



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 805**

51 Int. Cl.:

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09006110 .2**

96 Fecha de presentación : **27.08.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **2092935**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.08.2009**

54

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

30

Prioridad: **28.08.2001 US 315386 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.06.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.06.2011

73

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

72

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

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 361 805 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

Composiciones farmacéuticas para el tratamiento del asma.

La presente invención se refiere a formulaciones de suspensión en aerosol que están libres de clorofluorocarbonos (CFC). Más específicamente, la presente invención se refiere a formulaciones que están sustancialmente libres de CFC y formulaciones que tienen una utilidad particular en aplicaciones medicinales, especialmente en inhaladores presurizados de dosis medida (IDM).

Los inhaladores de dosis medida han demostrado ser sistemas de administración oral y nasal eficaces que se han usado ampliamente para administrar compuestos esteroideos y broncodilatadores a asmáticos, así como para administrar otros compuestos tales como pentamida y fármacos antiinflamatorios no broncodilatadores. El rápido inicio de actividad de los compuestos administrados de esta forma y la ausencia de cualquier efecto secundario significativo han dado como resultado que se formulen un gran número de compuestos para su administración por esta vía. Normalmente, el fármaco se administra al paciente mediante un sistema propulsor que comprende generalmente uno o más propulsores que tienen la presión de vapor apropiada y que son adecuados para administración oral o nasal. Los sistemas propulsores más preferidos comprenden normalmente propulsor CFC 11, propulsor CFC 12, propulsor CFC 114 o mezclas de los mismos. Con frecuencia, la presión de vapor de los sistemas propulsores se ajusta mezclando un excipiente líquido menos volátil con el propulsor.

Sin embargo, los propulsores CFC 11, CFC 12 y CFC 114 pertenecen a una clase compuestos conocidos como clorofluorocarbonos, que se han relacionado con la reducción del ozono en la atmósfera. Se ha postulado que el ozono bloquea ciertos rayos UV perjudiciales y, por lo tanto, una disminución en el contenido de ozono atmosférico dará como resultado un aumento en la incidencia de cáncer de piel. En los años 70 se tomaron ciertas medidas para reducir las emisiones de CFC de aerosoles. Se usaron otros propulsores tales como hidrocarburos, o el producto se administró de una forma diferente. Debido a que el uso de CFC en aplicaciones medicinales es relativamente bajo, es decir, inferior al 1 % de las emisiones totales de CFC, y debido a los beneficios para la salud asociados con inhaladores de dosis medida, no se tomaron en ese momento medidas para restringir el uso de propulsores de CFC en inhaladores de dosis medida.

Sin embargo, mediciones de ozono continuadas y más sofisticadas han indicado que las restricciones anteriores en el uso de CFC eran insuficientes y que deberían tomarse medidas importantes adicionales para reducir radicalmente las emisiones de CFC. Se han realizado recomendaciones de que la producción de CFC prácticamente se interrumpa. Como resultado, puede no ser posible continuar usando propulsores de CFC a medio y largo plazo. Aunque se han realizado algunos esfuerzos para usar inhaladores de dosis medida no presurizados, muchos de estos dispositivos no han sido del todo exitosos. Algunas de las cuestiones de funcionamiento relacionadas con los mismos son: administración de dosis uniformes, complejidad mecánica, suministro de las dosis necesarias por unidad de recipiente de aerosol, conformidad con normativas reguladoras rigurosas y dificultad para usarlos por individuos debido a que son voluminosos y/o incómodos para su uso por el paciente, particularmente cuando el paciente tiene una necesidad aguda de medicación.

Como resultado, existe la necesidad de formulaciones de aerosol presurizadas sin CFC, tales como inhaladores de dosis medida, que estén sustancialmente libres de CFC. Los sistemas propulsores sin CFC deben cumplir varios criterios para inhaladores de dosis medida presurizados. Deben ser no tóxicos, estables y no reactivos con el medicamento y los otros componentes principales en la válvula/accionador. Un propulsor que se ha descubierto que es adecuado es $\text{CF}_3\text{CHF}_2\text{F}_3$, también conocido como HFA 227, HFC 227 o 1,1,1,2,3,3,3-hetafluoropropano. De aquí en adelante, este propulsor se denominará HFA 227. Sin embargo, ciertas propiedades físicas, es decir, la polaridad y la solubilidad de HFA 227, difieren de los propulsores de CFC usados comúnmente. Los tensioactivos usados comúnmente pueden ser insolubles en HFA 227. Además, cuando el medicamento se va a administrar como una solución, el medicamento puede no ser fácilmente soluble en este propulsor. La diferencia de polaridad entre HFA 227 y los propulsores de CFC usados anteriormente puede dar como resultado una administración del medicamento diferente cuando el HFA 227 sustituye a un propulsor de CFC. El medicamento puede flotar, sedimentar o aglomerarse en el propulsor sin CFC aun cuando esto no sucedía en el propulsor de CFC. Otro propulsor sin clorofluorocarbono de este tipo es el hidrofluorocarbono 134a, también conocido como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o HFA 134a. De aquí en adelante, este propulsor se denominará HFA 134a.

Las formulaciones de la técnica anterior que contienen mometasona en combinación con HFA 227 en un inhalador de dosis medida usan etanol para suspender la mometasona en un estado cristalino en combinación con el propulsor. Estas formulaciones tienen una estabilidad mejorada con el tiempo.

Las combinaciones específicas señaladas anteriormente pueden no proporcionar la solubilidad, estabilidad, baja toxicidad, dosificación exacta, tamaño de partícula correcto (si en suspensión) y/o compatibilidad deseadas con ensamblajes de válvula de dosis de inhaladores de dosis medida usados comúnmente. Por consiguiente, existe la necesidad de formulaciones sin CFC para el tratamiento del asma, y procedimientos para producirlas, que no sufran los inconvenientes mencionados anteriormente.

Sumario de la invención

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un procedimiento para producir formulaciones no tóxicas que estén sustancialmente libres de CFC que tenga una estabilidad y compatibilidad mejoradas con el medicamento y que se fabriquen relativamente fácilmente.

5 La presente invención también se refiere a un inhalador de dosis medida que contiene una formulación de suspensión en aerosol para inhalación, comprendiendo dicha formulación de suspensión en aerosol para inhalación: una cantidad eficaz de furoato de mometasona; una cantidad eficaz de fumarato de formoterol; y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano; en el que la proporción de furoato de mometasona respecto a fumarato de formoterol es de aproximadamente 400 µg de furoato de mometasona respecto a aproximadamente 12 µg de fumarato de formoterol,
10 a aproximadamente 50 µg de furoato de mometasona respecto a aproximadamente 6 µg de fumarato de formoterol, en el que el fumarato de formoterol flocula con el furoato de mometasona, y en el que la formulación está sustancialmente libre de un vehículo.

La presente invención también se refiere a un inhalador de dosis medida que contiene una formulación de suspensión en aerosol para inhalación, comprendiendo dicha formulación de suspensión en aerosol para inhalación: una cantidad eficaz de furoato de mometasona; una cantidad eficaz de fumarato de formoterol; de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 0,3 % en peso de un agente voluminizador; y 1,1,1,2-tetrafluoroetano; en el que la proporción de furoato de mometasona respecto a fumarato de formoterol es de aproximadamente 400 µg de furoato de mometasona respecto a 12 µg de fumarato de formoterol a aproximadamente 50 µg de furoato de mometasona respecto a aproximadamente 6 µg de fumarato de formoterol, y en el que el fumarato de formoterol flocula con el
15 furoato de mometasona.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para producir una formulación de suspensión en aerosol para inhalación, comprendiendo dicha formulación de suspensión en aerosol para inhalación: una cantidad eficaz de furoato de mometasona; una cantidad eficaz de fumarato de formoterol; y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano; en el que la proporción de furoato de mometasona respecto a fumarato de formoterol es de aproximadamente 400
25 µg de furoato de mometasona respecto a aproximadamente 12 µg de fumarato de formoterol a aproximadamente 50 µg de furoato de mometasona respecto a aproximadamente 6 µg de fumarato de formoterol, y en el que el fumarato de formoterol se flocula con el furoato de mometasona en dicha formulación de suspensión en aerosol, y en el que la formulación está libre de agente voluminizador, que comprende las etapas de: mezclar una mezcla en polvo seco de furoato de mometasona y furoato de formoterol micronizados con un tensioactivo en polvo seco para formar una
30 mezcla uniforme; llenar dicha mezcla en un cartucho de inhalador de dosis medida; corrugar dicho cartucho con una válvula de medición; y llenar dicho cartucho con un propulsor que no sea un clorofluorocarbono. La presente invención también se refiere a los productos producidos por el procedimiento anterior.

La presente invención también se refiere a un inhalador de dosis medida que contiene una formulación de suspensión en aerosol para inhalación, comprendiendo dicha formulación de suspensión en aerosol para inhalación: una cantidad eficaz de furoato de mometasona; una cantidad eficaz de fumarato de formoterol; un tensioactivo en polvo seco; y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano; en el que la proporción de furoato de mometasona respecto a fumarato de formoterol es de aproximadamente 400 µg de furoato de mometasona respecto a aproximadamente 12
35 µg de fumarato de formoterol, a aproximadamente 50 µg de furoato de mometasona respecto a aproximadamente 6 µg de fumarato de formoterol, en el que el fumarato de formoterol flocula con el furoato de mometasona, en el que la formulación está libre de excipientes adicionales, y en el que el inhalador dosis medida emite una dosis que tiene un contenido de fármaco uniforme tras el accionamiento del inhalador de dosis medida.

La presente invención también se refiere a un inhalador de dosis medida que contiene una formulación de suspensión en aerosol para inhalación, comprendiendo dicha formulación de suspensión en aerosol para inhalación: una cantidad eficaz de furoato de mometasona; una cantidad eficaz de fumarato de formoterol; y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano; en el que la proporción de furoato de mometasona respecto a fumarato de formoterol es de aproximadamente 400 µg de furoato de mometasona respecto a aproximadamente 12 µg de fumarato de formoterol,
45 a aproximadamente 50 µg de furoato de mometasona respecto a aproximadamente 6 µg de fumarato de formoterol, en el que el fumarato de formoterol flocula con el furoato de mometasona, y en que la formulación contiene menos del 0,1 % de un producto de degradación epóxido de furoato de mometasona.

La presente invención también se refiere a un inhalador de dosis medida que contiene una formulación de suspensión en aerosol para inhalación, comprendiendo dicha formulación de suspensión en aerosol para inhalación: una cantidad eficaz de furoato de mometasona; una cantidad eficaz de fumarato de formoterol; y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano; en el que la proporción de furoato de mometasona respecto a fumarato de formoterol es de aproximadamente 400 µg de furoato de mometasona respecto a aproximadamente 12 µg de fumarato de formoterol,
50 a aproximadamente 50 µg de furoato de mometasona respecto a aproximadamente 6 µg de fumarato de formoterol, en el que el fumarato de formoterol flocula con el furoato de mometasona, en el que el porcentaje de partículas finas dispensadas en el accionamiento del inhalador de dosis medida es de aproximadamente el 55 % a aproximadamente el 85 %, y en el que dichas partículas finas tienen un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 4,7 µm.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es el perfil del Impactador de Cascada Andersen del furoato de mometasona de la media de tres unidades del inhalador de combinación de fumarato de formoterol/furoato de mometasona de 6/50 µg por accionamiento con HFA 227 y sin agente voluminizador.

5 La Figura 2 es el perfil del Impactador de Cascada Andersen del fumarato de formoterol de la media de tres unidades del inhalador de combinación de fumarato de formoterol/furoato de mometasona de 6/50 µg por accionamiento con HFA 227 y sin agente voluminizador.

La Figura 3 es el perfil del Impactador de Cascada Andersen del fumarato de formoterol de la media de tres unidades del inhalador de combinación de fumarato de formoterol/furoato de mometasona de 6/50 µg por accionamiento y HFA 134a con escaso agente voluminizador.

10 La Figura 4 es el perfil del Impactador de Cascada Andersen del furoato de mometasona de la media de tres unidades del inhalador de combinación de fumarato de formoterol/furoato de mometasona de 6/50 µg por accionamiento y HFA 134a con escaso agente voluminizador.

Descripción detallada de la invención

15 El furoato de mometasona, el componente activo de ELOCON® loción, crema y pomada, es un corticosteroide antiinflamatorio que tiene el nombre químico de 17-(2-furoato) de 9,21-dicloro-11(beta),17-dihidroxi-16(alfa)-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona. Es prácticamente insoluble en agua; ligeramente soluble en metanol, etanol e isopropanol; soluble en acetona y cloroformo; y fácilmente soluble en tetrahidrofurano. Su coeficiente de reparto entre octanol y agua se superior a 5000. La mometasona puede existir en diversas formas hidratada, cristalina y enantiomérica; por ejemplo, como un monohidrato. Este producto está disponible en Schering-Plough Corporation, Kenilworth, Nueva Jersey.

20 El fumarato de formoterol es un broncodilatador beta 2-adrenérgico selectivo. Su nombre químico es fumarato de (±)-2-hidroxi-5-[(1RS)-1-hidroxi-2-[[[(1RS)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]-amino]etil]formanilida dihidrato. El fumarato de formoterol es un polvo cristalino de blanco a amarillento, que se ha descrito que es fácilmente soluble en ácido acético cristalizado, soluble en metanol, poco soluble en etanol e isopropanol, ligeramente soluble en agua y prácticamente insoluble en acetona, acetato de etilo y éter dietílico. El fumarato de formoterol puede existir en diversas formas hidratadas, cristalinas y enantioméricas, por ejemplo, como un monohidrato. Este producto está disponible en el mercado en Novartis Corporation, East Hanover, Nueva Jersey.

25 La invención es de utilidad particular cuando el medicamento es fumarato de formoterol y furoato de mometasona, o sales finales, enantiómeros y clatratos de los mismos.

30 El furoato de mometasona y el fumarato de formoterol pueden estar en una proporción en peso de aproximadamente 1 a 1 de furoato de mometasona respecto a fumarato de formoterol, o de aproximadamente 50 a 1 de furoato de mometasona respecto a fumarato de formoterol, o de aproximadamente 20 a 1 de furoato de mometasona respecto a fumarato de formoterol, o de aproximadamente 12 a 1 de furoato de mometasona respecto a fumarato de formoterol, o de aproximadamente 18 a 1 de furoato de mometasona respecto a fumarato de formoterol, o de aproximadamente 10 a 1 de furoato de mometasona respecto a fumarato de formoterol, o de aproximadamente 8 a 1 de furoato de mometasona respecto a fumarato de formoterol.

35 Estas proporciones equivalen aproximadamente a un intervalo de dosis de 6 µg de fumarato de formoterol respecto a 50 µg de furoato de mometasona por dosis, o de aproximadamente 6 µg a 100 µg de fumarato de formoterol respecto a furoato de mometasona por dosis, o de aproximadamente 8 µg a 100 µg de fumarato de formoterol respecto a furoato de mometasona por dosis, o de aproximadamente 6 µg a 200 µg de fumarato de formoterol respecto a furoato de mometasona por dosis, o de aproximadamente 8 µg a 200 µg de fumarato de formoterol respecto a furoato de mometasona por dosis, o de aproximadamente 12 µg a 200 µg de fumarato de formoterol respecto a furoato de mometasona por dosis, o de aproximadamente 12 µg a 400 µg de fumarato de formoterol respecto a furoato de mometasona por dosis.

40 Las formulaciones farmacéuticas de aerosol a base de propulsor en la técnica usan normalmente una mezcla de clorofluorocarbonos líquidos como propulsor, aunque muchas otras usan un solo propulsor. Como se sabe en la técnica, el propulsor sirve como vehículo tanto para los principios activos como para los excipientes. El fluorotriclorometano, el diclorodifluorometano y el diclorotetrafluoroetano son los propulsores usados más comúnmente en formulaciones de aerosol para su administración por inhalación. Dichos clorofluorocarbonos (CFC), sin embargo, se han implicado en la destrucción de la capa de ozono y su producción se está reduciendo por fases. Se dice que el HFA 134a y el HFA 227 son menos perjudiciales para el ozono que muchos propulsores de clorofluorocarbono y se considera el uso de ambos, individualmente o en combinación, dentro del fin alcance de la presente invención. Sin embargo, también pueden usarse clorofluorocarbonos convencionales o mezclas de los mismos, como propulsores para las formulaciones de la presente invención.

Como sabe un experto en la materia, un vehículo y/o agente voluminizador es una sustancia inerte en la que o sobre la que se dispersan el principio o principios activos farmacológicos y el excipiente o excipientes si están presentes. Se ha descubierto sorprendentemente que cuando las formulaciones de la presente invención usan HFA 227 como propulsor no es necesario un vehículo. Por consiguiente, se desvela un inhalador de dosis medida que contiene una formulación de suspensión en aerosol para inhalación, comprendiendo dicha formulación de suspensión en aerosol para inhalación: una cantidad eficaz de furoato de mometasona; una cantidad eficaz de fumarato de formoterol; y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano; en el que la proporción de furoato de mometasona respecto a fumarato de formoterol es de aproximadamente 400 μg de furoato de mometasona respecto a aproximadamente 12 μg de fumarato de formoterol, a aproximadamente 50 μg de furoato de mometasona respecto a aproximadamente 6 μg de fumarato de formoterol, en el que el fumarato de formoterol flocula con el furoato de mometasona, y en el que la formulación está sustancialmente libre de un vehículo.

Los procedimientos para producir las formulaciones de la presente invención usan preferentemente HFA 227 o HFA 134a, o una combinación de los mismos, en combinación con furoato de mometasona y fumarato de formoterol, opcionalmente un excipiente líquido y opcionalmente un tensioactivo. El excipiente facilita la compatibilidad del medicamento con el propulsor y también disminuye la presión de descarga hasta un intervalo aceptable, es decir, de aproximadamente $2,76\text{-}5,52 \times 10^5$ newton/metro² absoluto (de 40 a 80 psi), preferentemente, de $3,45\text{-}4,83 \times 10^5$ newton/metro² absoluto (de 50 a 70 psi). El excipiente seleccionado debe ser no reactivo con los medicamentos, relativamente no tóxico y debería tener una presión de vapor inferior a aproximadamente $3,45 \times 10^5$ newton/metro² absoluto (50 psi).

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

Entre los excipientes preferidos están: diésteres de propilenglicol de ácidos grasos de cadena media disponibles con el nombre comercial Miglyol 840 (de Huls America, Inc. Piscataway, N.J.); ésteres de triglicéridos de ácidos grasos de cadena media disponibles con el nombre comercial Miglyol 812 (de Huls); perfluorodimetilciclobutano disponible con el nombre comercial Vertrel 245 (de E. I DuPont de Nemours y Co. Inc. Wilmington, Del.); perfluorociclobutano disponible con el nombre comercial octafluorociclobutano (de PCR Gainesville, Fla.); polietilenglicol, disponible con el nombre comercial EG 400 (de BASF Parsippany, N.J.); mentol (de Pluess-Stauffer International Stamford, Conn.); monolaurato de propilenglicol, disponible con el nombre comercial Lauroglycol (de Gattefosse Elmsford, N.Y.); monoetiléter de dietilenglicol, disponible con el nombre comercial Transcutol (de Gattefosse); glicérido poliglicolizado de ácidos grasos de cadena media, disponible con el nombre comercial Labrafac Hydro WL 12t9 (de Gattefosse); alcoholes, tales como etanol, metanol e isopropanol; aceite de eucalipto, disponible (de Pluses-Stauffer International); y mezclas de los mismos.

Frecuentemente, en las formulaciones de aerosol se incluye un tensioactivo para fines tales como contribuir al mantenimiento de una suspensión estable del fármaco y lubricar la válvula de medición. La formulación de la presente invención no requiere un tensioactivo para el mantenimiento de una fácil dispersabilidad (tal como por agitación moderada inmediatamente antes del uso), ya que los fármacos forman flóculos sueltos en el propulsor y no muestran tendencia a sedimentar o compactarse. En el caso del HFA 227 tras el almacenamiento sin alteraciones, las partículas de fármaco permanecen suspendidas en su estado floculado. Por lo tanto, puede añadirse opcionalmente un tensioactivo para disminuir la tensión superficial e interfacial entre los medicamentos y el propulsor. Cuando los medicamentos, el propulsor y el excipiente van a formar una suspensión, puede o no ser necesario un tensioactivo. Cuando el medicamento, propulsor y excipiente van a formar una solución, puede o no ser necesario un tensioactivo, dependiendo en parte de la solubilidad del medicamento y excipiente particular. El tensioactivo puede ser cualquier compuesto no tóxico adecuado que no sea reactivo con el medicamento y que reduzca sustancialmente la tensión superficial entre el medicamento, el excipiente y el propulsor y/o actúe como lubricante de válvula. Entre los tensioactivos preferidos están: ácido oleico disponible con el nombre comercial ácido oleico NF6321 (de Henkel Corp. Emery Group, Cincinnati, Ohio); cloruro de cetilpiridinio (de Arrow Chemical, Inc. Westwood, N.J.); lecitina de soja disponible con el nombre comercial Epikuron 200 (de Lucas Meyer Decatur, Ill); monolaurato de polioxetilen(20) sorbitán, disponible con el nombre comercial Tween 20 (de ICI Specialty Chemicals, Wilmington, Del.); monoestearato de polioxietilen(20) sorbitán, disponible con el nombre comercial Tween 60 (de ICI); monooleato de polioxietilen(20) sorbitán, disponible con el nombre comercial Tween 80 (de ICI); éter estearílico de polioxietileno(10), disponible con el nombre comercial Brij 76 (de ICI); éter oleílico de polioxietileno(2), disponible con el nombre comercial Brj 92 (de ICI); copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno-etilendiamina, disponible con el nombre comercial Tetronic 150 R1 (de BASF); copolímeros de bloque de polioxipropileno-polioxietileno, disponibles con los nombres comerciales Pluronic L-92, Pluronic L-121 y Pluronic F 68 (de BASF); etoxilato de aceite de ricino, disponible con el nombre comercial Alkasurf CO-40 (de Rhone-Poulenc Mississauga Ontario, Canadá); y mezclas de los mismos.

Como con otros fármacos que tienen una ligera solubilidad en etanol, existe la tendencia a que el furoato de mometasona muestre crecimiento de cristales en formulaciones que contienen etanol. Se conocen parámetros de formulación que no promueven el crecimiento del tamaño de partícula del fármaco. Estos parámetros proporcionan

la ventaja de minimizar las concentraciones de etanol necesarias, para reducir el potencial de sensaciones gustativas desagradables y hacer que las composiciones sean más adecuadas para usar por niños y otras personas con baja tolerancia al alcohol.

5 Se prefiere un cierto nivel mínimo de etanol para proporcionar una administración uniforme y predecible del fármaco a partir de un dispensador de dosis medida. Este nivel mínimo es de aproximadamente el 1 por ciento en peso de la formulación total, que da como resultado una administración de fármaco ligeramente aceptable. Las cantidades aumentadas de etanol generalmente mejoran las características de administración del fármaco. Sin embargo, para evitar el crecimiento de cristales de fármaco en la formulación, se prefiere limitar la concentración de etanol. Los datos experimentales indican que la proporción del peso de furoato de mometasona respecto al peso de etanol es importante en la prevención de aumentos del tamaño de partícula.

10 Los principios activos pueden ponerse en los recipientes que alojan la formulación de la forma siguiente: el recipiente que aloja la medicación puede llenarse con medicina, etanol y un tensioactivo en etapas individuales o múltiples, preferentemente en una sola etapa. De forma similar, el propulsor o mezcla de propulsores pueden añadirse al recipiente en la misma o en múltiples etapas. Las suspensiones de las formulaciones de la presente invención contienen flóculos de los ingredientes. Un flóculo es una agregación de partículas que forman un tipo de estructura de red cristalina que resiste a una deposición completa. La estructura laxa de la red cristalina permite que los agregados se deshagan fácilmente y se distribuyan rápidamente con una pequeña cantidad de agitación. Más específicamente, cuando la mometasona se suspende en un propulsor, con el tiempo las partículas de mometasona tenderán a flocular en el centro de la suspensión. Estas partículas se dispersan rápidamente al agitar o sacudir el cartucho de inhalador de dosis medida. Sorprendentemente, la adición de formoterol a la suspensión no alteró estos fenómenos. Cuando el propulsor es HFA 227, el fumarato de formoterol y el furoato de mometasona forman flóculos en suspensión de modo que la mometasona y el formoterol se agregan entre sí. Cuando el propulsor es HFA 134a, la presencia de un agente voluminizador o vehículo tal como lactosa en una cantidad de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 0,3 % en peso se prefiere para aumentar la administración de fármaco con el accionamiento del inhalador. Con formulaciones a base de 134a, el formoterol, la mometasona y la lactosa tienen tendencia a sedimentar al fondo del cartucho debido a que el HFA 134a es menos denso que el HFA 227; por lo tanto, la agitación del cartucho para volver a formar la suspensión antes del accionamiento del medidor se prefiere para una administración de fármaco uniforme. Otros agentes voluminizadores que pueden usarse en suspensiones de HFA 134a incluyen, por ejemplo, manitol, glucosa, sacarosa y trehalosa.

15 20 25 30 35 Las formulaciones de la invención se preparan de acuerdo con procedimientos normales en la técnica para otras composiciones de aerosol. Normalmente, todos los componentes excepto el propulsor se mezclan y se introducen en recipientes de aerosol. Después, los recipientes pueden enfriarse a temperaturas por debajo del punto de ebullición del propulsor, y la cantidad necesaria del propulsor enfriado añadirse antes de que la válvula de medición se corruque sobre el recipiente. Como alternativa, los recipientes pueden equiparse con una válvula de medición antes de llenarse con propulsor, y la cantidad necesaria de propulsor se introducirá a través de la válvula.

40 Las formulaciones de la presente invención pueden llenarse en los recipientes de aerosol usando un equipo de llenado convencional. Puesto que el HFA 227 y el HFA 134a pueden no ser compatibles con todos los compuestos elastoméricos usados actualmente en los presentes ensamblajes de válvula de aerosol, puede ser necesario sustituir otros materiales, tales como goma buna blanca, o usar excipientes y opcionalmente tensioactivos que mitiguen los efectos adversos del HFA 227 o 134a sobre los componentes de la válvula. Las suspensiones de la presente invención preferentemente pueden prepararse por procedimientos de llenado a presión o llenado en frío conocidos en la técnica.

45 Dependiendo de la aplicación particular, el recipiente puede cargarse con una cantidad predeterminada de formulación para dosificación individual o múltiple. Normalmente, el recipiente se dimensiona para una dosificación múltiple y, por lo tanto, es muy importante que la formulación administrada sea sustancialmente uniforme para cada dosificación. Por ejemplo, cuando las formulaciones son para broncodilatación, el recipiente normalmente se carga con una cantidad suficiente de la formulación para 200 accionamientos.

50 Las suspensiones adecuadas pueden explorarse en parte observando varias propiedades físicas de la formulación, es decir, el índice de aglomeración de partículas, el tamaño de los aglomerados y el índice de flotación/sedimentación del particulado, y comparándolas con un patrón aceptable. Dichas soluciones adecuadas pueden explorarse/evaluarse midiendo la solubilidad del medicamento a lo largo de todo el intervalo de temperatura de almacenamiento recomendado.

55 Para inhaladores de dosis medida, pueden preferirse particularmente suspensiones por consideraciones de eficacia y estabilidad. Los expertos en la materia pueden elegir añadir uno o más conservantes, tampones, antioxidantes, edulcorantes y/o aromas u otros agentes enmascaradores del sabor, dependiendo de las características de la formulación.

Los volúmenes de administración de la válvula de medición disponibles varían de aproximadamente 25 a aproximadamente 100 microlitros por accionamiento, mientras que las cantidades de sustancia farmacológica necesarias en una dosis para tratar una afección particular son generalmente de aproximadamente 10 a

aproximadamente 500 microgramos por accionamiento de válvula. Estos dos factores combinados plantean limitaciones que determinan los puntos dentro de los parámetros de etanol anteriores para una formulación dada. La determinación de dichas cantidades está dentro de la especialidad de los expertos en la materia.

5 En formulaciones de la presente invención que son adecuadas para tratar trastornos del sistema respiratorio inferior, tales como el asma, al menos una porción sustancial del fármaco está presente como partículas suspendidas que tienen tamaños respirables, por ejemplo, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 micrómetros en su dimensión mayor. En formulaciones que son adecuadas para tratar trastornos del sistema respiratorio superior, tales como rinitis, pueden permitirse partículas de fármaco algo mayores, pero el intervalo de tamaños anterior continúa siendo preferido. Cuando el compuesto activo forma una suspensión, el tamaño de partícula debería ser
10 relativamente uniforme, variando sustancialmente todas las partículas preferentemente entre aproximadamente 0,1-25 micrómetros, preferentemente 0,5-10 micrómetros, más preferentemente 1-5 micrómetros. Pueden mantenerse partículas mayores de 25 micrómetros en la cavidad orofaríngea, mientras que preferentemente no se usan partículas más pequeñas de aproximadamente 0,5 micrómetros, puesto que sería más probable que se exhalasen y, por lo tanto, no alcanzarían los pulmones del paciente.

15 Además, dentro del alcance de la presente invención están procedimientos de tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias susceptibles al tratamiento con furoato de mometasona y fumarato de formoterol en cantidades eficaces como se expone en los ejemplos 3, 4 y 5 a continuación. Los medicamentos pueden administrarse una o dos veces al día de acuerdo con las dosis expuestas en los ejemplos 3, 4 y 5.

20 Otro aspecto de la presente invención comprende nuevas formulaciones que comprenden un sistema de dispersión de una mezcla ternaria bien mezclada de los dos polvos de sustancia farmacológica de furoato de mometasona y fumarato de formoterol dispersos con un tercer tensioactivo en polvo, tal como, por ejemplo lecitina, ácido esteárico, ácido palmítico, estearato de magnesio, palmitato de magnesio, laurato de magnesio y otros tensioactivos de mezcla en polvo seco adecuados como conoce el experto en la materia.

25 La mezcla seca puede mezclarse, por ejemplo, en un Mezclador Turbula T2C durante aproximadamente 5 minutos, o durante tal cantidad de tiempo que un experto en la materia sepa que consigue una mezcla uniforme de los polvos. Este sistema de dispersión se dosifica de manera individual en cada lata de inhalador con un instrumento de llenado de polvo, tal como, por ejemplo, mediante un Autodose Powderium - One Too Many System, en latas de 15 ml revestidas con de teflón de aluminio (FPT - copolímero de etileno fluorado) o revestidas con otro polímero. Después, las latas pueden corrugarse con válvulas de 63 microlitros o similares y llenarse con propulsor HFA-227 o HFA-134a
30 usando un equipo de llenado con propulsor, tal como, por ejemplo, un Pamasol Model P2008/012. Las latas llenas con el producto en suspensión se sonicán después mediante un sonicador, tal como, por ejemplo, un sonicador Branson 5210 durante aproximadamente 5 minutos, como sabe un experto en la materia.

35 Estas formulaciones particulares permiten la fabricación de un IDM de combinación de dos sustancias farmacológicas que muestre una Uniformidad de Contenido de Fármaco (UCD) uniforme sin el uso de excipientes y/o aditivos adicionales. El uso de este tipo de procedimiento de llenado en seco de 2 etapas excluye la posibilidad de crecimiento de cristales de los principios activos durante el procedimiento de llenado y asegura una distribución de tamaño de partícula uniforme en el producto llenado durante el comienzo, la mitad y el final del procedimiento de llenado. Esta formulación y el procedimiento de llenado aseguran una dispersión adecuada de las partículas en el medio de suspensión HFA-227, la ausencia de crecimiento de cristales, la ausencia de apelmazamiento y una
40 uniformidad de contenido de fármaco adecuada tras la administración de la dosis.

Ciertos aspectos de la invención se describen adicionalmente en los ejemplos siguientes. En los ejemplos, el término "por ciento" indica porcentaje en peso a menos que el contexto indique claramente otra cosa. Los ejemplos a continuación describen adicionalmente la presente invención.

Se prepararon muestras de mezcla en polvo seco siguientes

45 **Ejemplo 1**

Tabla 1. Mezclas en Polvo Seco de Furoato de Mometasona (91 %), Fumarato de Formoterol (9 %) y Lecitina (0,1 %, 0,01 % y 0,02 %)*				
Furoato de Mometasona (mg)	Fumarato de Formoterol (mg)	Lecitina (mg)	Peso Total de Mezcla (mg)	Peso por Lata (mg)
616,0	61,70	0,686	678,4	13,57
621,0	62,00	0,070	683,1	13,66
621,0	61,80	0,144	682,9	13,66

*: Todos los pesos presentados en base a p/p en la mezcla ternaria.

- 5 Como es evidente, la proporción en peso de furoato de mometasona respecto a fumarato de formoterol es de más o menos aproximadamente 10 a 1. Para preparar, mezclar directamente una mezcla en polvo seco del furoato de mometasona, fumarato de formoterol y lecitina en una mezcladora Turbula durante aproximadamente 5 minutos en las cantidades identificadas anteriormente. Después de eso, dosificar las mezclas en el cartucho de 15 ml usando un instrumento de llenado de polvo Autodose Powdemium o similar. Después de eso, corrugar con una válvula de 63 microlitros y añadir el propulsor hasta aproximadamente 10 g/lata. Después, sonicar durante 5 minutos.

Ejemplo 2

Furoato de Mometasona (%)	Fumarato de Formoterol (%)	Lecitina (%)	HFA-227 (%)
0,1	0,01	0,01	99,88
0,1	0,01	0,001	99,89
0,1	0,01	0,002	99,89

*: Todos los pesos presentados en base a p/p en el producto terminado.

La Tabla 2 describe las diversas cantidades de los principios activos y tensioactivo cuando se combinan HFA-227 en el cartucho de inhalador de dosis medida terminado.

- 10 Ciertos otros aspectos de la invención se describen adicionalmente en los ejemplos siguientes. De nuevo, en los ejemplos, el término "por ciento" indica porcentaje en peso a menos que el contexto indique claramente otra cosa. Los ejemplos a continuación describen adicionalmente la presente invención.

Los Ejemplos 3, 4 y 5 proporcionan ejemplos de las cantidades variables de diversos ingredientes de las formulaciones de la presente invención.

Ejemplo 3

Proporción (Fármaco:Fármaco) de Prototipo de Formulación	Furoato de Mometasona (%)	Fumarato de Formoterol (%)	Ácido Oleico (%)	Etanol (%)	HFA-227 (%)
A (100 µg:6 µg)	0,112	0,009	0,001	2,378	97,5
B (50 µg:6 µg)	0,056	0,007	0	2,437	97,5
C (100 µg:8 µg)	0,112	0,009	0,011	2,368	97,5
D (200 µg:12 µg)	0,224	0,014	0,011	2,251	97,5
E (100 µg:8 µg)	0,112	0,009	0	2,379	97,5
F (50 µ:6 µ)	0,056	0,007	0,001	2,436	97,5

(continuación)

Proporción (Fármaco:Fármaco) de Prototipo de Formulación	Furoato de Mometasona (%)	Fumarato de Formoterol (%)	Ácido Oleico (%)	Etanol (%)	HFA-227 (%)
G (50 µg:8 µg)	0,056	0,007	0,011	2,426	97,5
H (50 µg:6 µg)	0,056	0,007	0,011	1,5	98,426
I (50 µg:6 µg)	0,056	0,007	0,011	1,75	98,176
J (50 µg:6 µg)	0,056	0,007	0,0	1,5	98,437
K (50 µg:6 µg)	0,056	0,007	0,0	1,75	98,187
L (200 µg:12 µg)	0,224	0,014	0,011	1,5	98,251
M (200 µg:12 µg)	0,224	0,014	0,011	1,75	98,001
N (200 µg:12 µg)	0,224	0,014	0,0	1,5	98,282
O (200 µg:12 µg)	0,224	0,014	0,0	1,75	98,012

Ejemplo 4

Proporción (Fármaco:Fármaco) de Prototipo de Formulación	Furoato de Mometasona (%)	Fumarato de Formoterol (%)	Ácido Oleico (%)	Etanol (%)	HFA-134a (%)
A (100 µg:8 µg)	0,112	0,009	0,001	2,378	97,5
B (50 µg:6 µg)	0,056	0,007	0	2,437	97,5
C (100 µg:8 µg)	0,112	0,009	0,011	2,388	97,5
D (200 µg:12 µg)	0,224	0,014	0,011	2,251	97,5
E (100 µg:8 µg)	0,112	0,009	0	2,379	97,5
F (50 µg:6 µg)	0,056	0,007	0,001	2,436	97,5
G (50 µg:6 µg)	0,058	0,007	0,011	2,426	97,5
H (50 µg:6 µg)	0,058	0,007	0,011	1,5	98,426
I (50 µg:6 µg)	0,056	0,007	0,011	1,75	98,176
J (50 µg:6 µg)	0,056	0,007	0,0	1,5	98,437
K (50 µg:8 µg)	0,056	0,007	0,0	1,75	98,187
L (200 µg:12 µg)	0,224	0,014	0,011	1,5	98,251
MP (200 µg:12 µg)	0,224	0,014	0,011	1,75	98,001
N (200 µg:12 µg)	0,224	0,014	0,0	1,5	98,262
O (200 µg: 12 µg)	0,224	0,014	0,0	1,75	98,012

Ejemplo 5

Proporción (Fármaco:Fármaco) de Prototipo de Formulación	Furoato de Mometasona (%)	Fumarato de Formoterol (%)	Ácido Oleico (%)	Etanol (%)	HFA-227/HFA-134a (50:50) (%)
A (100 µg:8 µg)	0,112	0,009	0,001	2,378	97,5
B (50 µg:6 µg)	0,068	0,007	0	2,437	97,5
C (100 µg:8 µg)	0,112	0,009	0,011	2,368	97,5
D (200 µg:12 µg)	0,224	0,014	0,011	2,251	97,5
E (100 µg:8 µg)	0,112	0,009	0	2,379	97,5
F (50 µg:6 µg)	0,058	0,007	0,001	2,438	97,5
G (50 µg:6 µg)	0,058	0,007	0,011	2,426	97,5
H (50 µg:6 µg)	0,056	0,007	0,011	1,5	98,425
I (50 µg:6 µg)	0,056	0,007	0,011	1,75	9A,176
J (50 µg:6 µg)	0,056	0,007	0,0	1,5	98,437
K (50 µg µg)	0,056	0,007	0,0	1,75	98,187
L (200 µg:12 µg)	0,224	0,014	0,011	1,5	98,251
M (200 µg:12 µg)	0,214	0,014	0,011	1,75	98,001
N (200 µg:12 µg)	0,224	0,014	0,0	1,5	98,262
O (200 µg:12 µg)	0,224	0,014	0,0	1,75	98,012

Las formulaciones de la presente invención se analizaron adicionalmente usando un Impactador de Cascada Andersen como se describe en los Ejemplos 6 y 7. El Impactador de Cascada Andersen se usa ampliamente para medir la distribución del tamaño de partícula de partículas del aire y, más específicamente, aerosoles farmacéuticos. El Impactador Andersen de ocho fases separa la muestra en nueve intervalos de tamaño cuando se usa con un filtro de soporte después de la última fase de Impactación. En las Figuras 1 a 4, esto corresponde a la Fase 0 de partículas que tienen un tamaño de partícula inferior a 10 µm a un tamaño de partícula de 0,65-0,43 µm en la fase 8, correspondiendo la fase final al filtro para partículas de menos de 0,43 µm. La medición del tamaño de partícula en la garganta en las figuras corresponde al orificio de entrada del Impactador. La fracción de partículas finas se define como el porcentaje de partículas que tienen un tamaño de partícula de menos de 4,7 µm. La dosis de partículas finas se define como la cantidad en µg por dosis que tiene un tamaño inferior a 4,7 µm en cada accionamiento. Los µg/descarga son la cantidad total de producto farmacológico emitido que sale del inhalador de dosis medida tras el accionamiento. La determinación de la distribución del tamaño de partícula de la dosis emitida de la formulación usando un Impactador de Cascada Andersen es conocida para un experto en la materia.

Ejemplo 6

Datos del Impactador de Cascada Andersen sobre inhalador de combinación de Formoterol/Mometasona de 6/50 µg/accionamiento-HFA 227, sin sistema de agente voluminizador

	Furoato de Mometasona					
	Inicial	1 Mes		3 Meses		4 Meses
	-	4C/40C	40C/75 %	4C/40C	25C/60 %	40C/75 %
% Fracción de Porción Fina	36,5	16,4	26,3	9,0	30,4	18,6
Dosis de Partículas Finas (µg/descarga)	19,7	9,2	13,9	5,3	16,1	10,4

(continuación)

	Furoato de Mometasona					
	Inicial	1 Mes		3 Meses		4 Meses
	-	4C/40C	40C/75 %	4C/40C	25C/60 %	40C/75 %
MMAD (micrómetros)	3,7	5,0	4,1	8,3	4,2	4,6
µg/descarga (dosis medida)	82,9	62,6	62,4	60,5	61,5	63,3

	Fumarato de Formoterol					
	Inicial	1 Mes		3 Meses		4 Meses
	-	4C/40C	40C/75 %	4C/40C	25C/60 %	40C/75 %
% Fracción de Partículas Finas	48,3	39,0	41,1	35,2	4,3	40,1
Dosis de Partículas Finas (µg/descarga)	2,6	2,2	2,4	1,9	2,6	2,2
MMAD (micrómetros)	3,2	3,3	3,2	3,3	3,2	3,4
µg/descarga (dosis medida)	6,6	6,3	6,6	6,3	6,5	6,5

Una formulación que contiene 6 µg de fumarato de formoterol y 50 µg de furoato de mometasona que usa HFA 227 en ausencia de un agente voluminizador o vehículo en un inhalador de dosis medida se analizó mediante un Impactador de Cascada Andersen para analizar la cantidad de principios activos farmacológicos y el tamaño de partícula de los principios activos que salen del inhalador con el tiempo. Como puede observarse, la dosis de partículas finas de la mometasona y del formoterol con el tiempo y a través de ciclos de temperatura en las condiciones especificadas se mantuvo dentro de límites aceptables (de 19,7 a 10,4 para la mometasona y de 2,6 a 22 para el formoterol en el punto de 4 meses). La dosis medida para ambos principios activos con el tiempo también estaba dentro de límites aceptables (de 62,9 a 63,3 para la mometasona y de 6,6 a 6,5 para el formoterol en el punto de 4 meses). Estos datos corresponden a la distribución del tamaño de partícula para la mometasona y el formoterol expuestos en las figuras 1 y 2, respectivamente. Por lo tanto, los datos indican una administración farmacológica aceptable y mejorada de los dos principios activos.

Aunque la fracción de partículas finas de furoato de mometasona parecía disminuir en casi la mitad, esto se atribuía a la tosquedad de la calidad del furoato de mometasona usado. Existe una correlación del orden de clasificación de la calidad del producto con una disminución en el intervalo de tamaño de la sustancia farmacológica correspondiente suspendida en el producto. Se determinó que la sustancia farmacológica que contenía una alta proporción de cristales grandes que son de más de 5 a 10 micrómetros produce un producto con una distribución de tamaño de partícula aerodinámico que está fuera del intervalo de una medicación pulmonar tópica eficaz típica. El producto que contiene un producto farmacológico más tosco también muestra un crecimiento de partícula inaceptable con el tiempo y la temperatura.

Una distribución de tamaño de partícula más fino del furoato de mometasona mejora la fracción de partículas finas de la formulación que salen del inhalador con el accionamiento del inhalador de dosis medida. De hecho, la calidad de la mometasona usada en el ejemplo anterior tenía un porcentaje de cambio en el tamaño de partículas finas de aproximadamente el 50 % después de dos semanas de ciclos de temperatura a -10 °C y 40 °C. Sin embargo, con un IDM similar que usaba furoato de mometasona solamente, pero con una calidad más fina de furoato de mometasona, mostraba un cambio de sólo aproximadamente el 15 % o menos en el tamaño de partículas finas en las mismas condiciones de ciclos. Esto da como resultado un aumento en la fracción de partículas finas con respecto a la mometasona y, por lo tanto, una administración de fármaco mejorada de la mometasona. Por lo tanto, se ha descubierto que cuando se usa una calidad de tamaño de partícula más fina de la sustancia farmacológica, se produce un producto que tiene partículas de fármaco suspendidas que no muestran crecimiento de partículas con el tiempo y la temperatura. La distribución del tamaño de partícula aerodinámico está bien dentro del intervalo de una medicación pulmonar tópica eficaz típica, por ejemplo, más del 50 % de las partículas son inferiores a 4,7 micrómetros. También se muestra un crecimiento de partículas no significativo con el tiempo y la temperatura.

En el caso del IDM oral que contiene furoato de mometasona, se proporciona a continuación un ejemplo de un perfil de producto aceptable para la potencia de 100 µg/accionamiento, usando un Impactador de Cascada Andersen y un orificio de entrada de 1 litro. Cabe señalar que los datos se basan en dos accionamientos del inhalador de dosis medida.

Tabla 1

FASE DE IMPACTADOR DE CASCADA ANDERSEN	CANTIDAD DE PARTÍCULA DEPOSITADA EN PLACAS
Grupo 1- Orificio de entrada + Fase 0	8-22 µg
Grupo 2 - Fase 1 + Fase 2	12-21 µg
Grupo 3 - Fase 3 + Fase 4	122-140 µg
Grupo 4 - Fase 5-Filtro	22-41 µg

- 5 El porcentaje de partículas finas en el grupo 1 varía de aproximadamente el 4,9 % a aproximadamente el 9,8 %. El porcentaje de partículas finas en el grupo 2 varía de aproximadamente el 7,3 % a aproximadamente el 9,4 %. El porcentaje de partículas finas de la fase 3 al filtro (grupos 3 y 4) debería estar preferentemente en un intervalo de aproximadamente el 55 % a aproximadamente el 85 %, en el que las partículas finas tienen un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 4,7 µm, preferentemente del 65 % al 80 %, o de aproximadamente el 80 %, o de aproximadamente el 85 %, y de aproximadamente el 81 % a aproximadamente el 89 % basándose en los datos de la tabla anterior. Por último, el porcentaje de partículas finas en el grupo 4 varía de aproximadamente del 13,4 % a aproximadamente el 18,3 %.
- 10 El tamaño del fármaco furoato de mometasona suspendido contenido en el producto farmacológico puede controlarse de diversas formas. La sustancia farmacológica puede molerse más eficazmente antes de la fabricación por lotes del producto. Esto podría incluir reducir la velocidad de suministro de micronización, usando una clasificación centrífuga para eliminar las partículas de mayor tamaño, y aumentar el número de ciclos en los que el material se suministra al micronizador, por ejemplo, doble micronización. Como alternativa, la sustancia farmacológica puede secarse por pulverización antes de la fabricación por lotes de producto, por ejemplo, por tecnología de fluido supercrítico, para crear partículas de sustancia farmacológica uniformemente pequeñas. Además, el procedimiento de fabricación puede modificarse, por ejemplo, reduciendo la temperatura de la fabricación por lotes, reduciendo el nivel de alcohol usado para preparar el concentrado de fármaco, o reduciendo el tiempo de homogeneización. Por último, también pueden usarse otros procedimientos de control del tamaño de partícula de sustancia farmacológica que se conozcan en la técnica, por ejemplo, usando tensioactivos u otras estrategias de retraso del crecimiento del tamaño de partícula.
- 15
- 20

Ejemplo 7

Datos del Impactador de Cascada Andersen sobre un inhalador de combinación de Formoterol/Mometasona de 6/50 µg/accionamiento-HFA 134a, sistema de agente voluminizador escaso

	Furoato de Mometasona					
	Inicial	Mes		3 Meses		4 Meses
	-	4C/40C	40C/75 %	4C/40C	25C/80 %	40C/75 %
% Fracción de Partículas Finas	25,7	20,1	20,1	20,0	22,6	17,7
Dosis de Partículas Finas (µg/descarga)	13,6	10,6	10,1	10,0	11,4	8,8
MMAD (micrómetros)	3,9	4,3	4,3	4,6	4,3	4,5
µg/descarga (dosis medida)	64,1	65,0	622	62,6	62,1	63,7

25

	Fumarato de Formoterol					
	Inicial	1 Mes		3 Meses		4 Meses
		4C/40C	40C/75 %	4C/40C	25C/60 %	40C/75 %
% Fracción de Partículas Finas	42,5	38,0	41,3	40,2	43,6	40,3

(continuación)

	Fumarato de Formoterol					
	Inicial	1 Mes		3 Meses		4 Meses
		4C/40C	40C/75 %	4C/40C	25C/60 %	40C/75 %
Dosis de Partículas Finas (µg/descarga)	2,4	2,0	2,1	2,2	2,3	2,1
MMAD (micrómetros)	2,9	3,1	2,9	3,2	3,0	3,1
/descarga (dosis medida)	6,9	6,5	6,3	6,8	6,7	6,6

Una formulación que contiene 6 µg de fumarato de formoterol y 50 µg de furoato de mometasona usando HFA 134a con lactosa como agente voluminizador en un inhalador de dosis medida se analizó mediante un Impactador de Cascada Andersen para analizar la cantidad de principios activos farmacológicos y el tamaño de partícula de los principios activos que salen del inhalador con el tiempo. Como puede observarse, la dosis de partículas finas de la mometasona y del formoterol con el tiempo y a través de los ciclos de temperatura se mantuvo dentro de límites aceptables (de 13,6 a 8,8 para la mometasona y de 2,4 a 2,1 para el formoterol). Además, la dosis medida administrada en realidad también se mantuvo con el tiempo dentro de límites aceptables (de 64,1 a 63,7 para la mometasona, de 6,9 a 6,6 para el formoterol). Estos datos corresponden a la distribución del tamaño de partícula para el formoterol y la mometasona expuestos en las figuras 3 y 4, respectivamente. La fracción de partículas finas para tanto la mometasona como el formoterol se mantuvo dentro de límites aceptables. Estos datos también indican una administración de fármaco mejorada de los dos principios activos por inhalación de dosis medida. Además, como se expone en el ejemplo 6, con un IDM similar que usaba furoato de mometasona solamente pero con una calidad más fina de furoato de mometasona, mostraba un cambio de sólo aproximadamente el 15 % o menos en el tamaño de partículas finas en las mismas condiciones de ciclos. Esto da como resultado un aumento en la fracción de partículas finas con respecto a la mometasona y, por lo tanto, una administración de fármaco mejorada de la mometasona.

Ejemplo 8

Los productos de degradación de las formulaciones de la presente invención se analizaron en el momento de 4 meses a 40 °C y a una humedad relativa del 75 %.

IMPUREZA	HFA 277, NO VOLUMINIZADO	HFA 134A, CON VOLUMINIZADO ESCASO
Productos de degradación de formoterol-2566	0,10	0,21
Degradación total de formoterol conocida sin SCH-2566	0,10	0,09
Degradación total de formoterol desconocida	0,13	0,38
Degradación total de formoterol sin XSCH-2566	0,23	0,47
Compuesto E	0,06	0,23
Degradación total de mometasona conocida sin Compuesto E	0	0
Degradación total de mometasona desconocida	0,13	0,13
Degradación total de mometasona	0,19	0,35
Sustancias relacionadas totales	0,51	1,03

Como puede observarse, las formulaciones no voluminizadas que contienen el HFA 227 tenían sustancialmente menos productos de degradación en su totalidad en comparación con las formulaciones voluminizadas que contenían el HFA 134a. En concreto, las formulaciones de HFA 227 contenían menos del 0,1 % de un producto de degradación denominado compuesto E, que es un degradante de tipo epóxido asociado con el furoato de mometasona. Las formulaciones que contienen furoato de mometasona que contienen menos del 0,1 % de compuesto E cumplen las especificaciones de la FDA para la presencia de este compuesto particular en formulaciones inhalables que contienen furoato de mometasona.

Ejemplo 9**Uniformidad del Contenido de Fármaco de un Inhalador de combinación de Formoterol/Mometasona de 6/50 µg/accionamiento-HFA 227, sin sistema de agente voluminizador**

	Furoato de Mometasona		
	inicial	1 Mes	
	-	4C/40C	40C/75 %
Media Global µg/descarga	54,7	55,6	54,9
Desviación Típica Relativa	11,5	9,6	6,1

	Fumarato de Formoterol		
	inicial	1 Mes	
	-	4C/40C	40C/75 %
Media Global µg/descarga	5,7	5,5	5,7
Desviación Típica Relativa	11,6	10,4	6,8

5 **Ejemplo 10****Uniformidad del Contenido de Fármaco de un Inhalador de combinación de Formoterol/Mometasona de 6/50 µg/accionamiento-HFA 134a, sistema de agente voluminizador escaso**

	Furoato de Mometasona		
	Inicial	1 Mes	
	-	4C/40C	40C/75 %
Media Global µg/descarga	59,1	55,7	57,0
Desviación Típica Relativa	17,9	10,9	19,6

	Fumarato de Formoterol		
	Inicial	1 Mes	
	-	4C/40C	40C/75 %
Media Global µg/descarga	6,2	5,6	6,0
Desviación Típica Relativa	17,3	11,2	26,1

- 10 La Uniformidad del Contenido de Fármaco (UCF) del inhalador se midió durante toda la vida de un IDM de 120 dosis para determinar si había una uniformidad de dosis de los principios activos durante toda la vida del producto. Se analizaron cinco cartuchos de cada formulación (HFA 227 o HFA 134a) y cada cartucho administró 120 accionamientos de medicación, y la cantidad de principios activos que salían del inhalador por accionamiento se midió en diversos accionamientos, por ejemplo, los números 11, 12, 13, 14, (comienzo), 59, 60, 61, 62 (mitad) y 117, 118, 119 y 120 (final). Se determinaron las medias para los accionamientos del comienzo, de la mitad y del final, y se determinó una media global y se expuso en los Ejemplos 9 y 10 anteriores. Aunque la formulación de HFA 227 tenía una desviación típica relativa inferior para la cantidad de fármaco emitido durante toda la vida del IDM, ambas formulaciones producían resultados aceptables para la uniformidad del contenido de fármaco con el tiempo.
- 15

REIVINDICACIONES

1. Un inhalador de dosis medida que contiene una formulación de suspensión en aerosol para inhalación, comprendiendo dicha formulación de suspensión en aerosol para inhalación: una cantidad eficaz de furoato de mometasona; una cantidad eficaz de fumarato de formoterol; y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano como propulsor; en el que la proporción en peso de furoato de mometasona respecto a fumarato de formoterol es de aproximadamente 1 a 1 a aproximadamente 50 a 1, en el que el fumarato de formoterol flocula con el furoato de mometasona, y en el que la formulación está sustancialmente libre de vehículo.
2. El inhalador de dosis medida que contiene una formulación de suspensión en aerosol para inhalación de la reivindicación 1, en el que la proporción en peso de furoato de mometasona respecto a fumarato de formoterol es de aproximadamente 10 a 1.
3. El inhalador de dosis medida que contiene una formulación de suspensión en aerosol para inhalación de la reivindicación 1, en el que la proporción en peso de furoato de mometasona respecto a fumarato de formoterol es de aproximadamente 20 a 1.
4. El inhalador de dosis medida que contiene una formulación de suspensión en aerosol para inhalación de la reivindicación 1, en el que la proporción en peso de furoato de mometasona respecto a fumarato de formoterol es de aproximadamente 50 a 1.
5. El inhalador de dosis medida que contiene una formulación de suspensión en aerosol para inhalación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un tensioactivo.
6. El inhalador de dosis medida que contiene una formulación de suspensión en aerosol para inhalación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la formulación comprende un tensioactivo en polvo seco y está libre de excipientes adicionales, y en el que el inhalador de dosis medida emite una dosis que tiene un contenido de fármaco uniforme tras el accionamiento del inhalador de dosis medida.
7. El inhalador de dosis medida que contiene una formulación de suspensión en aerosol para inhalación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la formulación contiene menos del 0,1 % de un producto de degradación de epóxido de furoato de mometasona.
8. El inhalador de dosis medida que contiene una formulación de suspensión en aerosol para inhalación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el porcentaje de las partículas finas dispensadas tras el accionamiento del inhalador de dosis medida es de aproximadamente el 55 % a aproximadamente el 85 %, y en el que dichas partículas finas tienen un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 4,7 μm .
9. El inhalador de dosis medida que contiene una formulación de suspensión en aerosol para inhalación de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el porcentaje de las partículas finas dispensadas tras el accionamiento del inhalador de dosis medida es de aproximadamente el 65 % a aproximadamente el 80 %, y en el que dichas partículas finas tienen un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 4,7 μm .
10. Un procedimiento para producir una formulación de suspensión en aerosol para inhalación, comprendiendo dicha formulación de suspensión en aerosol para inhalación:
- una cantidad eficaz de furoato de mometasona; una cantidad eficaz de fumarato de formoterol; y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano; en el que la proporción en peso de furoato de mometasona respecto a fumarato de formoterol es de aproximadamente 1 a 1 a aproximadamente 50 a 1, en el que el fumarato de formoterol se flocula con el furoato de mometasona en dicha formulación de suspensión en aerosol, y en el que la formulación está libre de un agente voluminizador, que comprende las etapas de:
- mezclar una mezcla en polvo seco de furoato de mometasona y fumarato de formoterol micronizados y, opcionalmente, un tensioactivo en polvo seco para formar una mezcla uniforme;
 - llenar dicha mezcla en un cartucho de inhalador de dosis medida;
 - corrugar dicho cartucho con una válvula de medición; y
 - llenar dicho cartucho con 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano como el propulsor distinto de clorofluorocarbono.
11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el tensioactivo en polvo seco se selecciona del grupo que consiste en lecitina, ácido esteárico, ácido palmítico, estearato de magnesio, palmitato de magnesio y laurato de magnesio.
12. La formulación de suspensión en aerosol como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o preparada como se define en cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, para tratar reacciones inflamatorias y alérgicas en el tracto respiratorio, que comprende administrar por inhalación la formulación de suspensión en aerosol.

13. El uso de una formulación de suspensión en aerosol como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o preparada como se define en cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, para la preparación de un medicamento para tratar reacciones inflamatorias y alérgicas en el tracto respiratorio, que comprende administrar por inhalación la formulación de suspensión en aerosol.

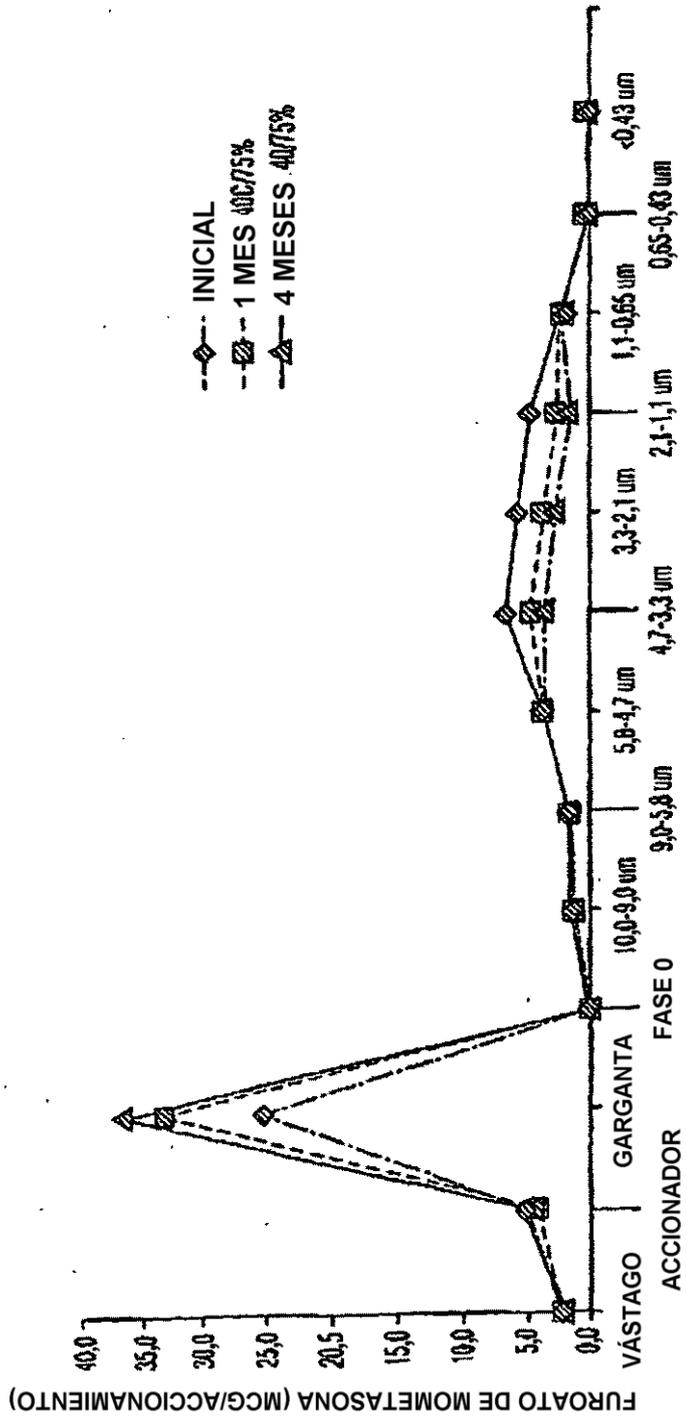


FIG. 1

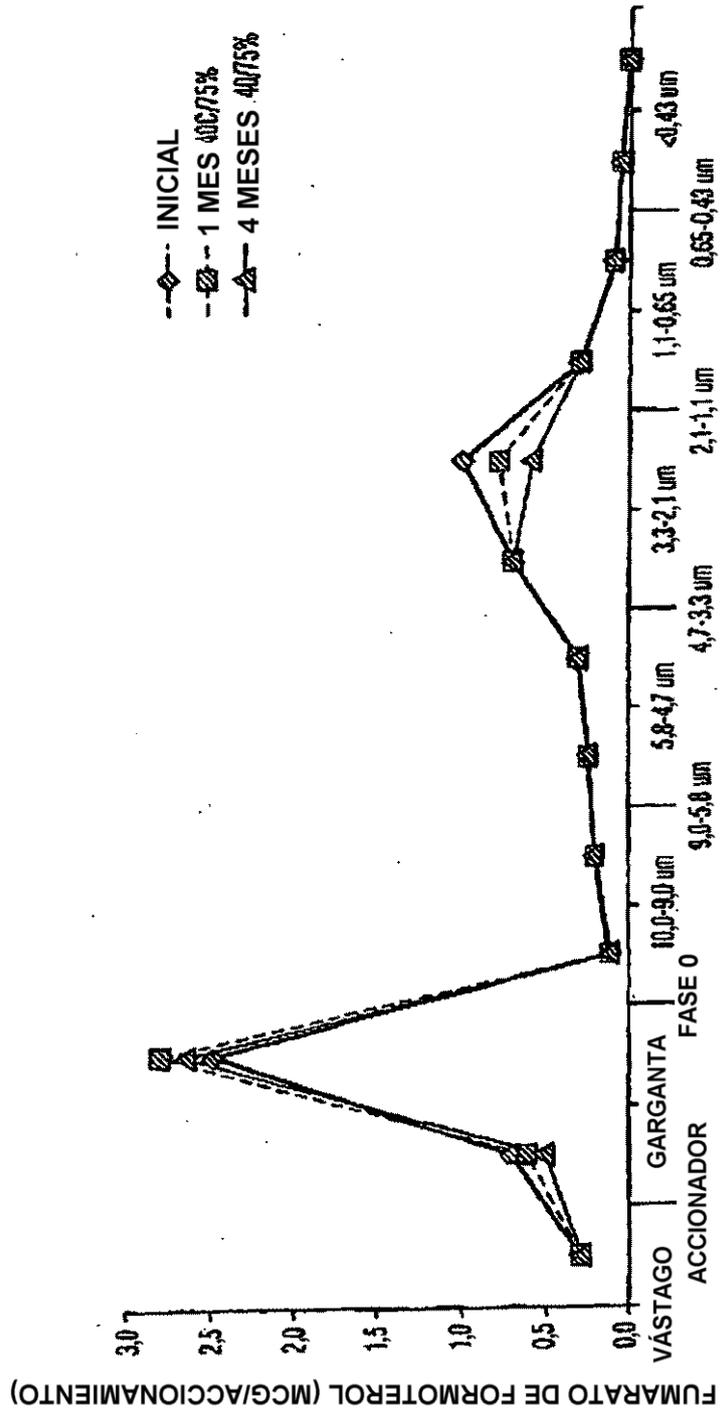


FIG. 2

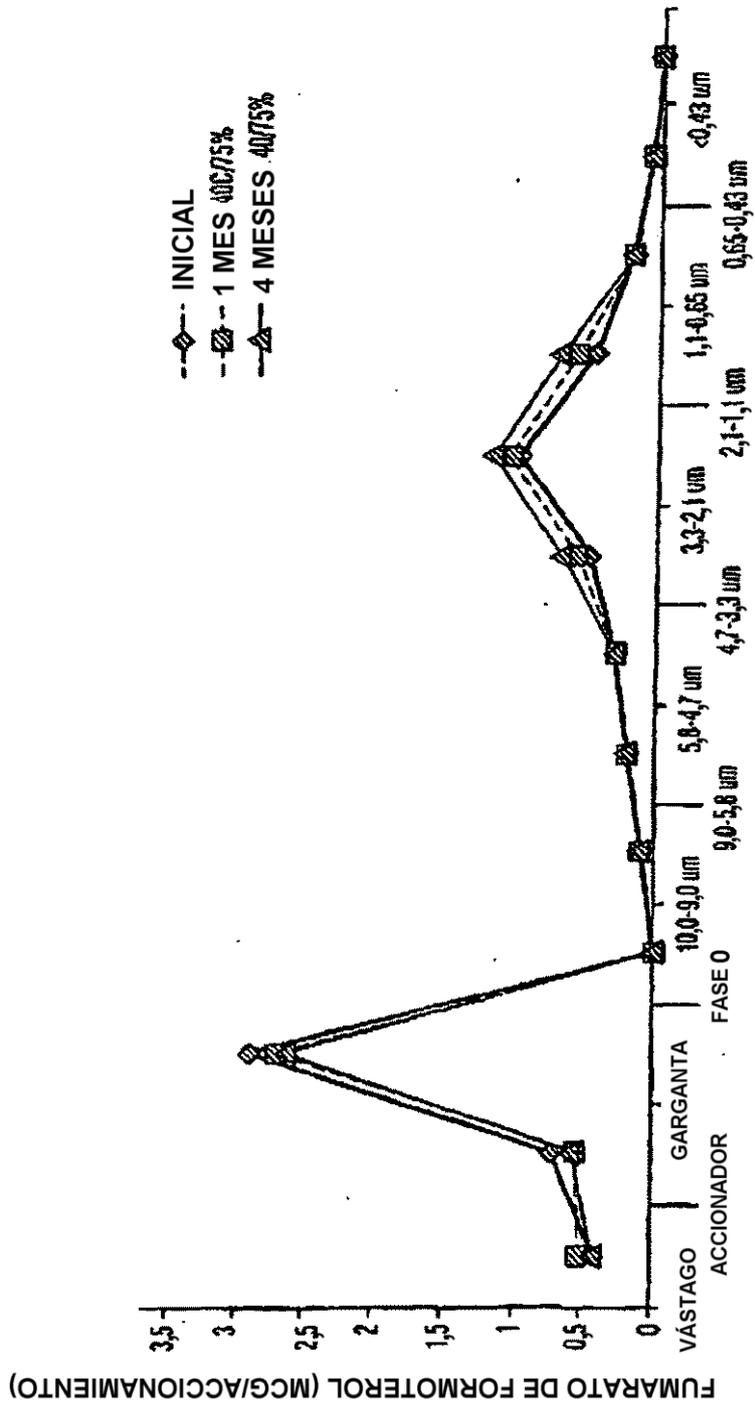


FIG. 3

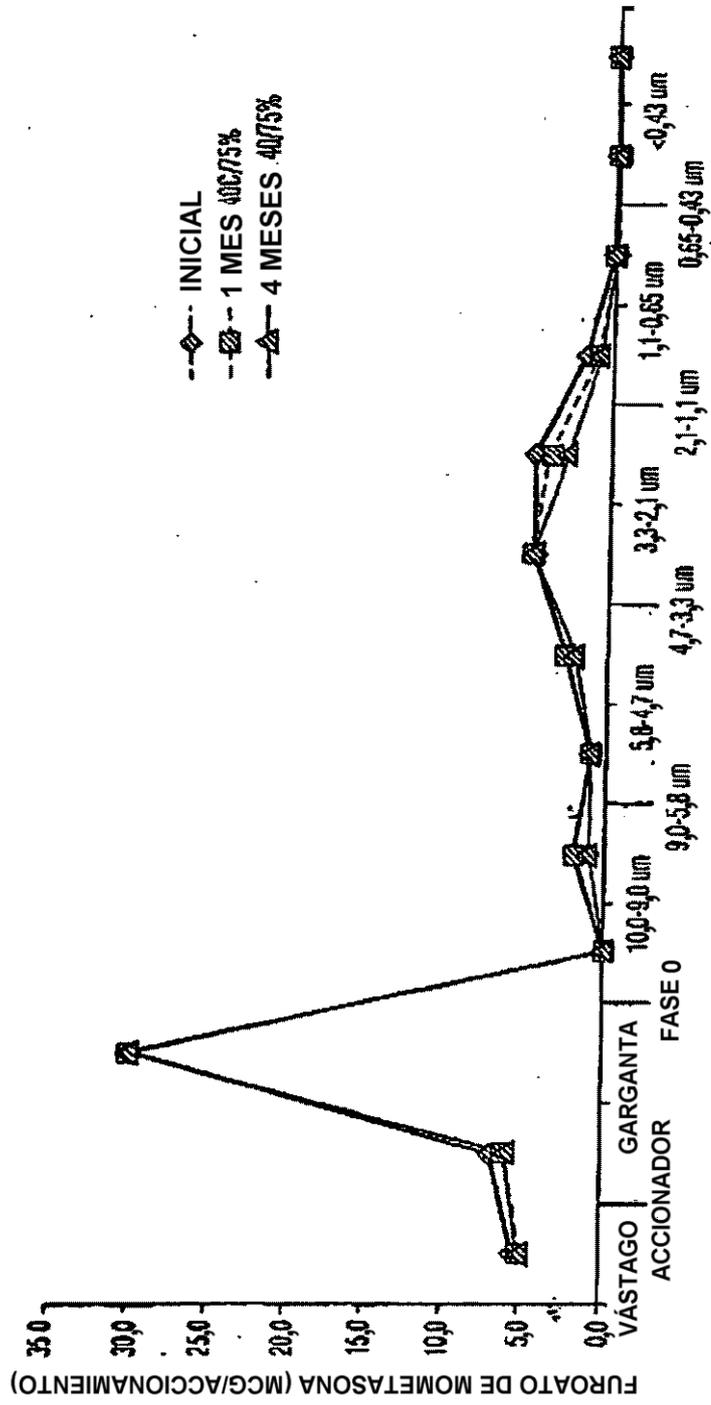


FIG. 4