



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 317 306**

51 Int. Cl.:

A61K 9/72 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05791779 .1**

96 Fecha de presentación : **12.10.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1811981**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.08.2007**

54

Título: **Procedimiento para la preparación de formulaciones en aerosol en suspensión, en el que las partículas se forman por precipitación dentro de un frasco de aerosol.**

30

Prioridad: **12.10.2004 US 617686 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2009

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2009

73

Titular/es: **Generics (UK) Limited**
Albany Gate, Darkes Lanes
Potters Bar, Hertfordshire EN6 1AG, GB

72

Inventor/es: **Bovet, Li Li y**
Holt, Jay T.

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 317 306 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 la preparación de formulaciones en aerosol en suspensión, en el que las partículas se forman por precipitación dentro de un frasco de aerosol.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere, en general, a formulaciones en aerosol medicinales y, en particular, a procesos para preparar formulaciones en aerosol en suspensión para su uso en la terapia de inhalación.

10 Antecedentes de la invención

Los inhaladores dosimétricos (MDI) presurizados son dispositivos de amplio uso para la administración de medicamentos al tracto respiratorio mediante inhalación a través de la vía oral y nasal. Aunque los MDI se utilizan principalmente para la administración tópica de fármacos al tracto respiratorio para el tratamiento de enfermedades tales como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), cada vez hay más interés en su uso para la administración sistémica de fármacos. Las clases de medicamentos que habitualmente se administran mediante MDI incluyen broncodilatadores (por ejemplo, beta-agonistas y anticolinérgicos), corticosteroides y antialérgicos. Véase Anthony Hickey, Pharmaceutical Inhalation Aerosol Technology, Marcel Dekker, Nueva York (2004), para unos antecedentes generales de esta forma de terapia.

Las formulaciones en MDI están formadas, al menos en parte, por un medicamento y un propelente. Las formulaciones en MDI pueden comprender también uno o más excipientes distintos del propelente.

25 Las formulaciones en MDI se caracterizan, en general, por ser disoluciones o suspensiones. Una formulación en disolución comprende el medicamento disuelto o solubilizado en un propelente o en una mezcla de propelente y uno o más excipientes. Una formulación en suspensión contiene el medicamento en forma de partículas que están dispersas en el propelente o en una mezcla de propelente y uno o más excipientes.

30 Tradicionalmente, el sistema propelente utilizado en los MDI ha consistido en uno o más clorofluorocarbonos (CFC), tales como freón 11 (CCl_3), freón 12 (CCl_2F_2) y freón 114 ($\text{CF}_2\text{ClCF}_2\text{Cl}$). Sin embargo, en la actualidad se cree que los propelentes de CFC han provocado la degradación del ozono estratosférico y, por tanto, su producción y uso están desapareciendo.

35 Los propelentes de hidrofluoroalcanos (HFA), en particular 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA-134a) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA-227) son alternativas favorecidas en la actualidad a los propelentes de CFC para la administración de fármacos respiratorios porque no disminuyen el ozono. Se han propuesto otras alternativas a los CFC, incluyen el éter dimetílico y los hidrocarburos de bajo peso molecular, tales como el propano y el butano.

40 La eficacia de un dispositivo en aerosol, tal como un MDI, es una función de la dosis depositada en el sitio apropiado del tracto respiratorio. El depósito se ve afectado por varios factores, de los cuales uno de los más importante es el tamaño de partícula aerodinámico. La distribución de los tamaños de partícula aerodinámicos de las partículas sólidas y/o gotas en el aerosol puede caracterizarse por su diámetro aerodinámico de mediana de la masa (MMAD, el diámetro alrededor del cual los diámetros aerodinámicos de las masas se distribuyen de forma igual) y la desviación estándar geométrica (GSD, la medida de la variabilidad de los diámetros de partícula aerodinámicos). Las partículas del aerosol con un MMAD y GSD equivalente tienen un depósito similar en el tracto respiratorio, independientemente de su composición.

50 Para una terapia de inhalación, existe una preferencia por aerosoles en los que las partículas para la inhalación tienen un MMAD de aproximadamente 0,5 a 100 μm , dependiendo del sitio previsto de depósito. Las partículas menores que 0,5 μm pueden exhalarse, y las partículas mayores que 100 μm pueden obstruir la válvula dosificadora o el orificio accionador.

55 Para una terapia de inhalación que se dirija a los pulmones, existe una preferencia por aerosoles en los que las partículas para la inhalación tienen un MMAD de aproximadamente 0,5 a 10 μm , más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 5 μm , y lo más preferible de aproximadamente 0,5 a 3 μm . Las partículas con un diámetro mayor que aproximadamente 5 μm se depositan principalmente mediante impacto inercial en la orofaringe, las partículas con un diámetro de aproximadamente 0,5 a 5 μm son ideales para el depósito en las vías respiratorias conductoras, y las partículas con un diámetro de aproximadamente 0,5 a 3 μm son deseables para la administración en aerosol a la periferia pulmonar.

60 Para una terapia de inhalación que se dirija a la nariz, en la que el medicamento es para el tratamiento tópico de tejidos dentro de la nariz, o debe ser absorbido a través de la mucosa nasal para tener un efecto sistémico (es decir, a través de la denominada vía nasal), existe una preferencia por aerosoles en los que las partículas para la inhalación tienen un MMAD de aproximadamente 5 a 100 μm , preferiblemente de aproximadamente 5 a 50 μm , más preferiblemente de aproximadamente 5 a 25 μm , o cuando la penetración más allá de la cavidad nasal resulta indeseable, dentro del intervalo de aproximadamente 10 a 100 μm preferiblemente de aproximadamente 10 a 50 μm , y más preferiblemente de aproximadamente 10 a 25 μm .

ES 2 317 306 T3

En la técnica se conocen numerosos métodos para la preparación de formulaciones en aerosol en suspensión para MDI. Los métodos conocidos en general comprenden mezclar los polvos del medicamento preformados, que tienen un tamaño adecuado para la terapia de inhalación, con el propelente y opcionalmente con uno o más excipientes. El control de la distribución del tamaño de partícula de las partículas del aerosol generadas a partir de la formulación en aerosol en suspensión se realiza principalmente a través del control de la distribución del tamaño de partícula de los polvos del medicamento utilizados para preparar la formulación. Por tanto, normalmente se pone mucho cuidado para evitar la disolución de los polvos del medicamento en los excipientes, puesto que cualquier disolución de los polvos del medicamento durante la fabricación de la formulación produciría una pérdida en el control del tamaño de partícula.

Los métodos convencionales para generar polvos de medicamentos adecuados para la preparación de formulaciones para la terapia de inhalación, tales como formulaciones en aerosol en suspensión para MDI, incluyen la trituración (micronización), el secado por pulverización, y la recristalización de fluidos supercrítica.

Los procesos convencionales para la fabricación de MDI se caracterizan, en general, por ser de "llenado por presión" o de "llenado en frío". En el llenado por presión, el medicamento en polvo, opcionalmente combinado con uno o más excipientes, se coloca en un recipiente de aerosol adecuado capaz de soportar la presión de vapor del propelente y equipado con una válvula dosificadora. El propelente entonces se fuerza, en forma de líquido, a través de la válvula hacia el recipiente. En un proceso alternativo de llenado por presión, el fármaco en partículas se combina en un recipiente del proceso con el propelente y opcionalmente con uno o más excipientes, y la suspensión de fármaco resultante se traslada a través de la válvula dosificadora ajustada a un recipiente de MDI adecuado. En el llenado en frío, el medicamento en polvo, el propelente (que se enfría por debajo de su punto de ebullición), y opcionalmente uno o más excipientes, se añaden al recipiente de MDI, y se ajusta una válvula dosificadora al recipiente. Para ambos procesos de llenado por presión y en frío, a veces se incluyen, de manera ventajosa, otras etapas, tales como el mezclado, la sonicación y la homogeneización. Véase Lachman *et al.*, en *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Lea & Febiger, Filadelfia (1986) para un informe acerca de los procedimientos de fabricación convencionales de MDI.

El xinafoato de salmeterol es un broncodilatador estimulante de beta-adrenorreceptores selectivo y potente que se utilizado con mucho éxito en la inhalación para un alivio inmediato de los espasmos en el asma. El salmeterol se describe en la descripción de patente del Reino Unido nº 2140800. La sal xinafoato del salmeterol es una sal farmacéuticamente aceptable particularmente preferida para su uso en la terapia de inhalación.

El fenoterol es un broncodilatador adrenérgico utilizado para el tratamiento del asma y la COPD. La sal bromhidrato del fenoterol es una sal farmacéuticamente aceptable particularmente preferida para su uso en la terapia de inhalación.

El ipratropio es un broncodilatador anticolinérgico utilizado en la inhalación para el tratamiento del asma, la COPD y la rinitis alérgica. La sal bromuro del ipratropio es una sal farmacéuticamente aceptable particularmente preferida para su uso en la terapia de inhalación.

Breve resumen de la invención

La presente invención proporciona procesos para preparar formulaciones en aerosol en suspensión adecuadas para la terapia de inhalación, en las que las partículas del medicamento para la inhalación se forman *in situ* durante el proceso de fabricación de la formulación.

Por consiguiente, la presente invención proporciona, en un primer aspecto, un método para preparar una formulación en aerosol en suspensión que comprende un medicamento en partículas y un propelente, en el que una disolución del medicamento se mezcla con el propelente bajo condiciones que provocan que se forme un precipitado del medicamento a partir de la disolución, y en el que la disolución del medicamento se mezcla con el propelente en un bote de aerosol.

El precipitado preferiblemente comprende partículas del medicamento en una forma adecuada para su uso en la terapia de inhalación. El precipitado puede comprender partículas del medicamento en una forma adecuada para la administración a los pulmones a través de inhalación oral o nasal, o para la administración a los tejidos internos de la nariz a través de inhalación nasal. El propelente es preferiblemente un gas propelente licuado.

En otro aspecto de la invención, el método para preparar una formulación en aerosol en suspensión comprende las etapas de:

(a) disolver uno o más medicamentos en uno o más disolventes para formar una disolución; y

(b) mezclar uno o mas propelentes con la disolución bajo condiciones eficaces para que precipite, total o parcialmente, al menos uno de los medicamentos.

El mezclado del propelente con la disolución puede realizarse añadiendo el propelente a la disolución o añadiendo la disolución al propelente.

ES 2 317 306 T3

Los procesos de la invención pueden controlarse para lograr unas características deseadas de las partículas del medicamento generadas en la formulación en aerosol en suspensión. Estas características incluyen, pero no se limitan al tamaño de partícula y la distribución del tamaño, la forma de las partículas, la propiedades superficiales y/o el tipo de forma (por ejemplo, forma polifórmica).

5 Puede utilizarse un medicamento con cualquier tamaño de partícula como material de partida para los procesos, incluyendo partículas finas que son adecuadas para su uso en procesos convencionales para preparar formulaciones en aerosol en suspensión, así como partículas con un tamaño no adecuado para su uso en procesos convencionales.

10 La presente invención también proporciona procesos para preparar formulaciones en suspensión que comprenden dos o más medicamentos, en los que las partículas para la inhalación de uno o más medicamentos se forman *in situ* durante la fabricación de la formulación.

15 La presente invención es aplicable a la preparación de formulaciones en aerosol en suspensión, incluyendo, aunque no se limitan a la preparación de formulaciones en aerosol en suspensión de medicamentos previstos para ser administrados mediante inhalación, en forma de dosis medidas de un pulverizado en aerosol, utilizando un dispositivo dispensador denominado inhalador dosimétrico (MDI).

20 El medicamento es un agente farmacéuticamente activo, que se emplea preferiblemente en el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad o afección médica, o en una técnica de diagnóstico.

Breve descripción de los dibujos

25 La figura 1 es una gráfica que muestra el impacto de la temperatura del propelente sobre la distribución del tamaño de partícula obtenida mediante un ensayo de impacto en cascada de Andersen de una formulación de xinafoato de salmeterol.

30 La figura 2 es una gráfica que compara la distribución del tamaño de partícula de una formulación de xinafoato de salmeterol preparada mediante la adición del propelente en una etapa, frente a la distribución del tamaño de partícula de la misma formulación preparada mediante la adición del propelente en dos etapas.

35 La figura 3 es una gráfica que compara las distribuciones del tamaño de partícula de varias formulaciones de xinafoato de salmeterol preparadas mediante la disolución del xinafoato de salmeterol, seguida de la precipitación del propelente.

40 La figura 4 es una gráfica que compara la distribución del tamaño de partícula de una formulación preparada según un proceso convencional utilizando xinafoato de salmeterol micronizado, frente a la distribución del tamaño de partícula de la formulación preparada mediante la disolución del xinafoato de salmeterol, seguida de la precipitación del propelente.

La figura 5 es una gráfica de la distribución del tamaño de partícula de una formulación de bromhidrato de fenoterol preparada mediante la disolución del bromhidrato de fenoterol, seguida de la precipitación del propelente.

45 La figura 6 es una gráfica de la distribución del tamaño de partícula de una formulación de bromuro de ipratropio preparada mediante la disolución del bromuro de ipatropio, seguida de la precipitación del propelente.

Descripción detallada de la invención

50 Ahora se ha descubierto, de modo sorprendente, que las partículas del medicamento en formulaciones en aerosol en suspensión para la inhalación pueden generarse *in situ* durante el proceso de fabricación de la formulación. Las partículas del medicamento se forman con un tamaño adecuado para la terapia de inhalación.

55 Por consiguiente, la presente invención proporciona, en un primer aspecto, un método para preparar una formulación en aerosol en suspensión que comprende un medicamento en partículas y un propelente, en el que una disolución del medicamento, que incluye una cantidad del medicamento, se mezcla con el propelente bajo condiciones que provocan que se forme un precipitado del medicamento a partir de la disolución, y en el que la disolución del medicamento se mezcla con el propelente en un bote de aerosol.

60 El precipitado preferiblemente comprende partículas del medicamento en una forma adecuada para su uso en la terapia de inhalación. El precipitado puede comprender partículas del medicamento en una forma adecuada para la administración a los pulmones a través de inhalación oral o nasal, o para la administración a los tejidos internos de la nariz a través de inhalación nasal. El propelente es preferiblemente un gas propelente licuado. El medicamento puede precipitar parcialmente cuando la disolución del medicamento se mezcla con el propelente.

65 En realizaciones, las partículas del medicamento en el precipitado, cuando se aerosolizan, tienen un MMAD de:

(a) aproximadamente 0,5 a 10 μm , aproximadamente 0,5 a 5 μm , o aproximadamente 0,5 a 3 μm , o

ES 2 317 306 T3

(b) aproximadamente 5 a 100 μm , aproximadamente 5 a 50 μm , aproximadamente 5 a 25 μm , aproximadamente 10 a 50 μm , o aproximadamente 10 a 25 μm .

5 La disolución del medicamento se mezcla preferiblemente con el propelente a una temperatura de aproximadamente -100°C a aproximadamente 40°C , de aproximadamente -40°C a aproximadamente 25°C , de aproximadamente -25°C a aproximadamente 5°C , o de aproximadamente -20°C . El propelente y la disolución del medicamento pueden mezclarse en una única etapa, o el propelente puede añadirse a la disolución del medicamento de forma discontinua o en una pluralidad de partes alícuotas.

10 El otro excipiente o los otros excipientes pueden disolverse en la disolución del medicamento que se mezcla con el propelente. El otro excipiente o los otros excipientes pueden estar mezclados con el propelente cuando éste se mezcla con la disolución del medicamento. El otro excipiente o los otros excipientes pueden permanecer en disolución después de que la disolución del medicamento se haya mezclado con el propelente. El otro excipiente o los otros excipientes pueden ser o pueden incluir un agente dispersante, un conservante, un aromatizante, un agente para enmascarar el sabor, un tampón, un antioxidante, un agente antiagregante, un codisolvente o un tensioactivo. El documento WO 02/30394 describe el uso de agentes de relleno en partículas en formulaciones farmacéuticas en aerosol que comprenden una suspensión de partículas del fármaco en un propelente.

15 Un exceso de propelente, más allá del mínimo requerido para precipitar el medicamento, puede mezclarse con la disolución del medicamento.

20 Se prefiere que sustancialmente toda, o al menos una proporción de la disolución del medicamento se introduzca en el bote antes que el propelente. Puede ajustarse una válvula dosificadora al bote antes o después de añadir el propelente al bote.

25 En otras realizaciones, antes de mezclarse con el propelente, la disolución del medicamento se prepara disolviendo el medicamento en un disolvente o mezcla de disolventes. La disolución del medicamento comprende preferiblemente un disolvente, o una mezcla de disolventes, que es miscible con el propelente bajo las condiciones de mezclado. También se prefiere que sustancialmente todo o al menos una proporción del disolvente o mezcla de disolventes permanezca presente en la formulación.

30 En algunas realizaciones, la disolución del medicamento incluye una pluralidad de medicamentos. Al menos dos de dichos medicamentos pueden disolverse en dicha disolución, y uno o más de dichos medicamentos pueden permanecer disueltos después de que la disolución se haya mezclado con el propelente. En realizaciones en las que la disolución de medicamentos incluya una pluralidad de medicamentos, el precipitado también pueden comprender una pluralidad de medicamentos.

35 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar una formulación en aerosol en suspensión que comprende una combinación de medicamentos y un propelente, comprendiendo dicho método llevar a cabo por separado un método según el primer aspecto de la invención con el primer y el segundo medicamento, y después combinar las formulaciones resultantes para proporcionar una única formulación de combinación.

40 En un tercer aspecto, el método para preparar una formulación en aerosol en suspensión comprende las etapas de:

45 (a) disolver uno o más medicamentos en uno o más disolventes para formar una disolución del medicamento; y

(b) mezclar uno o mas propelentes con la disolución bajo condiciones eficaces para que precipite, total o parcialmente, al menos uno de los medicamentos.

50 El mezclado del propelente con la disolución puede realizarse añadiendo el propelente a la disolución o añadiendo la disolución al propelente.

55 El medicamento puede disolverse en el disolvente en una diversidad de formas dependiendo del medicamento. Estos métodos incluyen, pero no se limitan a sonicación, calentamiento, alto cizallamiento, o agitación del medicamento en el disolvente.

En otros aspectos, la invención proporciona un método para preparar un inhalador dosimétrico que comprende realizar un método según la invención.

60 La expresión “formulación en aerosol en suspensión”, tal como se emplea en la presente, se refiere a una formulación adecuada para la terapia de inhalación, por ejemplo, una formulación en MDI, en la que al menos un medicamento está en forma de partículas finas, que están suspendidas o pueden suspenderse, y preferiblemente son sustancialmente insolubles en la formulación. La expresión “partículas finas”, tal como se emplea en la presente, se refiere a partículas del medicamento con un MMAD adecuado para su uso en la terapia de inhalación, tal como se analizó anteriormente.

65 Las partículas finas pueden existir, por ejemplo, en forma de polvo seco, en suspensión en un fluido, o dentro de un aerosol.

ES 2 317 306 T3

En los procesos convencionales, tales como los descritos en las patentes de EEUU nº 3.014.844 y 6.743.413, y en el documento WO 98/13031, las partículas finas en forma de polvos secos son un material de partida necesario para la preparación de las formulaciones en aerosol en suspensión. Una ventaja de los procesos de la presente invención es que no son necesarias partículas finas como material de partida. Debido a que las partículas finas del medicamento se forman a partir de una disolución del medicamento, el tamaño de partícula del medicamento disuelto en la preparación de la disolución no produce impacto sobre el tamaño de las partículas generadas en la formulación en aerosol en suspensión. Por tanto, el medicamento empleado como material de partida para preparar la formulación puede tener un tamaño de partícula que sea adecuado para la terapia de inhalación prevista, o puede tener un tamaño de partícula que no sea adecuado para la terapia de inhalación prevista. Por ejemplo, cuando se prepara una formulación en aerosol en suspensión dirigida a los pulmones y que tenga un MMAD del aerosol deseado menor que $5\ \mu\text{m}$, el medicamento empleado como material de partida para preparar la formulación puede tener un tamaño de partícula (por ejemplo, un diámetro medio de volumen, o X50, medido mediante difracción con láser) menor que $5\ \mu\text{m}$, o puede tener un tamaño de partícula mayor que $5\ \mu\text{m}$. Este aspecto de la invención resulta particularmente ventajoso para medicamentos conocidos por mostrar unas malas características de flujo en estado micronizado. Por ejemplo, como se describe en el documento U.S. 5.795.594, el xinafoato de salmeterol convencionalmente micronizado es cohesivo y está estáticamente cargado. Como otra ventaja, el uso de un medicamento no micronizado en un aspecto de la presente invención evita peligros para la seguridad conocidos, por ejemplo, peligros durante la inhalación, asociados con la manipulación de polvos secos finos.

Las formulaciones en aerosol en suspensión preparadas según la presente invención pueden introducirse en botes de aerosol, o formarse en éstos, adecuados para administrar formulaciones farmacéuticas en aerosol. Los botes de aerosol comprenden, en general, un recipiente o depósito capaz de soportar la presión de vapor del propelente utilizado, tal como una botella de plástico, una botella de vidrio revestida con plástico, o una lata metálica, tal como una lata de aluminio que puede estar opcionalmente anodizada, revestida con laca y/o revestida con plástico (por ejemplo, revestida con un fluoropolímero).

El bote de aerosol puede equiparse con una válvula dosificadora capaz de administrar una dosis medida de la formulación en aerosol en suspensión en forma de un aerosol. Las válvulas adecuadas están disponibles en el mercado en fabricantes muy conocidos en la industria de los aerosoles, por ejemplo, Bepak (por ejemplo, BK356), Valois (por ejemplo, DF10) y 3M-Neotechnic Ltd. (por ejemplo, Spraymiser). El propelente puede añadirse al bote a través de la válvula dosificadora, o el propelente puede añadirse al bote antes de sellar el bote con la válvula dosificadora. Antes del uso, cada bote de aerosol se equipa con un accionador adecuado para dispensar el medicamento desde la válvula dosificadora al paciente.

La formulación en aerosol en suspensión puede formarse dentro del bote de aerosol según un proceso que comprende:

- (a) proporcionar un bote de aerosol;
- (b) cargar en el bote de aerosol una disolución de uno o más medicamentos en uno o más disolventes;
- (c) mezclar uno o más propelentes con la disolución bajo condiciones eficaces para que precipite, total o parcialmente, al menos uno de los medicamentos.

Como alternativa, el o los propelentes pueden cargarse primero en el bote de aerosol, seguidos de la disolución del medicamento.

La generación de partículas finas de la formulación en suspensión dentro del bote de aerosol es un aspecto particularmente ventajoso de la presente invención, puesto que evita el problema conocido de la adhesión de las partículas finas sobre las superficies del equipo del proceso, por ejemplo, el recipiente de fabricación, las tuberías de traslado y el equipo de llenado. En los procesos convencionales se prepara una suspensión de partículas finas del medicamento y posteriormente una parte alícuota de la suspensión se traslada a cada bote de aerosol. El medicamento puede perderse de la suspensión mediante la adhesión al equipo del proceso cuando la suspensión se conserva y se manipula (por ejemplo, se agita, se recircula o se traslada) antes de ser introducida en el bote de aerosol. Por ejemplo, véase el documento WO 2004/045621 para un análisis más a fondo del problema. En un aspecto de la presente invención, el medicamento está presente en un estado disuelto hasta que el propelente se mezcla con la disolución del medicamento en el bote de aerosol. Por tanto, la suspensión de las partículas finas no se pone en contacto con el equipo del proceso, y se evita la pérdida de partículas del medicamento por la adhesión al equipo del proceso. El documento WO 00/38811 describe un proceso para preparar partículas cristalinas de una sustancia. Sin embargo, este proceso comprende mezclar en una célula de flujo continua, en presencia de radiación ultrasónica, una disolución fluida de la sustancia en un disolvente líquido con un antidisolvente fluido.

Excipientes

El término “excipiente”, tal como se emplea en la presente, significa cualquier agente químico que tenga poca o ninguna actividad farmacológica (en las cantidades utilizadas) pero que potencia la formulación del fármaco o la actuación del sistema de MDI. Las formulaciones en aerosol en suspensión preparadas mediante los procesos de la presente invención contendrán, como mínimo, dos excipientes: un disolvente y un propelente.

ES 2 317 306 T3

El término “disolvente”, tal como se emplea en la presente, significa cualquier fluido que se utiliza en los procesos de la presente invención para disolver el medicamento. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, alcoholes y polioles tales como etanol, isopropanol, n-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol, 2-metil-2-propanol, 1-pentanol, ciclopentanol, n-hexanol, ciclohexanol, glicerol y propilenglicol; y tensioactivos, por ejemplo polietilenglicol (por ejemplo, PEG 200 o PEG 400), ácido oleico, y trioleato de sorbitán. Los disolventes pueden utilizarse por sí solos o en combinación. Un disolvente particularmente preferido es el etanol.

El disolvente se añade en cantidad suficiente como para disolver completamente el medicamento. Un exceso de disolvente, más allá del mínimo requerido para que se disuelva el medicamento, puede estar presente.

El término “propelente”, tal como se emplea en la presente, significa una o más sustancias farmacológicamente inertes que ejercen una presión de vapor suficientemente alta a temperatura y presión ambiental normales como para propeler un medicamento desde el bote de un MDI a un paciente tras accionar la válvula dosificadora del MDI. Los propelentes son, en general, gases a temperatura y presión ambiental normales, por ejemplo a 20°C y una atmósfera (101,325 kPa) pero pueden licuarse si se enfrían, por ejemplo hasta por debajo de -20°C o -30°C, o se comprimen, por ejemplo a una presión que se encuentra típicamente en el bote de un MDI. Preferiblemente, el propelente será un disolvente débil o un no disolvente para el medicamento; lo más preferible, el propelente será un no disolvente para el medicamento. Los propelentes adecuados incluyen, por ejemplo, hidrofluoroalcanos, tales como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (CF₃CH₂F) (HFA-134a) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano (CH₃CHF₂CF₃) (HFA-227), perfluoroetano, monocloro-difluorometano, 1,1-difluoroetano; éteres dialquílicos, tales como éter dimetílico; e hidrocarburos de bajo peso molecular, tales como los propelentes preferidos, que comprenden HFA-134a y HFA-227 y sus mezclas. Preferiblemente, el propelente está en un estado sustancialmente líquido cuando se mezcla con la disolución del medicamento. El propelente puede utilizarse en un estado no supercrítico.

En la presente invención, el propelente se utiliza como un antidisolvente para precipitar al menos uno del o de los medicamentos desde la disolución. Puede utilizarse un exceso de propelente, más allá del mínimo requerido para precipitar el medicamento. El propelente está presente preferiblemente en una cantidad suficiente como para propeler una pluralidad de dosis terapéuticamente eficaces del medicamento desde el bote de aerosol.

En los procesos de la presente invención, la elección del disolvente y propelente, y la proporción entre ellos, dependerá de la solubilidad del medicamento o medicamentos para ser disueltos y luego precipitados. Se selecciona una combinación de disolvente-propelente y una proporción de disolvente-propelente de manera que, bajo las condiciones del proceso seleccionadas, el disolvente solubilice el medicamento para formar una disolución, y de manera que la mezcla de la disolución con el propelente precipite al menos una porción del medicamento en forma de partículas finas.

El propelente puede mezclarse con uno o más excipientes antes de su mezcla con la disolución del medicamento. Por ejemplo, un excipiente puede mezclarse con el propelente para modificar su eficacia como antidisolvente. De forma similar, el disolvente puede mezclarse con uno o más excipientes distintos antes de la mezcla con el propelente, por ejemplo para modificar el poder del disolvente para disolver el medicamento. El disolvente y el propelente son preferiblemente miscibles.

Los excipientes adecuados, además del propelente y el disolvente, que pueden emplearse en la presente invención, incluyen, pero no se limitan a agentes dispersantes, conservantes, aromatizantes, agentes para enmascarar el sabor, tampones, antioxidantes, agentes antiagregantes y codisolventes. El o los excipientes concretos utilizados y la concentración del o de los excipientes se seleccionan según el o los medicamentos concretos empleados y las propiedades físicas deseadas de la formulación.

Normalmente se añaden tensioactivos a las formulaciones en aerosol en suspensión, por ejemplo para lubricar los componentes de la válvula en el dispositivo inhalador y/o para mejorar la estabilidad física de la suspensión. Los tensioactivos adecuados incluyen tensioactivos no fluorados y tensioactivos fluorados conocidos en la técnica y descritos, por ejemplo, en las patentes de EEUU n° 5.849.265 y 4.352.789. Los ejemplos de tensioactivos adecuados incluyen ácido oleico; lecitinas de fuentes sintéticas y naturales, tales como los disponibles con los nombres comerciales Epikuron 200 y Phospholipon 90G; polietilenglicol 400; trioleato de sorbitán, disponible con el nombre comercial de Span 85; monooleato de sorbitán, disponible con el nombre comercial de Span 80; monolaurato de sorbitán, disponible con el nombre comercial de Span 20; monolaurato de polioxietileno(20)sorbitán, disponible con el nombre comercial de Tween 20; éter oleílico de polioxietileno(2), disponible con el nombre comercial de Brij 92; estearilpolioxietileno(2), disponible con el nombre comercial de Brij 72; éter oleílico de polioxietileno(2), disponible con el nombre comercial de Genapol 0-020; éter laurílico de polioxietileno(4), disponible con el nombre comercial de Brij 30; copolímeros en bloque de oxietileno y oxipropileno, disponible con el nombre comercial de Synperonic; polivinilpiridina (PVP); dioleato de dietilenglicol; oleato de tetrahidrofurfurilo; oleato de etilo; miristato de isopropilo; trioleato de glicerilo; monooleato de glicerilo; monolaurato de glicerilo; monoestearato de glicerilo; monorricinoleato de glicerilo; alcohol cetílico; alcohol estearílico; polietilenglicol 400; cloruro de cetilpiridinio; y aceites derivados de fuentes naturales, tales como aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de algodón y aceite de girasol. Los tensioactivos preferidos son ácido oleico, lecitina y trioleato de sorbitán.

Los tensioactivos, si se utilizan, se presentan en general en cantidades no mayores que 5% en peso de la formulación total, aunque pueden utilizarse cantidades mayores. Normalmente estarán presentes en una proporción en

ES 2 317 306 T3

peso de 1:100 a 10:1 de tensioactivo:medicamento(s), pero pueden emplearse proporciones mayores o menores de tensioactivo:medicamento(s).

El término “codisolvente”, tal como se emplea en la presente, significa cualquier excipiente que se añade para solubilizar otros excipientes en la formulación en aerosol en suspensión. Por ejemplo, debido a que los tensioactivos que se emplean de forma típica en formulaciones en MDI son generalmente insolubles en propelentes de HFA, habitualmente se incluye un codisolvente en la formulación para solubilizar el tensioactivo. Los codisolventes adecuados que pueden emplearse en la invención incluyen, por ejemplo, alcoholes y polioles, tales como etanol, isopropanol, n-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol, 2-metil-2-propanol, 1-pentanol, ciclopentanol, n-hexanol, ciclohexanol, glicerol y propilenglicol. Un codisolvente particularmente preferido es el etanol. En la presente invención, un excipiente puede actuar como disolvente y como codisolvente.

El documento WO 04/054545 describe un proceso para la preparación de una suspensión acuosa estéril basada en principios activos cristalinos diseñados para la administración mediante inhalación. Se prepara una disolución del principio activo en un disolvente orgánico y después se mezcla con un antidisolvente acuoso estéril en el que tiene lugar la precipitación del principio activo. El antidisolvente siempre es agua.

Condiciones del proceso

Las condiciones del proceso que se van a utilizar con los procesos descritos en la presente pueden variarse para lograr la precipitación del medicamento o para lograr las características deseadas de las partículas del medicamento. En general, las condiciones del proceso que pueden variarse incluyen, pero no se limitan a la temperatura del propelente, la temperatura de la disolución del medicamento, y la velocidad a la que se combinan el propelente y la disolución del medicamento (por ejemplo, la velocidad de adición del propelente a la disolución del medicamento), y si el propelente y/o la disolución del medicamento se mantienen o no a una presión elevada.

Como otro ejemplo de variar la velocidad a la que se combinan el propelente y la disolución del medicamento, el propelente y la disolución del medicamento pueden combinarse en una etapa o en más de una etapa con un retraso entre cada etapa (“de forma discontinua”, por ejemplo, añadiendo el propelente a la disolución del medicamento en dos o más etapas). Cuando se añade el propelente a la disolución del medicamento de forma discontinua, la temperatura del propelente puede ser la misma en cada etapa, o la temperatura del propelente puede ser diferente en cada etapa. De forma similar, cuando la disolución del medicamento se añade al propelente de forma discontinua, la temperatura de la disolución del medicamento puede ser la misma en cada etapa, o la temperatura de la disolución del medicamento puede ser diferente en cada etapa.

Las condiciones del proceso óptimas dependerán del medicamento y de los excipientes utilizados en el proceso, así como de sus concentraciones. Sin embargo, éstas se seleccionan en general de intervalos que aseguren que el propelente se mantenga en estado líquido durante el mezclado. Por tanto, esta etapa se realiza, en general, bajo presión, o a una temperatura por debajo del punto de ebullición del propelente.

Características de las partículas

Los procesos de la invención pueden controlarse para lograr las características deseadas de las partículas del medicamento generadas en la formulación en aerosol en suspensión, tales como el tamaño de partícula y la distribución del tamaño, la forma de las partículas, las propiedades superficiales y/o el tipo de forma (por ejemplo, forma polimórfica). El control de las características de las partículas puede lograrse controlando factores tales como las condiciones del proceso, la elección de los excipientes, la concentración de los excipientes (por ejemplo, la proporción de disolvente a propelente), la concentración del medicamento en el disolvente, o una combinación de éstos.

Sin querer limitarse por ninguna teoría, se espera que el tamaño de partícula del medicamento precipitado en general disminuya a medida que aumenta la velocidad de precipitación. La velocidad de precipitación del medicamento puede aumentarse, en general, por ejemplo, disminuyendo la temperatura del propelente, disminuyendo la temperatura de la disolución del medicamento y/o aumentando la velocidad a la que se combinan el propelente y la disolución del medicamento (por ejemplo, la velocidad de adición del propelente a la disolución del medicamento, o la velocidad de adición de la disolución del medicamento al propelente). Como alternativa, puede estimularse la formación de partículas mayores aumentando la temperatura del propelente, aumentando la temperatura de la disolución del medicamento y/o disminuyendo la velocidad a la que se combinan el propelente y la disolución del medicamento (por ejemplo, combinando el propelente y la disolución del medicamento de forma discontinua).

Preferiblemente, las partículas de aerosol generadas a partir de las formulaciones en aerosol en suspensión preparadas según la presente invención tienen un MMAD adecuado para su administración a un paciente mediante inhalación. Para una terapia de inhalación que se dirija a los pulmones, un MMAD adecuado es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 μm , más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 μm , y lo más preferible de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 μm . Para una terapia de inhalación que se dirija a la nariz, en la que el medicamento es para el tratamiento tópico de tejidos dentro de la nariz o es para ser absorbido a través de la mucosa nasal para tener un efecto sistémico (es decir, a través de la denominada vía nasal), existe una preferencia por aerosoles en los que las partículas para la inhalación tienen un MMAD de aproximadamente 5 a 100 μm , preferiblemente de aproximadamente 5 a 50 μm , más preferiblemente de aproximadamente 5 a 25 μm , o cuando la penetración más

allá de la cavidad nasal resulta indeseable, dentro del intervalo de aproximadamente 10 a 100 μm , preferiblemente de aproximadamente 10 a 50 μm , y más preferiblemente de aproximadamente 10 a 25 μm . El MMAD de las partículas emitidas puede medirse mediante técnicas convencionales, tales como difracción con láser o mediante el impacto en cascada de Andersen o procesos analíticos de colisión doble.

5

Productos de combinación

También se proporcionan, en otro aspecto de la presente invención, procesos para producir productos de combinación. Un “producto de combinación”, tal como se emplea en la presente, significa una formulación en aerosol en suspensión que comprende dos o más medicamentos.

10

En una realización, dos o más medicamentos se disuelven en la misma disolución y después se coprecipitan mediante la mezcla de uno o más propelentes.

15

En otra realización, se prepara una formulación en aerosol en suspensión en la que uno o más medicamentos precipitan para formar una suspensión, mientras que uno o más de los medicamentos permanecen en disolución. Por ejemplo, para lograr un producto de combinación en que un medicamento está en suspensión en la formulación final y otro medicamento está en disolución en la formulación final, se selecciona una combinación de disolvente-propelente de forma que el disolvente sea eficaz para disolver ambos medicamentos, y el propelente sea eficaz para precipitar sólo uno de los medicamentos.

20

Medicamentos

25

El medicamento puede ser uno o más de cualquier agente biológicamente activo útil en la terapia por inhalación. Los medicamentos que pueden emplearse incluyen, pero no se limitan a beta-agonistas, por ejemplo, albuterol, levalbuterol, salmeterol y formoterol; glucocorticosteroides, por ejemplo, beclometasona, mometasona, budenosida, fluticasona y triamcinolona acetona; anticolinérgicos, por ejemplo, bromuro de ipratropio; estabilizantes de células cebadas, por ejemplo, cromolín sodio; fármacos antialérgicos, por ejemplo, cromoglicato de sodio y nedocromil sodio; y péptidos y proteínas, por ejemplo, insulina; expectorantes; antihistaminas; inhibidores de la síntesis de leucotrienos; inhibidores de la ciclooxigenasa; o sus ésteres y sales farmacológicamente aceptables y/o solvatos. Preferiblemente, el medicamento está presente en la formulación en aerosol en suspensión en una cantidad suficiente como para proporcionar una pluralidad de dosis terapéuticamente eficaces.

30

Los medicamentos particularmente preferidos incluyen salmeterol (preferiblemente como la sal xinafoato), fenoterol (preferiblemente como la sal bromhidrato) e ipratropio (preferiblemente como la sal bromuro).

35

Cuando sea aplicable, los medicamentos pueden estar en forma de sus racematos o en forma de sus isómeros ópticos. Por ejemplo, el salmeterol o su sal puede utilizarse en forma de su racemato o en forma de su enantiómero R(-) o S(+).

40

La concentración del medicamento en la formulación en aerosol en suspensión depende de la dosificación deseada pero, en general, estará en el intervalo del 0,005% al 5% en peso. Preferiblemente, el medicamento está presente en la formulación en aerosol en suspensión en una cantidad suficiente como para proporcionar una pluralidad de dosis terapéuticamente eficaces.

45

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Aunque la presente invención puede realizarse de muchas formas diferentes, en la presente se describen realizaciones específicas que ejemplifican los principios de la invención. Debe enfatizarse que la presente invención no se limita a las realizaciones específicas ilustradas.

50

En una primera realización, la presente invención puede emplearse para la preparación de formulaciones en aerosol en suspensión que comprenden xinafoato de salmeterol. El xinafoato de salmeterol y el etanol se combinan para formar una disolución. La concentración de xinafoato de salmeterol contenido en el etanol es preferiblemente suficiente como para proporcionar una pluralidad de dosis terapéuticamente eficaces a partir de la formulación en aerosol en suspensión. Dependiendo de la cantidad de xinafoato de salmeterol para ser disuelta, puede resultar necesario calentar la mezcla de xinafoato de salmeterol y etanol para lograr la disolución. El xinafoato de salmeterol se emplea, en general, a concentraciones que permiten la disolución del xinafoato de salmeterol en el etanol a aproximadamente la temperatura ambiente (25°C) o menor, aunque pueden emplearse concentraciones mayores de xinafoato de salmeterol, lo cual requiere mayores temperaturas de disolución.

55

El propelente puede añadirse a la disolución de xinafoato de salmeterol, o la disolución de xinafoato de salmeterol puede añadirse al propelente. Por consiguiente, una parte alícuota de la disolución de xinafoato de salmeterol se dispensa en un bote de aerosol y una válvula dosificadora se sella con plegamiento al bote. El propelente se añade a través de la válvula, con lo que el xinafoato de salmeterol precipita en forma de partículas finas adecuadas para la terapia por inhalación.

65

ES 2 317 306 T3

Tras su adición a la disolución de xinafoato de salmeterol, el propelente se encuentra, de modo deseable, a una temperatura de aproximadamente -100°C a aproximadamente 40°C, preferiblemente de aproximadamente -40°C a aproximadamente 25°C, más preferiblemente de aproximadamente -25°C a aproximadamente 5°C, y lo más preferible a aproximadamente -20°C. El propelente puede añadirse en más de una etapa, aunque preferiblemente el propelente se añade en una etapa.

Los propelentes preferidos son HFA-134a, HFA-227 y sus mezclas. Se prefiere especialmente el HFA-134a.

En una segunda realización, la presente invención puede emplearse para la preparación de formulaciones en aerosol en suspensión que comprenden bromhidrato de fenoterol. El bromhidrato de fenoterol y el etanol se combinan para formar una disolución. La concentración de bromhidrato de fenoterol contenido en el etanol es preferiblemente suficiente como para proporcionar una pluralidad de dosis terapéuticamente eficaces a partir de la formulación en aerosol en suspensión. Dependiendo de la cantidad de bromhidrato de fenoterol para ser disuelta, puede resultar necesario calentar la mezcla de bromhidrato de fenoterol y etanol para lograr la disolución. El bromhidrato de fenoterol se emplea, en general, a concentraciones que permiten la disolución del bromhidrato de fenoterol en el etanol a aproximadamente 60°C o menos, aunque pueden emplearse concentraciones mayores de bromhidrato de fenoterol, lo cual requiere mayores temperaturas de disolución.

El propelente puede añadirse a la disolución de bromhidrato de fenoterol, o la disolución de bromhidrato de fenoterol puede añadirse al propelente. Por consiguiente, una parte alícuota de la disolución de bromhidrato de fenoterol se dispensa en un bote de aerosol y se añade el propelente, con lo que el bromhidrato de fenoterol precipita en forma de partículas finas adecuadas para la terapia por inhalación. Una válvula dosificadora se sella con plegamiento al bote.

Tras su adición a la disolución de bromhidrato de fenoterol, el propelente se encuentra, de modo deseable, a una temperatura de aproximadamente -100°C a aproximadamente 40°C, preferiblemente de aproximadamente -100°C a aproximadamente 25°C, más preferiblemente de aproximadamente -80°C a aproximadamente 5°C, y lo más preferible a aproximadamente -45°C. El propelente puede añadirse en más de una etapa, aunque preferiblemente el propelente se añade en una etapa.

Los propelentes preferidos son HFA-134a, HFA-227 y sus mezclas. Se prefiere especialmente el HFA-227.

En una tercera realización, la presente invención puede emplearse para la preparación de formulaciones en aerosol en suspensión que comprenden bromuro de ipratropio. El bromuro de ipratropio y el etanol se combinan para formar una disolución. La concentración de bromuro de ipratropio contenido en el etanol es preferiblemente suficiente como para proporcionar una pluralidad de dosis terapéuticamente eficaces a partir de la formulación en aerosol en suspensión. Dependiendo de la cantidad de bromuro de ipratropio para ser disuelta, puede resultar necesario calentar la mezcla de bromuro de ipratropio y etanol para lograr la disolución. El bromuro de ipratropio se emplea, en general, a concentraciones que permiten la disolución del bromuro de ipratropio en el etanol a aproximadamente 50°C o menos, aunque pueden emplearse concentraciones mayores de bromuro de ipratropio, lo cual requiere mayores temperaturas de disolución.

El propelente puede añadirse a la disolución de bromuro de ipratropio, o la disolución de bromuro de ipratropio puede añadirse al propelente. Por consiguiente, una parte alícuota de la disolución de bromuro de ipratropio se dispensa en un bote de aerosol y se añade el propelente, con lo que el bromuro de ipratropio precipita en forma de partículas finas adecuadas para la terapia por inhalación. Una válvula dosificadora se sella con plegamiento al bote.

Tras su adición a la disolución de bromuro de ipratropio, el propelente se encuentra, de modo deseable, a una temperatura de aproximadamente -100°C a aproximadamente 40°C, preferiblemente de aproximadamente -100°C a aproximadamente 25°C, más preferiblemente de aproximadamente -80°C a aproximadamente 5°C, y lo más preferible a aproximadamente -45°C. El propelente puede añadirse en más de una etapa, aunque preferiblemente el propelente se añade en una etapa.

Los propelentes preferidos son HFA-134a, HFA-227 y sus mezclas. Se prefiere especialmente el HFA-227.

55 Ejemplos

Se proporcionan los siguientes ejemplos para ilustrar la presente invención y no deben considerarse limitantes de ésta. Las formulaciones en la presente se describen en términos de concentración de etanol (EtOH) (porcentaje en p/p basado en el peso del propelente) y la concentración de ácido oleico o lecitina (porcentaje en p/p basado en el peso del medicamento). Las formulaciones se introdujeron en botes de aerosol de aluminio sin revestir o botes de aerosol de aluminio que tienen un revestimiento de un fluoropolímero que comprenden un copolímero de etileno/tetrafluoroetileno (ETFE) o una mezcla de un copolímero de etileno perfluorado/propileno (EFEP) y polietersulfonato (PES). Los botes de aerosol se equiparon con válvulas dosificadoras obtenidas en Bepak. Tal como se observó de modo visual en las botellas de vidrio, las formulaciones preparadas según la presente invención se encontraban en forma de suspensiones que podían dispersarse con facilidad tras agitación manual. La estabilidad de la suspensión resulta adecuada para su uso con un inhalador dosimétrico.

ES 2 317 306 T3

Las distribuciones de los tamaños de partícula de las partículas de aerosol generadas a partir de las formulaciones en aerosol en suspensión se determinaron utilizando un impactador en cascada de Andersen de 8 etapas (ACI) con un puerto de inducción USP, disponible en Thermo-Andersen (Smyrna, GA). Se calcularon el MMAD y la GSD a partir de los datos ACI según indica la Farmacopea Europea 5 (2004). Los ensayos de ACI se realizaron utilizando accionadores Bepak o Nemo con unos diámetros del orificio de aproximadamente 0,33 mm. Se pretende que las formulaciones de salmeterol administren aproximadamente 25 μg de salmeterol por accionamiento de la válvula. Se pretende que las formulaciones de fenoterol e ipratropio administren aproximadamente 50 μg de sustancia fármaco por accionamiento de la válvula.

10 Ejemplo 1

Control del tamaño de partícula y de la distribución del tamaño

Una mezcla de 0,27 g de xinafoato de salmeterol, 20,0 g de etanol de 200 grados Proof USP, y 0,0027 g de ácido oleico NF se introdujo en un matraz y se agitó y se sonicó hasta que se obtuvo una disolución transparente. Se añadió una parte alícuota de 0,50 g de la disolución a cada uno de tres botes de aluminio revestidos con fluoropolímero (FEP-PES) de 19 ml. Una válvula dosificadora de 100 μl se selló con plegamiento a cada bote y se añadieron 20 g de HFA-134a a 20°C a cada bote, en una etapa, a través de la válvula utilizando un cargador Parnasol.

20 Ejemplo 2

Control del tamaño de partícula y de la distribución del tamaño

Una mezcla de 0,51 g de xinafoato de salmeterol, 37,6 g de etanol de 200 grados Proof USP, y 0,0051 g de ácido oleico NF se agitó y se sonicó hasta que se obtuvo una disolución transparente. Se añadió una parte alícuota de 0,48 g de la disolución a cada uno de tres botes de aluminio revestidos con fluoropolímero (FEP-PES) de 19 ml. Una válvula dosificadora de 100 μl se selló con plegamiento a cada bote y se añadieron 19 g de HFA-134a a -20°C a cada bote, en una etapa, a través de la válvula utilizando un cargador Parnasol.

30 Ejemplo 3

Control del tamaño de partícula y de la distribución del tamaño

Una mezcla de 0,26 g de xinafoato de salmeterol, 18,7 g de etanol de 200 grados Proof USP, y 0,0024 g de ácido oleico NF se agitó y se sonicó hasta que se obtuvo una disolución transparente. Se añadió una parte alícuota de 0,47 g de la disolución a cada uno de tres botes de aluminio revestidos con fluoropolímero (FEP-PES) de 19 ml. Se añadió una parte alícuota de 18 g de HFA-134a a -83°C a cada bote en una etapa. Una válvula dosificadora de 100 μl entonces se selló con plegamiento a cada bote.

La siguiente tabla proporciona una comparación de los datos de impacto en cascada de Andersen obtenidos para las formulaciones de los ejemplos 1-3. Una gráfica de la distribución del tamaño de partícula de cada uno de los ejemplos 1-3 se proporciona en la figura 1. Los resultados indican que mediante el control de la temperatura del propelente pueden producirse partículas de medicamento con diferentes distribuciones de tamaños. El MMAD observado disminuye según disminuye la temperatura del propelente.

Impacto de la temperatura del propelente

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Formulación	EtOH al 2,5%; ácido oleico al 1%; HFA-134a	EtOH al 2,5%; ácido oleico al 1%; HFA-134a	EtOH al 2,5%; ácido oleico al 1%; HFA-134a
Temperatura del propelente	20°C	-20°C	-83°C
MMAD (μm)	1,8	1,6	1,2
GSD	2,0	1,5	1,5
Réplicas	3	3	3

ES 2 317 306 T3

Ejemplo 4

Control del tamaño de partícula y de la distribución del tamaño

5 Una mezcla de 0,51 g de xinafoato de salmeterol, 37,6 g de etanol de 200 grados Proof USP, y 0,0051 g de ácido oleico NF se agitó y se sonicó hasta que se obtuvo una disolución transparente. Se añadió una parte alícuota de 0,48 g de la disolución a cada uno de tres botes de aluminio revestidos con fluoropolímero (FEP-PES) de 19 ml. Una válvula dosificadora de 100 μ l se selló con plegamiento a cada bote y se añadieron 9 g de HFA-134a a -20°C a cada bote a través de la válvula utilizando un cargador Parnasol. Después de 10 min se añadieron 10 g de HFA-134a a -20°C a cada bote a través de la válvula utilizando un cargador Parnasol. Así, el ejemplo 4 ilustra la adición del propelente en dos etapas.

15 La siguiente tabla proporciona una comparación de los resultados del impacto en cascada de Andersen para las formulaciones de los ejemplos 2 y 4. Una gráfica de las distribuciones del tamaño de partícula se proporciona en la figura 2. Los resultados indican que controlando si el propelente se añade en una o en dos etapas pueden producirse partículas del medicamento con diferentes distribuciones de tamaños.

Impacto de la adición del propelente en una etapa frente a la adición en dos etapas

	Ejemplo 2	Ejemplo 4
25 Formulación	EtOH al 2,5%; ácido oleico al 1%; HFA-134a	EtOH al 2,5%; ácido oleico al 1%; HFA-134a
30 Adición del propelente en una etapa o en dos etapas	una etapa	dos etapas
35 Temperatura de adición del propelente	-20°C	-20°C
MMAD (μ m)	1,6	1,9
GSD	1,5	1,9
40 Réplicas	3	3

45 Ejemplo 5

Preparación de una formulación de xinafoato de salmeterol con etanol al 3% y lecitina al 2% en HFA-227

50 Se preparó una disolución madre de 171,2 g de etanol USP y 0,0352 g de lecitina (Phospholipon 90G). Se mezcló una parte alícuota de 17,1 g de la disolución madre con 0,17 g de xinafoato de salmeterol, con agitación y sonicación hasta que se obtuvo una disolución transparente del medicamento. Se añadió una parte alícuota de 0,6 g de la disolución transparente del medicamento a cada uno de tres botes de aluminio revestidos con fluoropolímero (FEP-PES) de 19 ml. Una válvula dosificadora de 100 μ l se selló con plegamiento a cada bote, y se añadieron 19 g de HFA-227 a -20°C a cada bote, en una etapa, a través de la válvula utilizando un cargador Parnasol.

55

Ejemplo 6

Preparación de una formulación de xinafoato de salmeterol con etanol al 3% y lecitina al 2% en HFA-134a

60

65 Se preparó una disolución madre de 147,9 g de etanol USP y 0,0415 g de lecitina (Phospholipon 90G). Se mezcló una parte alícuota de 14,8 g de la disolución madre con 0,17 g de xinafoato de salmeterol, con agitación y sonicación hasta que se obtuvo una disolución transparente del medicamento. Se añadió una parte alícuota de 0,5 g de la disolución transparente del medicamento a cada uno de tres botes de aluminio revestidos con fluoropolímero (FEP-PES) de 19 ml. Una válvula dosificadora de 100 μ l se selló con plegamiento a cada bote, y se añadieron 17 g de HFA-134a a -20°C a cada bote, en una etapa, a través de la válvula utilizando un cargador Parnasol.

ES 2 317 306 T3

Ejemplo 7

Preparación de una formulación de xinafoato de salmeterol con etanol al 2% y ácido oleico al 2% en HFA-227

5 Se preparó una disolución madre de 115,3 g de etanol USP y 0,0353 g de ácido oleico. Se mezcló una parte alícuota de 11,6 g de la disolución madre con 0,17 g de xinafoato de salmeterol, con agitación y sonicación hasta que se obtuvo una disolución transparente del medicamento. Se añadió una parte alícuota de 0,4 g de la disolución transparente del medicamento a cada uno de tres botes de aluminio revestidos con fluoropolímero (FEP-PES) de 19 ml. Una válvula dosificadora de 100 μ l se selló con plegamiento a cada bote, y se añadieron aproximadamente 19,5 g de HFA-227 a
10 -20°C a cada bote, en una etapa, a través de la válvula utilizando un cargador Parnasol.

La siguiente tabla proporciona una comparación de los resultados del impacto en cascada de Andersen para las formulaciones de los ejemplos 2 y 5-7. Una gráfica de las distribuciones del tamaño de partícula se proporciona en la figura 3. Los resultados ilustran el uso de los procesos de la invención para preparar una diversidad de formulaciones de xinafoato de salmeterol.
15

Formulaciones de xinafoato de salmeterol

20

	Ejemplo 2	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7
Formulación	EtOH al 2,5%; ácido oleico al 1%; HFA-134a	EtOH al 3%; lecitina al 2%; HFA-227	EtOH al 3%; lecitina al 2%; HFA-134a	EtOH al 2%; ácido oleico al 2%; HFA-227
MMAD (μ m)	1,6	2,0	1,8	1,7
GSD	1,5	1,8	1,7	1,5
Réplicas	3	3	3	3

35

Ejemplo 8

Preparación de una formulación de xinafoato de salmeterol con etanol al 2% y ácido oleico al 1% en HFA-134a

40

Se preparó una disolución madre de 22,3 g de etanol USP y 0,00577 g de ácido oleico. Se mezcló una parte alícuota de 2,23 g de la disolución madre con 0,0577 g de xinafoato de salmeterol, con agitación y sonicación hasta que se obtuvo una disolución transparente del medicamento. Se añadió una parte alícuota de 0,23 g de la disolución transparente del medicamento a cada uno de tres botes de aluminio revestidos con fluoropolímero (ETFE) de 19 ml. Se añadieron aproximadamente 11,2 g de HFA-134a a -45°C a cada bote en una etapa. Una válvula dosificadora de 63 μ l se selló con plegamiento a cada bote.
45

Ejemplo 9

(Ejemplo comparativo)

50

Preparación de una formulación de xinafoato de salmeterol utilizando un proceso convencional

55

Lo siguiente ilustra la preparación de una formulación de xinafoato de salmeterol utilizando un proceso convencional, en el que se empleó con cuidado un medicamento convencionalmente micronizado para evitar la disolución del medicamento. Se evitó la disolución del medicamento mezclando el medicamento con un propelente antes de la adición del etanol y el ácido oleico.

60

Se preparó una disolución madre de 16,0 g de etanol USP y 0,0053 g de ácido oleico. En cada uno de tres botes de aluminio revestidos con fluoropolímero (FEP-PES) de 14 ml se añadieron 7 mg de xinafoato de salmeterol micronizado, con un diámetro medio de volumen (X50) de 1,6 μ m, medido con un instrumento de difracción con láser Sympatec. Entonces se añadieron a cada bote 10,0 g de HFA-134a a aproximadamente -70°C y aproximadamente 0,20 g de la disolución madre. Una válvula dosificadora de 50 μ l se selló con plegamiento a cada bote. Cada bote se sonicó durante 1,5 minutos para estimular el mezclado de la formulación y la desagregación de las partículas de medicamento.
65

En la tabla a continuación se ofrecen los resultados del ejemplo 8 y el proceso convencional (ejemplo comparativo). Se proporciona una gráfica de las distribuciones del tamaño de partícula en la figura 4. Comparado con el proceso convencional, el proceso de la presente invención proporciona partículas de aerosol con un MMAD menor.

ES 2 317 306 T3

Comparación con un proceso convencional

Proceso	Ejemplo 8	Proceso convencional (ejemplo comparativo)
Formulación	EtOH al 2%; ácido oleico al 1%; HFA-134a	EtOH al 2%; ácido oleico al 1%; HFA-134a
MMAD (μm)	1,8	2,6
GSD	2,6	1,5
Réplicas	3	3

Ejemplo 10

Preparación de una formulación de bromhidrato de fenoterol con etanol al 0,63% y ácido oleico al 1% en HFA-227

Se preparó una mezcla de 107 mg de bromhidrato de fenoterol, 10,8 mg de ácido oleico y 1,5 g de etanol USP. La mezcla se agitó, se calentó hasta aproximadamente 60°C y se sonicó hasta que se obtuvo una disolución transparente del medicamento. Se añadió una parte alícuota de 162 mg de la disolución a cada uno de tres botes de aluminio sin revestir de 22 ml. Entonces se añadieron aproximadamente 24 g del propelente HFA-227, enfriado hasta -45°C, a cada bote. Entonces se plegó una válvula dosificadora de 100 μl en cada bote.

Formulación de bromhidrato de fenoterol

	Ejemplo 10
Formulación	EtOH a 0,63%; ácido oleico al 1%; HFA-227
MMAD (μm)	4,1
GSD	1,8
Réplicas	3

Ejemplo 11

Preparación de una formulación de bromuro de ipratropio con etanol al 0,62% y ácido oleico al 1% en HFA-227

Se preparó una mezcla de 52,8 mg de bromuro de ipratropio, 5,3 mg de ácido oleico y 0,7416 g de etanol USP. La mezcla se agitó, se calentó hasta 50°C y se sonicó hasta que se obtuvo una disolución transparente del medicamento. Se añadió una parte alícuota de 159 mg de la disolución a cada uno de tres botes de aluminio sin revestir de 22 ml. Entonces se añadieron aproximadamente 24 g del propelente HFA-227, enfriado hasta -45°C, a cada bote. Entonces se plegó una válvula dosificadora de 100 μl en cada bote.

Formulación de bromuro de ipratropio

	Ejemplo 11
Formulación	EtOH a 0,62%; ácido oleico al 1%; HFA-227
MMAD (μm)	3,2
GSD	1,8
Réplicas	1

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método para preparar una formulación en aerosol en suspensión que comprende un medicamento en partículas y un propelente, en el que una disolución del medicamento se mezcla con el propelente bajo condiciones que provocan que se forme un precipitado del medicamento a partir de la disolución, y en el que la disolución del medicamento se mezcla con el propelente en un bote de aerosol.
- 10 2. Un método según la reivindicación 1, en el que el precipitado comprende partículas del medicamento en una forma adecuada para su uso en la terapia de inhalación.
- 15 3. Un método según la reivindicación 2, en el que el precipitado comprende partículas del medicamento en una forma adecuada para su administración a los pulmones a través de inhalación oral o nasal, o para su administración a los tejidos internos de la nariz a través de inhalación nasal.
- 20 4. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el propelente es un gas propelente licuado.
5. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el medicamento precipita parcialmente cuando la disolución del medicamento se mezcla con el propelente.
- 25 6. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que las partículas del medicamento en el precipitado, cuando se aerosolizan, tienen un MMAD de:
- (a) aproximadamente 0,5 a 10 μm , aproximadamente 0,5 a 5 μm , o aproximadamente 0,5 a 3 μm , o
- (b) aproximadamente 5 a 100 μm , aproximadamente 5 a 50 μm , aproximadamente 5 a 25 μm , aproximadamente 10 a 50 μm , o aproximadamente 10 a 25 μm .
- 30 7. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la disolución del medicamento se mezcla con el propelente a una temperatura de aproximadamente -100°C a aproximadamente 40°C, de aproximadamente -40°C a aproximadamente 25°C, de aproximadamente -25°C a aproximadamente 5°C, o a aproximadamente -20°C.
- 35 8. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el propelente y la disolución del medicamento se mezclan en una sola etapa, o el propelente se añade a la disolución del medicamento de forma discontinua o en una pluralidad de partes alícuotas.
- 40 9. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que otro excipiente u otros excipientes se disuelven en la disolución del medicamento que se mezcla con el propelente.
- 45 10. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que otro excipiente u otros excipientes están mezclados con el propelente cuando éste se mezcla con la disolución del medicamento.
11. Un método según la reivindicación 9 ó 10, en el que el otro excipiente u otros excipientes permanecen en disolución, después de que la disolución de medicamento se haya mezclado con el propelente.
- 50 12. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en el que el otro excipiente u otros excipientes son o incluyen un agente dispersante, un conservante, un aromatizante, un agente para enmascarar el sabor, un tampón, un antioxidante, un agente antiagregante, un codisolvente o un tensioactivo.
13. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que un exceso de propelente, más allá del mínimo requerido para precipitar el medicamento, se mezcla con la disolución del medicamento.
- 55 14. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que sustancialmente toda o al menos una proporción de la disolución del medicamento se introduce en un bote antes que el propelente.
15. Un método según la reivindicación 14, en el que se ajusta una válvula dosificadora a dicho bote antes o después de añadir el propelente al bote.
- 60 16. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, antes de mezclarse con el propelente, la disolución del medicamento se prepara disolviendo el medicamento en un disolvente o mezcla de disolventes.
- 65 17. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la disolución del medicamento comprende un disolvente, o una mezcla de disolventes, que es miscible con el propelente bajo las condiciones de mezclado.

ES 2 317 306 T3

18. Un método según la reivindicación 17, en el que sustancialmente todo o al menos una proporción del disolvente o mezcla de disolventes permanece presente en la formulación.
19. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 16-18, en el que el disolvente es, o la mezcla de disolventes incluye, un alcohol, un poliol o un tensioactivo.
20. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 16-19, en el que el disolvente es, o la mezcla de disolventes incluye, etanol.
21. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el propelente es un disolvente débil o un no disolvente para el medicamento.
22. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dos o más propelentes se mezclan con la disolución del medicamento.
23. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el propelente es, o los propelentes incluyen, un hidrofluoroalcano, un éter dialquílico o un hidrocarburo de bajo peso molecular.
24. Un método según la reivindicación 23, en el que el propelente es, o los propelentes incluyen, 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA-134a) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano (HFA-227) o sus mezclas.
25. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el medicamento en un beta-agonista, un glucocorticosteroide, un anticolinérgico, un estabilizante de células cebadas, un fármaco antialérgico, un péptido, una proteína, un expectorante, una antihistamina, un inhibidor de la síntesis de leucotrienos o un inhibidor de la ciclooxigenasa.
26. Un método según la reivindicación 25, en el que el medicamento es salmeterol, opcionalmente como la sal xinafoato, fenoterol, opcionalmente como la sal bromhidrato, o ipratropio, opcionalmente como la sal bromuro.
27. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la disolución del medicamento incluye una pluralidad de medicamentos.
28. Un método según la reivindicación 27, en el que existen al menos dos medicamentos disueltos en dicha disolución.
29. Un método según la reivindicación 28, en el que uno o más de dichos medicamentos disueltos permanece en disolución después de que la disolución del medicamento se haya mezclado con el propelente.
30. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 27-29, en el que el precipitado comprende una pluralidad de medicamentos.
31. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la concentración del medicamento en la formulación es de aproximadamente 0,0005% al 5% en peso.
32. Un método según la reivindicación 1, que comprende las etapas de:
- (a) disolver uno o más medicamentos en uno o más disolventes para formar una disolución; y
 - (b) mezclar uno o mas propelentes con dicha disolución bajo condiciones eficaces para que precipite, total o parcialmente, al menos uno de dichos uno o más medicamentos.
33. El método de la reivindicación 32, que comprende además la etapa de ajustar una válvula dosificadora a dicho bote de aerosol, en el que dichos uno o más propelentes se añaden a través de la válvula dosificadora a dicha disolución.
34. El método de la reivindicación 32, que comprende además la etapa de ajustar una válvula dosificadora a dicho bote de aerosol después de añadir dichos uno o más propelentes a dicha disolución.
35. El método de la reivindicación 32, en el que la etapa de mezclado comprende añadir el o más propelentes a la disolución.
36. El método de la reivindicación 32, en el que dichos uno o más disolventes son etanol.
37. El método de la reivindicación 32, en el que dichos uno o más propelentes se seleccionan del grupo que consiste en HFA-134a y HFA-227.
38. El método de la reivindicación 32, en el que dichos uno o más medicamentos son xinafoato de salmeterol.
39. El método de la reivindicación 38, en el que dichos uno o más disolventes son etanol.

ES 2 317 306 T3

40. El método de la reivindicación 38, en el que dichos uno o más propelentes son HFA-134a.

41. El método de la reivindicación 38, en el que dichos uno o más propelentes están a una temperatura de aproximadamente -100°C a aproximadamente 40°C.

5

42. El método de la reivindicación 38, en el que dichos uno o más propelentes están a una temperatura de aproximadamente -40°C a aproximadamente 25°C.

43. El método de la reivindicación 38, en el que dichos uno o más propelentes están a una temperatura de aproximadamente -25°C a aproximadamente 5°C.

10

44. El método de la reivindicación 38, en el que dichos uno o más propelentes están a una temperatura de aproximadamente -20°C.

15

45. El método de la reivindicación 38, en el que dichos uno o más propelentes están en un estado no supercrítico.

46. El método de la reivindicación 32, en el que uno de dichos uno o más medicamentos son propionato de fluticasona, mometasona, albuterol o su éster, sal o solvato.

20

47. El método de la reivindicación 32, en el que uno de dichos uno o más medicamentos son xinafoato de salmeterol o propionato de fluticasona.

48. El método de la reivindicación 32, en el que dicha formulación en aerosol en suspensión produce un MMAD de las partículas menor que aproximadamente 100 μm cuando dicha formulación en aerosol en suspensión se aerosoliza.

25

49. El método de la reivindicación 32, en el que dicha formulación en aerosol en suspensión produce un MMAD de las partículas de entre aproximadamente 0,5 μm y aproximadamente 10 μm cuando dicha formulación en aerosol en suspensión se aerosoliza.

30

50. El método de la reivindicación 32, en el que dicha formulación en aerosol en suspensión produce un MMAD de las partículas de entre aproximadamente 0,5 μm y aproximadamente 5 μm cuando dicha formulación en aerosol en suspensión se aerosoliza.

35

51. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, 27-45 y 48-50, en el que dicho medicamento, dichos medicamentos o dicha combinación de medicamentos se seleccionan del grupo que consiste en beta-agonistas, glucocorticosteroides, anticolinérgicos, estabilizantes de células cebadas, fármacos antialérgicos, péptidos, proteínas, expectorantes, antihistaminas, inhibidores de la síntesis de leucotrienos, inhibidores de la ciclooxigenasa y sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos.

40

52. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, 27-45 y 48-50, en el que dicho medicamento, dichos medicamentos o dicha combinación de medicamentos se seleccionan del grupo que consiste en albuterol, levalbuterol, salmeterol, formoterol, beclometasona, mometasona, budesonida, fluticasona, triamcinolona acetona, bromuro de ipratropio, cromolín sodio, cromoglicato de sodio, nedocromil sodio, insulina y sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos.

45

53. Un método para producir un inhalador dosimétrico presurizado, que comprende llevar a cabo un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-52.

50

55

60

65

Fig. 1/6

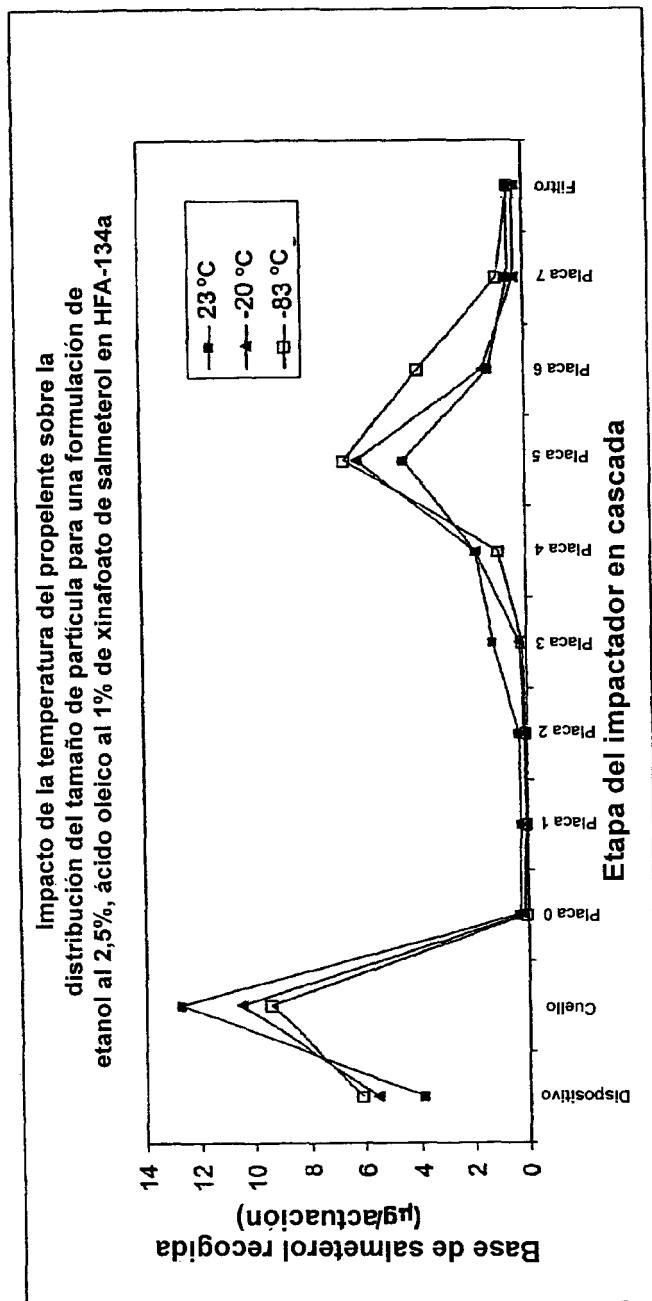


Fig. 2/6

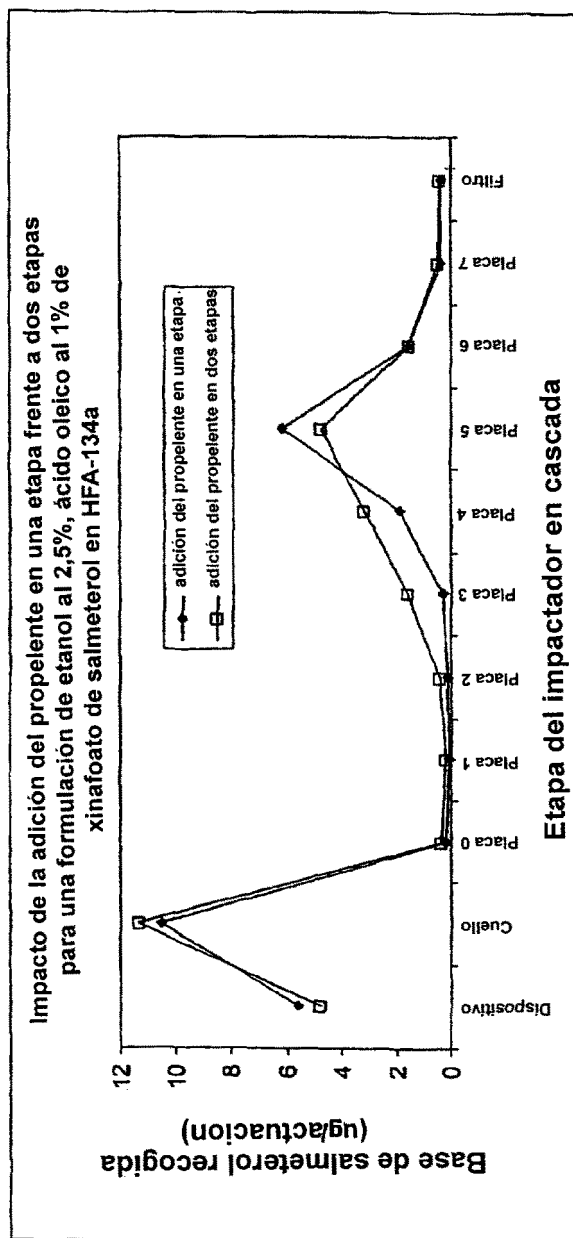


Fig. 3/6

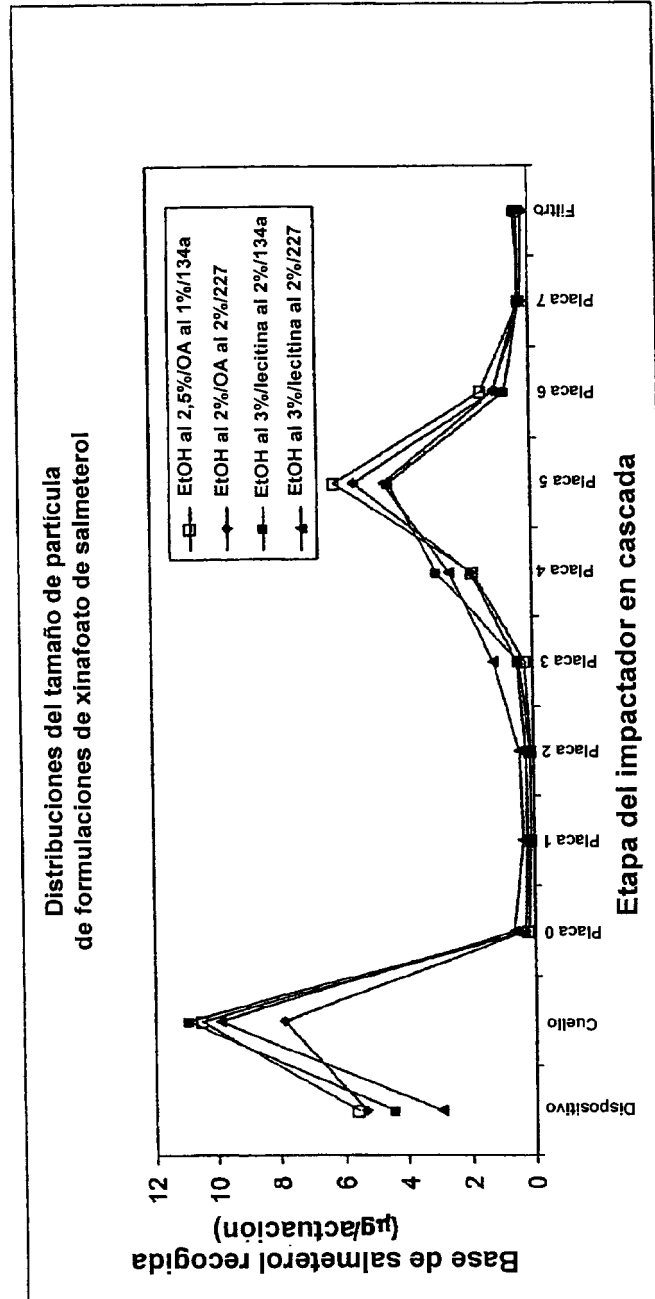


Fig. 4/6

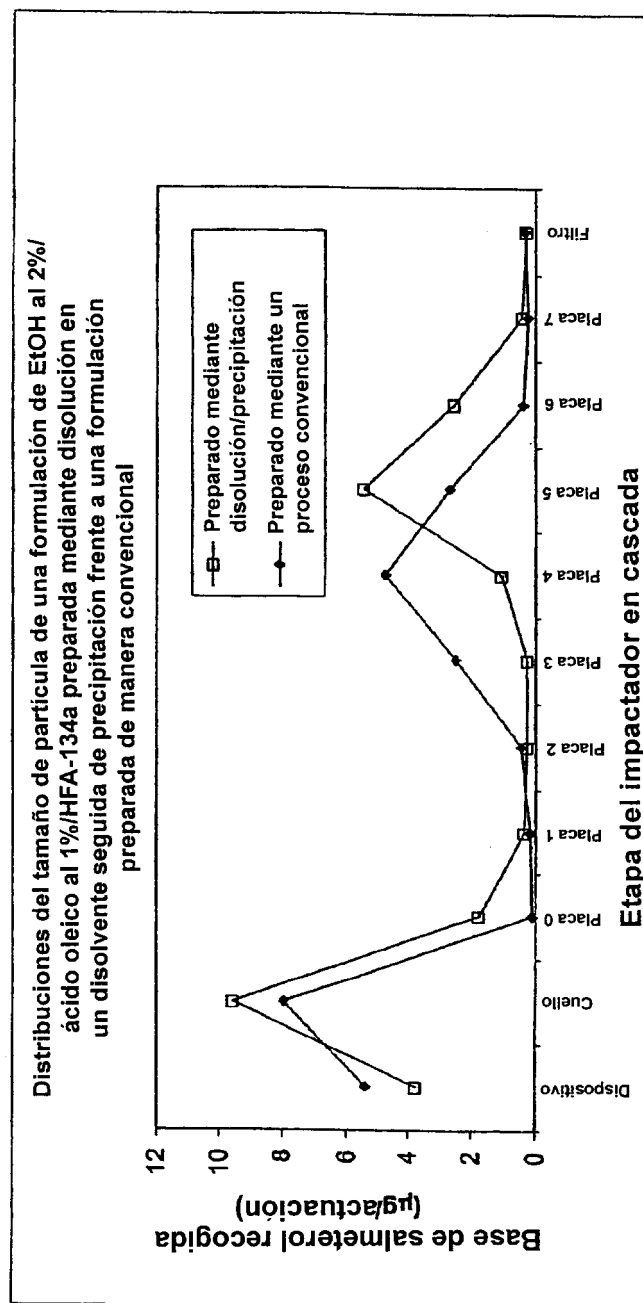


Fig. 5/6

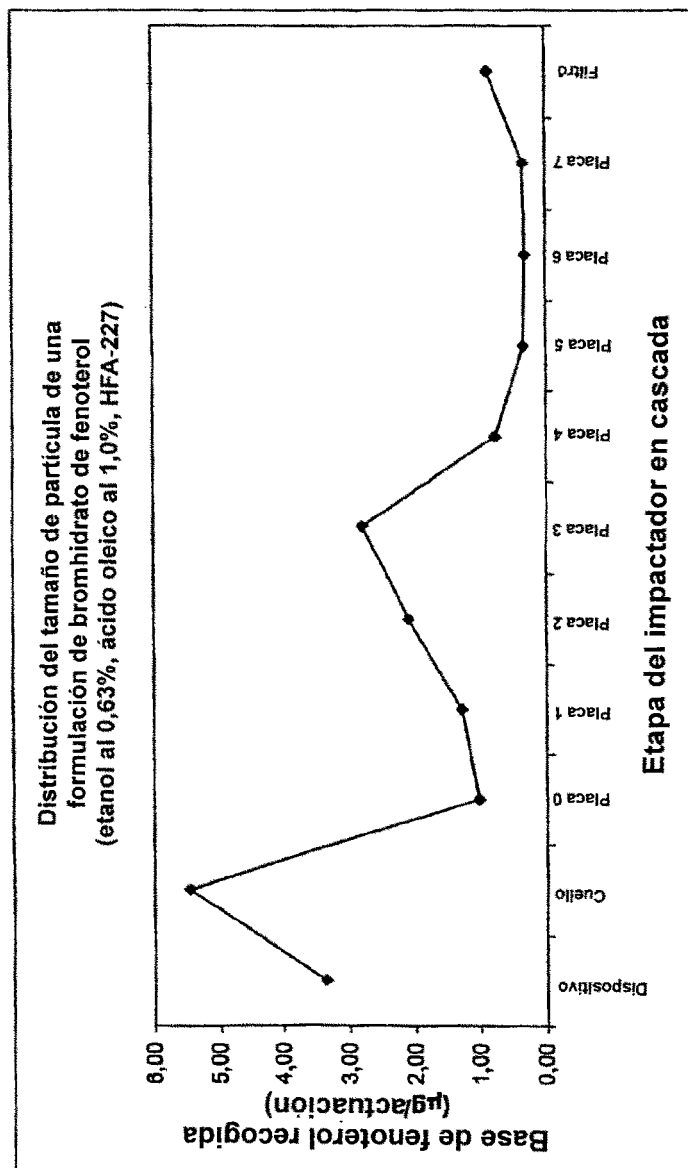


Fig. 6/6

