cascada de Anderson y una puerta de entrada de 1 litro.

Grupo 1 - Puerta de entrada + Fase 0 = 9,14 μ g

Grupo 2 - Fase 1 + Fase 2 = 18-19 μ g

Grupo 3 - Fase 3 + Fase 4 = 131-132 μ g

Grupo 4 - Fase 5-Filtro = 26-27 μ g

ES 2 297 262 T3

Grupo 5 - Recuperación total del fármaco = 194-198 μg

% de partículas finas (Fases 3-Filtro) = 79-82%.

5 El tamaño del furoato de mometasona contenido en el producto medicamentoso puede ser regulado de los modos que siguen. En primer lugar, la sustancia medicamentosa pueden ser molida más eficazmente antes de proceder a la fabricación del lote. Esto incluiría reducir la velocidad de alimentación a la micronización, empleando clasificación centrífuga para separar las partículas mayores y aumentando el número de ciclos con que el material es alimentado al micronizador (es decir, micronización doble). Alternativamente, la sustancia medicamentosa puede ser secada por 10 pulverización antes de producir la fabricación del lote (por ejemplo, incluyendo tecnología super crítica de fluidos) para crear partículas de la sustancia medicamentosa uniformemente pequeñas. Asimismo, el proceso de fabricación puede ser modificado por diversos métodos, por ejemplo, reduciendo la temperatura de fabricación del lote, reduciendo el nivel de alcohol usado para preparar el concentrado de fármaco, y/o reduciendo el tiempo de homogeneización. Finalmente, otros procedimientos de regulación del tamaño de partícula de sustancias medicamentosas conocidos en 15 la técnica, por ejemplo, usando tensioactivos u otros enfoques de retardo del crecimiento del tamaño de partículas. Este aspecto de la invención no es específico de los compuestos y no se refiere solamente al furoato de mometasona. Se aplica también a otros sistemas en los que un material o varios materiales están suspendidos en un medio líquido.

20 Las descripciones anteriores de varias realizaciones de la invención son representativas de diversos aspectos de la invención, y no están destinadas a ser exhaustivas o limitantes de las formas precisas descritas. Muchas modificaciones y variaciones pueden ocurrir, sin duda alguna, a los expertos en la técnica. Se entiende que el alcance de la invención será completamente definido solamente por las reivindicaciones que se acompañan.

Ejemplo 1

25 La zona de preparación de la composición debe estar, preferiblemente, a una temperatura ambiente de $\leq 21^\circ\text{C}$ y un nivel de humedad relativa de $\leq 60\%$. El depósito de preparación de la composición debe estar presurizado a un mínimo de 700 kPa manométricos y debe disponer de una válvula de seguridad que permite la salida lenta del contenido si la presión excede de 700 kPa manométricos.

30 Se carga aproximadamente el 90% del alcohol en un recipiente de premezcla adecuado. Se enfriá el contenido del recipiente de premezcla a $0 \pm 5^\circ\text{C}$. Se carga el ácido oleico en el recipiente de premezcla con homogeneización (Silver-son). Se lava el recipiente de pesada con el resto del alcohol (aproximadamente 10%) y se añade el líquido de lavado al recipiente de premezcla con homogeneización. Se somete a homogeneización durante 5 minutos aproximadamente 35 o hasta que el ácido oleico se ha disuelto completamente.

Se carga el furoato de mometasona anhidro micronizado al recipiente de premezcla y se somete a homogeneización, (Silverson) a alta velocidad durante 5 minutos aproximadamente o hasta que se ha formado una suspensión uniforme y suave. Se determina el peso de furoato de mometasona anhidro que queda en el contenedor después de cargarlo al lote. 40 Si el peso es mayor que el 0,5% de la carga teórica de ingrediente activo del lote, se añade al lote después compuesto activo adicional (equivalente a la cantidad que ha quedado en el contenedor).

Seguidamente, se carga el contenido del recipiente de premezcla al depósito de preparación de la composición. Se cierra herméticamente el depósito de preparación. Se carga al depósito herméticamente cerrado el HFA 227 que 45 ha sido filtrado a través filtro ensayado para comprobar su integridad, por ejemplo, un filtro de cartucho Aervent de Millipore con juntas tóricas encapsuladas de teflón.

Se comienza la agitación con un mezclador adecuado (mezclador propulsor) y se continúa mientras dura la operación de llenado. Se comienza la circulación del producto a través de la máquina llenadora de aerosoles (Pamasol) manteniendo la temperatura del depósito de preparación de la composición en refrigeración (aproximadamente $0 \pm 10^\circ\text{C}$) mientras dura la operación de llenado.

50 Se acopla y se ajusta la válvula sobre el envase. La pauta de altura del engarce de la válvula debe ser $5,7 \pm 0,1$ mm (medido mediante un calibre Socoge). La pauta del diámetro del engarce de la válvula es $17,7 \pm 0,1$ mm (medido mediante un micrómetro). Los intervalos pueden variar, según es sabido por los expertos en la técnica. Se realizan medidas periódicamente y se llevan a cabo los ajustes necesarios para conseguir los valores de las pautas recomendados. Se mide el peso requerido de producto en cada envase. Se comprueba periódicamente el peso de producto llenado y se llevan a cabo los ajustes necesarios para conseguir los límites de control en proceso.

60 Se realiza el ensayo de hermeticidad sobre los envases una vez concluida la fabricación del lote (al menos 1 envase de cada 500) mediante inmersión en un baño de agua a $55-60^\circ\text{C}$ durante 5-10 minutos. Las muestras sometidas al ensayo de hermeticidad no deben mostrar pérdida ni deformación permanente. Se desecha cualquier parte del lote en que se ha observado en este ensayo pérdida o deformación. El ensayo de hermeticidad se llevó a cabo de conformidad con la especificación 49 CFR 173.300(b) (3)).

65 Se mantienen los envases durante un mínimo de 10 días antes de efectuar el ensayo de pulverización. Una vez completado el período de mantenimiento, se lleva a cabo el ensayo de pulverización (mínimo, 3 actuaciones/envase) y se comprueba el peso de los envases según los procedimientos operatorios conocidos en la técnica.

Ejemplo 2

5 Inicialmente se determinó que debe mantenerse una presión mínima de 210 kPa en el interior del recipiente de preparación del producto con objeto de poder cumplir los requisitos de peso de llenado de producto. Esta presión es necesaria para la correcta operación de la bomba Pamasol de doble pistón, que hace pasar el producto desde el depósito de preparación de la composición a la máquina de llenado Pamasol.

10 La presión de 210 kPa en el sistema puede ser obtenida aumentando la temperatura del recipiente de producto a $> 10^{\circ}\text{C}$. Esto da por resultado la evaporación de propulsor (es decir, el HFA-227) hacia el espacio de cabeza del recipiente de mezcla, lo que se hace de mayor importancia durante el curso de la operación de llenado, es decir, a medida que el espacio de cabeza del recipiente aumenta debido a la salida de producto. Así pues, a medida que la concentración de agente propulsor disminuye, la concentración de los otros ingredientes del producto aumentan proporcionalmente, dando lugar a niveles que no pueden cumplir las especificaciones del producto.

15 En otra realización de la presente invención, se puede recargar agente propulsor al lote en el momento en que la evaporación sea lo bastante importante para afectar a la calidad del producto. Este enfoque añade una etapa adicional a la fabricación de los lotes, pero también puede dar lugar a un procedimiento menos robusto dado que los niveles añadidos son difíciles de controlar y son un proceso que consume tiempo.

20 Medios alternativos de tener una presión de 210 kPa en el recipiente y permitir al mismo tiempo que la temperatura sea lo bastante baja para evitar la evaporación del agente propulsor, consisten en cargar gases a alta presión, es decir, nitrógeno, aire comprimido, etc., al recipiente de preparación del producto. Este enfoque tiene también muchos inconvenientes que incluyen la introducción de niveles incrementados de agua en el producto, degradación del fármaco por aire y compuestos sensibles a la humedad y formación de bolsas de gases retenidos dentro del líquido (es decir, 25 burbujas de aire) que pueden dar lugar a la distribución de dosis erróneas.

30 Esta invención, es una mejora sustancial respecto a la actual operación de llenado de una etapa Pamasol, ya que permite que el producto sea llenado reproduciblemente a baja presión ($< 210 \text{ kPa}$) y por tanto resuelve las cuestiones anteriores. En un aspecto de la invención, figura el uso de un sistema de bomba, única o doble, para el llenado de formulaciones de aerosoles desde el depósito de preparación de la composición al tiempo que se mantiene la recirculación a través de los conductos de llenado. Estas bombas actúan como sigue; Se usa una sola bomba cuando la presión en el depósito es 0 a 70 kPa. Esta bomba puede adquirirse como una bomba Versa-Matic de doble diafragma. Una bomba alternativa es la bomba Versa-Matic de doble diafragma o la bomba Pamasol de doble diafragma, para el caso de que la presión sea mayor que 70 kPa y todavía inferior a 105 kPa. La secuencia de las bombas y el depósito en 35 este sistema doble es crítica y debe estar en el orden siguiente. Depósito de preparación de la composición, después la bomba Versa-Matic de doble diafragma, la bomba Pamasol de doble diafragma y finalmente la máquina llenadora Pamasol. Este aspecto de la invención viene dictado por la capacidad de mantenimiento de la presión de las dos bombas y el requisito de presión para la máquina llenadora Pamasol.

40 Ambos sistemas de bombas, tanto individualmente como combinadas, por ejemplo el sistema de una sola bomba utilizando la bomba Versa-Matic de doble diafragma, como el sistema de dos bombas utilizando la bomba Versa-Matic de doble diafragma y la bomba Pamasol de doble diafragma, mantienen la presión por encima de 210 kPa. Esta presión es requerida por la máquina llenadora Pamasol para efectuar un llenado reproducible en los envases de aerosol así como para mantener una recirculación apropiada a través de los conductos de llenado.

45 Con este nuevo sistema, se cumple el requisito de peso de producto llenado y el rendimiento de lote es $> 90\%$.

50 Por consiguiente, en un aspecto de la presente invención, ha sido llevado a cabo el procedimiento operatorio que sigue. Inicialmente, se hace pasar nitrógeno durante 15 minutos aproximadamente por el recipiente de preparación, la bomba de doble pistón, la máquina llenadora Pamasol y todos los conductos. Después se evaca la totalidad de los gases por vacío. Se activa el dispositivo refrigerador y se fija la temperatura en -20 grados Celsius aproximadamente. Se prepara un lote de aerosol cargando la totalidad de los ingredientes en un recipiente de preparación de aerosoles que se cierra herméticamente. Se comienza a mezclar los ingredientes al tiempo que se está enfriando el producto. Se abre la válvula del fondo del recipiente de preparación y se comienza a recircular el producto a través de la bomba de doble émbolo devolviéndolo al recipiente de preparación hasta que la presión del recipiente de preparación es menor o igual que 35 kPa aproximadamente. Se para la bomba y se desconecta el conducto de retorno del recipiente. Se conecta este conducto a la entrada de la máquina llenadora Pamasol y se conecta la salida de la máquina llenadora Pamasol a la entrada del recipiente de preparación. Se comienza a recircular el producto hasta que la presión de vapor es menor o igual que 21 kPa aproximadamente. Se llenan los envases de aerosol de 15 ml con un peso de 55 llenado de aproximadamente 16 g $\pm 0,3$ gramos. Se comprueba el peso de 10 envases tomados del comienzo, mitad y final del lote.

ES 2 297 262 T3

Se obtuvieron los resultados que se exponen a continuación.

TABLA 1

Peso neto de producto llenado en cada envase				
	Envase número	Comienzo del lote (g)	Mitad del lote (g)	Final del lote (g)
5	1	16,23	16,15	16,09
10	2	16,17	16,11	16,09
15	3	16,13	16,13	16,13
20	4	16,16	16,13	16,12
25	5	16,13	16,14	16,11
30	6	16,17	16,10	16,09
35	7	16,14	16,14	16,10
40	8	16,16	16,11	16,11
45	9	16,17	16,11	16,11
50	10	16,16	16,13	16,12
55	Peso medio		16,16	16,13
60	Peso medio		16,11	16,11

Durante todo el proceso de llenado, al comienzo del lote el recipiente de preparación se hizo operar a 21 kPa y a una temperatura de -11,1 grados Celsius. A la mitad del proceso el recipiente de preparación se hizo operar a 3,5 kPa y a una temperatura de -12,5 grados Celsius, y al final del proceso el recipiente de preparación se hizo operar a 0 kPa y a una temperatura de -3,3 grados Celsius.

Ejemplo 3

Otro aspecto de la presente invención está definido como un nuevo método de llenado de una etapa y fabricación/composición de un sistema de dispersión de una suspensión bien mezclada, por ejemplo, furoato de mometasona en un medio de suspensión de etanol/ácido oleico al que se añaden continuamente pequeñas cantidades del agente propulsor, por ejemplo, HFA-227, HFA-134a, CFC 11, 12, 114, hasta un peso final en un recipiente de preparación puesto bajo presión.

La base de la invención es la adición continua de agente propulsor vaporizado o líquido para compensar y evitar la pérdida gradual de agente impulsor desde la fase líquida a la fase vapor, es decir, evaporación. Esta evaporación tiene lugar durante el transcurso del llenado y conduce a un aumento gradual de la concentración de la sustancia medicamentosa activa, el furoato de mometasona, en el producto terminado. Esta pérdida de agente propulsor está inducida por el hecho de que la composición de las fases líquida y vapor no es la misma. El vapor se hace más rico en el componente más volátil (el agente propulsor) y por tanto la fracción molar de este componente más volátil es mayor en la fase vapor mientras que la fracción molar del agente propulsor en la fase líquida disminuye, aumentando de este modo la concentración de la sustancia medicamentosa activa y la mezcla etanol/ácido oleico. La pérdida de propulsor conduce a una disminución del rendimiento final del producto terminado (hasta una pérdida de 30% aproximadamente, debida a porciones finales sin llenar de la suspensión). Este hecho puede requerir el mantener temperaturas de llenado muy bajas, es decir, llenado en frío (para reducir la evaporación) lo que conduce a dificultades tecnológicas y de procesamiento adicionales.

Los enfoques que siguen pueden ser aplicados a la adición de agente propulsor para compensar las pérdidas por evaporación: (1) el agente propulsor se mantiene en 30°C aproximadamente y se añade continuamente (al estado de vapor) al recipiente de preparación de la composición a una velocidad constante; (2) la generación de vapor del agente propulsor puede conseguirse también transportando el agente propulsor líquido a un recipiente de alojamiento despresurizado donde el agente propulsor líquido se deja expandir y por tanto evaporar. El vapor del agente propulsor despresurizado puede añadirse luego al recipiente de preparación de la suspensión según se ha especificado anteriormente; finalmente (3) el agente propulsor puede añadirse también en estado líquido durante todo el proceso de llenado de la fabricación del lote.

ES 2 297 262 T3

Los tres enfoques dan por resultado una suspensión que es dosificada con el equipo de llenado Pamasol a los envases de aerosol individuales a los que previamente se habían ajustado las válvulas apropiadas.

Las ventajas de este método de fabricación mediante la adición continua de agente propulsor son las siguientes: (1)

5 la fabricación de un MDI (Inhalador de Dosis Medidas) con pérdidas por evaporación mínimas; (2) un producto que pone de manifiesto una Uniformidad de Contenido de Fármaco ("DCU") constante durante todo el proceso de llenado; (3) facilidad de fabricación, por ejemplo se evita la necesidad de una excesiva toma de muestras y del ensayo DCU; y (4) un mayor rendimiento producto terminado - puede llenarse hasta un 30% más de producto terminado.

10 Por consiguiente, se prepara un lote de aerosol en un recipiente de preparación de la composición enfriado y herméticamente cerrado, a una temperatura superior a 5 grados Celsius aproximadamente. Se llena recipiente de agente propulsor vaporizado con propulsor hasta aproximadamente el 25% de su capacidad, se pesa y luego se calienta el recipiente a 30 grados Celsius para vaporizar el agente propulsor a una presión de aproximadamente 490 kPa. Se conecta el terminal de vapor del recipiente de agente propulsor vaporizado al recipiente de preparación de la composición del 15 lote. Se abre la válvula situada en el terminal de vapor del recipiente de agente propulsor vaporizado. Se abre y se ajusta la válvula de regulación del recipiente de preparación de la composición para mantener una presión de 210 a 280 kPa durante la operación de llenado. Se llena el producto de aerosol en los envases de 15 ml. Se comprueba el peso llenado de los envases llenos.

20

TABLA 2

Peso neto del producto llenado en cada envase			
Envase número	Comienzo del lote (g)	Mitad del lote (g)	Final del lote (g)
1	16,01	16,01	16,01
2	16,01	16,01	16,00
3	16,02	16,02	16,01
4	16,01	16,01	16,01
5	16,01	16,02	16,01
6	16,01	16,03	16,02
7	16,02	16,00	16,02
8	16,01	16,01	16,02
9	16,01	16,01	16,01
10	16,01	16,01	16,01
Peso medio	16,01	16,01	16,01

50

Son evidencia adicional de la ausencia de evaporación del HFA-227 durante el proceso de llenado debida a la adición del vapor del agente propulsor, los resultados de la Uniformidad de Contenido de Fármaco obtenidos desde el comienzo y el final de la operación de llenado, por ejemplo, aproximadamente 90%, de preferencia aproximadamente 92%.

55

Seguidamente, se llevan a cabo los ensayos de impacto en cascada usando los inhaladores de dosis medidas producidos anteriormente, de preferencia según los patrones de referencia de la USP. Los ensayos de impacto en cascada fueron efectuados utilizando el Dispositivo de Impacto en Cascada de Anderson (Anderson Cascade Impactor) con una puerta de entrada de 1 litro, como es conocido por los expertos en la técnica. Este ensayo demuestra que a medida que aumenta el valor medio de la sustancia medicamentosa, aumenta el tamaño de partícula del producto medicamentoso. La correlación del valor medio de la sustancia medicamentosa con el tanto por ciento de partículas finas de producto es 0,98. El Dispositivo de Impacto en Cascada de Anderson se emplea ampliamente para medir la distribución del tamaño de partículas de partículas transportadas por el aire y más específicamente, los aerosoles de compuestos farmacéuticos. El Dispositivo de Impacto en Cascada de Andersen de ocho fases separa la muestra en nueve intervalos de tamaño cuando se usa con un filtro de apoyo después de la última fase de impacto. La fracción de partículas finas se define como el tanto por ciento de partículas que poseen un tamaño de partícula menor que 4,7 μm . La dosis de partículas finas se define como la cantidad en μg por dosis de tamaño menor que 4,7 μm en cada actuación. El $\mu\text{g}/\text{golpe}$

ES 2 297 262 T3

es la cantidad total de producto medicamentoso emitida, que sale del inhalador de dosis medidas en cada actuación. La distribución del tamaño de partícula del polvo está caracterizada por el diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD).

5

TABLA 3

La tabla que sigue describe los resultados del Dispositivo de Impacto en Cascada de Andersen para una cantidad de 100 µg de furoato de mometasona por actuación, del producto obtenido según el procedimiento de la presente invención.

10

Tamaño medio de la sustancia medicamentosa, µm	MMAD del producto medicamentoso, µm	% de partículas finas del producto medicamentoso
1,14	2,58	79,2
1,19	2,63	75,6
1,25	2,83	68,1
1,38	3,09	56,8
1,53	3,54	40,3
1,77	4,38	37,6

30

TABLA 4

35 La tabla que sigue describe los resultados del Dispositivo de Impacto en Cascada de Andersen para una cantidad de furoato de mometasona de 200 µg por actuación, de producto obtenido según el procedimiento de la presente invención

40

Tamaño medio de la sustancia medicamentosa, µm	MMAD del producto medicamentoso µm	% de partículas finas del producto medicamentoso
1,14	2,79	76,8
1,29	3,42	57,6

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

ES 2 297 262 T3

TABLA 5

La tabla que sigue describe los resultados del Dispositivo de Impacto en Cascada, de Andersen, para una cantidad de 100 μg de furoato de mometasona por actuación, de producto obtenido mediante un procedimiento de dos etapas.

5

Fase del Dispositivo de Impacto en Cascada o accesorio	Límite superior del tamaño de partícula μm	% de recuperación de fármaco durante la operación de llenado del lote		
		0 horas	3,5 horas	24 horas
0	10	1,52 \pm 0,03	1,60 \pm 0,01	3,26 \pm 0,36
1	9,0	8,38 \pm 0,36	8,79 \pm 0,14	19,4 \pm 1,09
2	5,8	12,9 \pm 0,50	11,8 \pm 2,93	18,1 \pm 0,43
3	4,7	34,2 \pm 0,47	32,0 \pm 1,92	25,9 \pm 0,25
4	3,3	17,0 \pm 0,24	14,5 \pm 0,96	6,98 \pm 0,17
5	2,1	5,05 \pm 0,45	4,49 \pm 0,24	3,59 \pm 0,19
6	1,1	2,04 \pm 0,17	2,00 \pm 0,12	1,77 \pm 0,16
7	0,65	0,88 \pm 0,13	0,93 \pm 0,08	0,82 \pm 0,13
F	0,43	1,17 \pm 0,29	1,19 \pm 0,09	1,03 \pm 0,26
Puerta de entrada	n/a	12,7 \pm 1,21	16,0 \pm 5,00	14,8 \pm 1,86
Cubiertas	n/a	4,16 \pm 0,45	4,35 \pm 0,32	5,03 \pm 0,41

45 Como resulta evidente de una comparación de los tamaños de partícula a lo largo del tiempo durante el proceso de llenado, existe una variación importante del tamaño de partícula en las primeras etapas del proceso con respecto al tamaño de partícula al final de la operación de llenado. Es muy importante que el tamaño de partícula permanezca consistente durante el proceso.

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

ES 2 297 262 T3

TABLA 6

La tabla que sigue describe los resultados obtenidos con el Dispositivo de Impacto en Cascada de Andersen con una puerta de entrada de 1 litro para una cantidad de 100 μg de furoato de mometasona por actuación, de producto 5 obtenido según el procedimiento de la presente invención.

Fase del Dispositivo de Impacto en Cascada o accesorio	Límite superior del tamaño de partícula μm	% de recuperación de fármaco durante el llenado del lote		
		0 horas	24 horas	48 horas
0	10	1,12 \pm 0,11	1,32 \pm 0,30	1,28 \pm 0,08
1	9,0	5,56 \pm 0,09	6,45 \pm 1,43	6,23 \pm 0,67
2	5,8	9,74 \pm 0,14	11,2 \pm 1,53	10,9 \pm 1,30
3	4,7	35,9 \pm 0,83	36,5 \pm 1,15	35,6 \pm 4,73
4	3,3	23,3 \pm 0,16	22,2 \pm 1,69	22,1 \pm 0,39
5	2,1	7,17 \pm 0,33	7,14 \pm 0,24	7,08 \pm 0,39
6	1,1	2,03 \pm 0,21	2,25 \pm 0,04	2,08 \pm 0,19
7	0,65	0,74 \pm 0,10	0,83 \pm 0,04	0,78 \pm 0,09
F	0,43	1,13 \pm 0,27	0,99 \pm 0,18	0,90 \pm 0,04
Puerto de entrada	n/a	9,10 \pm 0,33	8,96 \pm 2,77	9,94 \pm 0,23
Cubiertas	n/a	4,00 \pm 0,88	4,38 \pm 0,35	4,49 \pm 0,16

Como resulta evidente de una comparación de los tamaños de partícula a lo largo del tiempo, existe una disminución importante en el cambio del tamaño de partícula durante el curso de la fabricación del lote (por ejemplo, 0 a 48 horas) para el procedimiento de una etapa en comparación con los cambios observados durante la fabricación utilizando el procedimiento de llenado de dos etapas. Puertos de entrada diversos del Dispositivo de Impacto en Cascada de Andersen pueden cambiar las distribuciones de tamaños de partícula que se proporcionan en las tablas, como es sabido por los expertos en la técnica.

50

55

(Tabla pasa a página siguiente)

60

65

ES 2 297 262 T3

TABLA 7

La tabla que sigue describe los resultados del Dispositivo de Impacto en Cascada de Andersen para una cantidad de 100 μg de furoato de mometasona por actuación, de producto obtenido según el procedimiento de la presente invención, de otro lote.

Fase del Dispositivo de Impacto en Cascada o accesorio	Límite superior del tamaño de partícula μm	% de recuperación de fármaco durante el llenado del lote		
		0 horas	24 horas	48 horas
0	10	0,80 \pm 0,03	0,80 \pm 0,07	0,79 \pm 0,03
1	9,0	2,78 \pm 0,10	2,56 \pm 0,01	2,38 \pm 0,25
2	5,8	5,07 \pm 0,20	5,13 \pm 0,24	5,24 \pm 0,19
3	4,7	25,7 \pm 0,64	25,7 \pm 0,89	26,6 \pm 0,46
4	3,3	34,4 \pm 1,31	33,3 \pm 2,71	32,1 \pm 2,08
5	2,1	14,1 \pm 0,68	12,7 \pm 1,43	11,3 \pm 1,07
6	1,1	2,68 \pm 0,06	2,66 \pm 0,17	2,81 \pm 0,05
7	0,65	0,90 \pm 0,05	0,96 \pm 0,15	0,99 \pm 0,03
F	0,43	0,86 \pm 0,04	0,84 \pm 0,03	0,91 \pm 0,04
Puerto de entrada	n/a	8,95 \pm 1,36	8,42 \pm 1,13	9,22 \pm 3,25
Cubiertas	n/a	3,68 \pm 0,44	3,72 \pm 0,39	3,70 \pm 0,58

De nuevo, como resulta evidente de una comparación de los tamaños de partícula a lo largo del tiempo, existe una disminución importante en el cambio del tamaño de partícula durante el curso de fabricación del lote (por ejemplo, 0 a 48 horas) para el procedimiento de una etapa en comparación con los cambios observados durante la fabricación utilizando el procedimiento de llenado de dos etapas.

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

TABLA 8

La exposición que sigue describe un resumen de los resultados del Dispositivo de Impacto en Cascada de Andersen, que compara los agrupamientos de 100 µg/actuación de furoato de mometasona, de producto obtenido por ambos procedimientos, el de una sola etapa y el de dos etapas.

Agrupamiento	Fase o Accesorio del Dispositivo de Impacto en Cascada	Límite superior del tamaño de partícula µm	Recuperación de fármaco µg	
			2 Etapas	1 Etapa
I	Puerto de entrada, cubierta	> 10	2,7-56,5	29,4-38,1
II	0-2	4,7-10	29,8-84,7	41,6-46,2
III	3,4	2,1-4,7	57,2-124	91,5-101
IV	5-F	< 2,1	13,6-24,1	27,5-31,8

Como resulta evidente, el procedimiento de llenado de una etapa elimina el crecimiento del tamaño de partícula durante la fabricación, de un modo mejorado con respecto al procedimiento de llenado de dos etapas, cumpliendo de este modo los requisitos rigurosos de mantenimiento de un intervalo del tamaño de partícula más estrecho y reproducible del producto medicamentoso. Sin duda, con el procedimiento de una etapa se obtuvo un intervalo estrecho de tamaños de partícula (91,5%-101%) lo que es muy deseable, en oposición al intervalo sumamente ancho (57,2%-124%) para las formulaciones producidas mediante el procedimiento de dos etapas.

Las descripciones anteriores de diversas realizaciones de la invención son representativas de diversos aspectos de la invención, y no tienen la finalidad de ser exhaustivas ni limitarse a las formas precisas descritas. Muchas modificaciones y variaciones se ocurrirán, sin duda, a los expertos en la técnica. Se determina que el alcance de la invención será totalmente definido únicamente por las reivindicaciones que se incluyen.

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para introducir una suspensión o una solución de un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en furoato de mometasona anhidro, fumarato de formoterol y sus mezclas, en un envase inhalador de dosis medidas, teniendo dicho envase una válvula fijada al mismo, cuyo procedimiento comprende las etapas de:

- 10 a) introducir dicho compuesto, un tensioactivo y un agente propulsor exento de clorofluorcarbono, en un recipiente que se mantiene bajo presión, para formar una solución o una suspensión;
- 15 b) hacer circular dicha suspensión o dicha solución desde el recipiente a través de un conducto que incluye una cabeza de llenado;
- c) poner dicha cabeza de llenado en comunicación con dicho envase inhalador de dosis medidas a través de dicha válvula de dicho envase inhalador de dosis medidas;
- 20 d) introducir una cantidad de tal suspensión o solución en el envase desde la cabeza de llenado del conducto, a través de dicha válvula de dicho envase inhalador de dosis medidas;
- e) retirar dicha cabeza de llenado de dicho envase inhalador de dosis medidas; y
- f) cerrar herméticamente dicho envase inhalador de dosis medidas.

25 2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho procedimiento comprende las etapas de:

- a) introducir dicho compuesto, un tensioactivo y un agente propulsor exento de clorofluorcarbono, en un recipiente que se mantiene bajo presión, para formar una suspensión o una solución, en el que dicha presión es mayor que 210 kPa, aproximadamente.;
- 30 b) hacer circular dicha suspensión o dicha solución desde el recipiente a través de un conducto que incluye una cabeza de llenado y una bomba de doble diafragma;
- c) poner en comunicación dicha cabeza de llenado con dicho envase inhalador de dosis medidas, a través de dicha válvula de dicho envase inhalador de dosis medidas;
- 35 d) introducir una cantidad de tal suspensión o solución en el envase desde la cabeza de llenado del conducto, a través de dicha válvula de dicho envase inhalador de dosis medidas;
- e) retirar dicha cabeza de llenado de dicho envase inhalador de dosis medidas; y
- 40 f) cerrar herméticamente dicho envase inhalador de dosis medidas.

45 3. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho procedimiento comprende las etapas de:

- a) introducir dicho compuesto, un tensioactivo y un agente propulsor exento de clorofluorcarbono, en un recipiente que se mantiene bajo presión, para formar una suspensión o una solución, en el que dicha presión es aproximadamente 70 kPa a aproximadamente 105 kPa;
- 50 b) hacer circular dicha suspensión o dicha solución desde el recipiente a través de un conducto que incluye una cabeza de llenado y una bomba de doble diafragma;
- c) poner en comunicación dicha cabeza de llenado con dicho envase inhalador de dosis medidas, a través de dicha válvula de dicho envase inhalador de dosis medidas;
- 55 d) introducir en el envase una cantidad de dicha suspensión o dicha solución desde la cabeza de llenado del conducto, a través de dicha válvula de dicho envase inhalador de dosis medidas;
- e) retirar dicha cabeza de llenado de dicho envase inhalador de dosis medidas; y
- 60 f) cerrar herméticamente dicho envase inhalador de dosis medidas.

65 4. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho procedimiento comprende las etapas de:

- a) introducir dicho compuesto, un tensioactivo y un agente propulsor exento de clorofluorcarbono, en un recipiente que se mantiene bajo presión, para formar una suspensión o una solución, en el que dicha presión es aproximadamente 0 kPa a aproximadamente 70 kPa;

- b) hacer circular dicha suspensión o dicha solución desde el recipiente a través de un conducto que incluye una cabeza de llenado y una bomba de un solo diafragma;
- 5 c) poner en comunicación dicha cabeza de llenado con dicho envase inhalador de dosis medidas, a través de dicha válvula de dicho envase inhalador de dosis medidas;
- d) introducir en el envase una cantidad de tal suspensión o solución desde la cabeza de llenado del conducto, a través de dicha válvula de dicho envase inhalador de dosis medidas;
- 10 e) retirar dicha cabeza de llenado de dicho envase inhalador de dosis medidas; y
- f) cerrar herméticamente dicho envase inhalador de dosis medidas.
- 15 5. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es furoato de mometasona anhidro.
6. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el agente propulsor exento de clorofluorcarbono está seleccionado entre el grupo que consiste en HFA 227 y HFA 134a.
- 20 7. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el compuesto está micronizado, y en el que al menos el 90% del compuesto tiene un tamaño de partícula menor de $10 \mu\text{m}$.
8. El producto obtenido mediante el procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que al menos el 90% del compuesto tiene un tamaño de partícula menor de $10 \mu\text{m}$.
- 25 9. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es una combinación de furoato de mometasona anhidro y fumarato de formoterol, y dicho procedimiento comprende las etapas de:
- a) introducir furoato de mometasona anhidro, fumarato de formoterol, un tensioactivo y un agente propulsor exento de clorofluorcarbono, en un recipiente que se mantiene bajo presión, para formar una suspensión o una solución;
- 30 b) hacer circular dicha suspensión o dicha solución desde el recipiente, a través de un conducto que incluye una cabeza de llenado;
- c) poner en comunicación dicha cabeza de llenado con dicho envase inhalador de dosis medidas, a través de dicha válvula de dicho envase inhalador de dosis medidas;
- d) introducir una cantidad de tal suspensión o solución en el envase desde la cabeza de llenado del conducto, a través de dicha válvula de dicho envase inhalador de dosis medidas;
- 40 e) retirar dicha cabeza de llenado de dicho envase inhalador de dosis medidas; y
- f) cerrar herméticamente dicho envase inhalador de dosis medidas.
- 45 10. El procedimiento según la reivindicación 9, en el que agente propulsor exento de clorofluorcarbono está seleccionado entre el grupo que consiste en HFA 227 y HFA 134a.
11. El procedimiento según la reivindicación 9 ó 10, en el que el furoato de mometasona anhidro y el fumarato de formoterol están micronizados, y en el que al menos el 90% del furoato de mometasona anhidro y el fumarato de formoterol tiene un tamaño de partícula menor de $10 \mu\text{m}$.
- 50 12. El producto obtenido mediante el procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en el que al menos el 90% del furoato de mometasona anhidro y el fumarato de formoterol tiene un tamaño de partícula menor que $10 \mu\text{m}$.
- 55 13. El producto según la reivindicación 12, en el que por actuación de dicho inhalador de dosis medidas se dispensa aproximadamente $100 \mu\text{g}$ a aproximadamente $200 \mu\text{g}$ de furoato de mometasona anhidro y aproximadamente $6 \mu\text{g}$ a aproximadamente $12 \mu\text{g}$ de fumarato de formoterol, por dosis.

60

65