

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 349**

51 Int. Cl.:
A61K 9/14

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03785852 .9**

96 Fecha de presentación: **17.12.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1572153**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.09.2005**

54 Título: **Preparación de suspensiones acuosas estériles que comprenden principios activos cristalinos micronizados para inhalación**

30 Prioridad:
18.12.2002 IT MI20022674

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.04.2012

73 Titular/es:
**CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.
VIA PALERMO, 26/A
43100 PARMA, IT**

72 Inventor/es:
**CAPOCCHI, Andréa y
PIVETTI, Fausto**

74 Agente/Representante:
Lazcano Gainza, Jesús

ES 2 379 349 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

Preparación de suspensiones acuosas estériles que comprenden principios activos cristalinos micronizados para inhalación

5 Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de suspensiones acuosas estériles a base de dipropionato de beclometasona monohidratado cristalino micronizado diseñado para la administración mediante inhalación.

10 Antecedentes de la invención

El método de administración de fármacos mediante inhalación se ha usado durante varios años, y es el pilar fundamental del tratamiento de trastornos que limitan el flujo respiratorio, tales como el asma y la bronquitis crónica.

15 Las ventajas de la inhalación con respecto a la vía sistémica incluyen el hecho de que el fármaco se libera directamente en el sitio de acción, previniendo así los efectos secundarios sistémicos y dando como resultado una respuesta clínica más rápida y un índice terapéutico superior.

20 Estas ventajas también se han usado en la administración pulmonar de fármacos diseñados para producir un efecto sistémico en el tratamiento de trastornos no pulmonares. Los fármacos administrados mediante la vía de inhalación se dispensan en forma de polvos mediante inhaladores de polvo, como disoluciones o suspensiones en propelente fluorado mediante inhaladores de dosis medidas (MDI) presurizados, o como suspensiones o disoluciones acuosas mediante nebulizadores ultrasónicos o de aire comprimido adecuados. Estos fármacos pertenecen a diferentes clases terapéuticas: están representados en particular por fármacos diseñados para el tratamiento de enfermedades respiratorias, tales como antibióticos, corticoesteroides, mucoscretolíticos, anticolinérgicos y agonistas del receptor β 2-adrenérgico.

30 La terapia con aerosol se usa principalmente para tratar trastornos inflamatorios; en este campo, un lugar especial lo ocupan corticoesteroides tales como dipropionato de beclometasona (BDP), furoato de mometasona, flunisolida, budesonida, ciclesonida y propionato de fluticasona. Éstos fármacos se administran generalmente en forma micronizada en suspensión en un vehículo acuoso o en un propelente. El fármaco se inhala en forma de aerosol, es decir en forma de una dispersión de partículas sólidas en un medio gaseoso. La eficacia de esta forma de administración depende del depósito de una cantidad de partículas suficiente en el sitio de acción.

35 Si van a alcanzarse zonas periféricas del árbol respiratorio, tales como los alvéolos, como en el caso de las formulaciones broncopulmonares, uno de los parámetros más importantes es el tamaño de partícula, que debe ser inferior o igual a 5-6 micras. Este tamaño se cuantifica midiendo un diámetro de esfera equivalente característico, conocido como la mediana del diámetro aerodinámico (MAD), que expresa la capacidad de las partículas para transportarse en suspensión en una corriente de aire. Otro parámetro ampliamente utilizado es la mediana del diámetro aerodinámico de la masa (MMAD) que corresponde a la MAD del 50 por ciento en peso de las partículas.

40 Las partículas con una MAD mayor son ineficaces, porque se depositan en la cavidad orofaríngea, y por tanto no pueden alcanzar las ramificaciones terminales del árbol respiratorio. También pueden dar lugar a efectos secundarios locales, o pueden absorberse a través de las membranas mucosas y dar lugar a efectos secundarios sistémicos.

45 Generalmente no pueden obtenerse mediante la cristalización sencilla en una disolución partículas de tamaño adecuado para el tratamiento por inhalación. Con el fin de obtener alta cristalinidad y pureza adecuada, y de minimizar el contenido en disolvente residual, los productos para uso farmacéutico se cristalizan lentamente; sin embargo, en estas condiciones normalmente se producen partículas con un tamaño no uniforme que supera el límite superior especificado anteriormente. Por otro lado, con el fin de obtener un precipitado fino, el procedimiento de cristalización debe ser rápido, pero en este caso es muy difícil identificar los parámetros relevantes tales como disolvente, concentración, temperatura y tiempo, de modo que se obtenga un producto completamente cristalino y/o se evite la inclusión de impurezas en los cristales. Por tanto, los productos diseñados para inhalación normalmente experimentan un tratamiento de micronización. Este tratamiento se realiza habitualmente en un molino accionado por fluidos constituido por una cámara con forma circular u otra forma geométrica (por ejemplo un anillo aplanado), con una extensión lateral dentro de la cual se introduce el principio activo que va a micronizarse. Se inyecta un fluido, generalmente aire o nitrógeno, a alta presión a través de boquillas en el fondo de la unidad. Se introduce el material sólido en la corriente de flujo, y como resultado de la alta turbulencia creada, se desarrolla fricción e impacto entre las partículas y entre las partículas y las paredes de la cámara, lo que conduce a una reducción en su tamaño. Se incorpora un clasificador centrífugo (ciclón) en el aparato de manera que las partículas se retienen hasta que alcanzan el grado de finura deseado. Los materiales sólidos, especialmente los esteroides, habitualmente contienen partículas con tamaños de hasta 150 micras antes de micronizarse. Con el fin de obtener partículas de dimensiones adecuadas para la administración pulmonar (5-6 micras), deben regularse los parámetros implicados (presión del fluido, temperatura de la cámara, tiempo de adición del material sólido y tiempo de micronización) basándose en las características del principio activo (tamaño inicial y dureza del cristal). En general, cuanto mayor es su tamaño y más

duro es el cristal, más tiempo deben permanecer las partículas en la cámara de micronización, y/o mayores es necesario que sean la velocidad de flujo y la presión del fluido usado. La micronización de esteroides tales como BDP se realiza habitualmente a una presión de entre 10 y 12 bar, durante aproximadamente 30 minutos.

5 Sin embargo, las técnicas de micronización tienen algunos inconvenientes, incluyendo el hecho de que el porcentaje de partículas obtenidas que tienen el tamaño de partícula deseado puede ser relativamente pequeño. El rendimiento del procedimiento también puede ser relativamente bajo (puede producirse una pérdida considerable de producto por su adherencia a las paredes del aparato usado). Otra desventaja es que en el caso de productos solvatados, las condiciones usadas pueden producir pérdida de disolvente, con un cambio en la estructura cristalina y la
10 consiguiente formación de polimorfos. Otra característica no deseada de los productos micronizados es que la superficie de las partículas generadas es a menudo principalmente amorfa, de manera que tienden con el tiempo a convertirse al estado cristalino más estable, que puede ser diferente del estado original. Cuanto más duras son las condiciones y más largo es el tiempo de micronización, mayor es el grado de amorfización. Este inconveniente es particularmente significativo en el caso de principios activos que necesitan resuspenderse en agua. Los materiales
15 que son incluso sólo parcialmente amorfos son más propensos que los materiales cristalinos a la captación de humedad (Hancock *et al.* J. Pharm. Sci. 1997, 86, 1-12), y esto tiene efectos adversos sobre principios activos cuya estabilidad química es particularmente sensible al contenido en humedad.

20 Otro inconveniente de los procedimientos de micronización es que requieren alta energía y por tanto requieren confinamiento y otras medidas para evitar el riesgo de explosión.

Otro problema que puede afectar a los productos micronizados, cuando se formulan como suspensiones, es un aumento del tamaño de partícula a lo largo del tiempo como resultado de la recristalización total o parcial de las
25 pequeñas cantidades del soluto disuelto (Davis *et al* Int J Pharm 1, 303-314, 1978; Tiano *et al* Pharm Dev Tech 1, 261-268, 1996; Taylor *et al* Int J Pharm 153, 93-104, 1997). Un aumento de este tipo puede perjudicar la eficacia de la nebulización y la eficacia terapéutica porque, tal como se ha mencionado, las partículas con una MAD que supera 5-6 µm no pueden alcanzar el sitio de acción preferencial.

30 Se ha observado el fenómeno del "crecimiento cristalino" en particular para algunos esteroides, tales como BDP y flunisolida. Cuando se formulan estos principios activos en suspensión en propelentes de inhalador o vehículos acuosos, los cristales crecen, lo que conduce a la formación de partículas con una distribución de tamaño de partícula mayor que la original. Otro importante requisito que debe cumplirse por las formulaciones farmacéuticas diseñadas para la administración pulmonar es la esterilidad. Este requisito se recomienda cada vez más en diversos documentos que tratan de la calidad y la seguridad de productos farmacéuticos por varios motivos, incluyendo el
35 hecho de que los pulmones son órganos particularmente vulnerables del cuerpo humano, y muchos pacientes que usan fármacos inhalados tienen problemas de salud generales. La tendencia actual es producir formulaciones de inhalación que carecen de conservantes y bacteriostáticos, puesto que se ha notificado en la bibliografía que algunas de las sustancias comúnmente usadas para este fin pueden dar lugar a reacciones alérgicas o irritar las mucosas respiratorias (Menendez R *et al* J Allergy Clin Immunol 84, 272-274, 1989; Afferty P *et al* Thorax 43, 446-450, 1988). Pueden usarse diversos procedimientos para fabricar formulaciones farmacéuticas estériles para inhalación. Por ejemplo, el principio activo puede esterilizarse previamente mediante calentamiento en seco o radiación, seguido por preparación de la formulación en condiciones asépticas tal como se notifica en los documentos WO 99/25359 y WO 00/25746, o la formulación puede prepararse previamente y esterilizarse mediante
40 tratamiento en un autoclave.

45 Sin embargo, todos los métodos de esterilización notificados para suspensiones acuosas tienen inconvenientes o limitaciones. Por ejemplo, los métodos de esterilización previa requieren una fase posterior de mezclar el principio activo obtenido de ese modo con los otros componentes de la formulación, y preparar la formulación final en condiciones asépticas hasta la introducción en el recipiente estéril final. Los tratamientos con autoclave convencionales son inadecuados para las suspensiones acuosas de corticoesteroides termolábiles (tales como BDP), debido a que producen la degradación química del principio activo. Estos tratamientos también pueden dar lugar a aglomerados de partículas del principio activo en la suspensión que son difíciles de redispersar, poniendo en peligro así su eficacia terapéutica. Finalmente, en el caso de las suspensiones, la filtración esterilizante no es viable debido a que requiere el uso de filtros con un tamaño de poro inferior o aproximadamente igual a 0,2 micras, no compatible con el tamaño de las partículas dispersadas.
50

Diversas publicaciones anteriores se refieren específicamente a procedimientos para obtener principios activos para la administración pulmonar en forma cristalina mediante cristalización en una disolución en un disolvente adecuado con la adición de un antidisolvente apropiado.
55

60 El documento GB 2107715, presentado por Glaxo, describe la preparación de BDP monohidratado para su uso en la preparación de composiciones farmacéuticas en forma de polvo seco. El texto indica que el BDP monohidratado puede prepararse mediante cristalización añadiendo lentamente una disolución de BDP en un disolvente orgánico miscible en agua, que puede ser etanol, a agua. Tras la cristalización, puede aislarse el monohidrato mediante, por ejemplo, filtración y lavarse y secarse de manera convencional. Entonces se microniza el dipropionato de beclometasona monohidratado en el intervalo de tamaño de partícula deseado mediante técnicas convencionales,
65

por ejemplo usando un molino de bolas o molino accionado por fluidos o por medios ultrasónicos.

Al menos el 90% en peso de las partículas obtenidas están por debajo de 10 micras de tamaño, y preferiblemente de 2-5 micras. Entonces se formula el principio activo como un polvo seco en una mezcla con diluyentes sólidos convencionales.

No hay ninguna enseñanza sobre cómo preparar un BDP monohidratado cristalino estéril y/o composiciones farmacéuticas en forma de suspensión acuosa para la administración pulmonar en los que no cambie la distribución de tamaño de partícula del principio activo cristalino.

En la técnica anterior, sólo se usó el BDP monohidratado para preparar suspensiones en propelentes fluorados, que van a administrarse mediante inhaladores de dosis medidas, que no necesitan esterilizarse (solicitudes de patente WO 93/15741, WO 96 32345 y WO 99/53901 presentadas por Glaxo). Por otro lado, se ha usado BDP monohidratado para preparar suspensiones acuosas para la administración nasal que no son estériles, y con el fin de que fueran eficaces a nivel de la mucosa nasal, normalmente contenían partículas con una MAD mayor de 10-20 micras, tal como se propone en la directriz de la FDA "Bioavailability and Bioequivalence Studies for Nasal Aerosols and Nasal Sprays for Local Action" expedida en junio de 1999.

El documento WO 90/03782, presentado por Upjohn Company, describe un procedimiento para la preparación de sólidos finamente divididos que implica disolver el sólido en un disolvente adecuado y añadir la disolución a un antidisolvente elegido del grupo de fluidos supercríticos, gases comprimidos o vapores condensados. El antidisolvente preferido es dióxido de carbono, mientras que el disolvente debe elegirse según el tipo de principio activo.

El documento US 5314506, presentado por Merck, reivindica un procedimiento para la cristalización de un compuesto farmacéutico orgánico que comprende poner en contacto una o más corrientes de chorro de una disolución alimentada del compuesto con una o más corrientes de chorro de un antidisolvente en condiciones de alta turbulencia y con suficiente velocidad lineal para producir cristales con un diámetro igual o inferior a 25 micras. Una de las corrientes de chorro incluye opcionalmente un tensioactivo, para prevenir la aglomeración de las partículas.

El documento WO 96/32095, presentado por Astra, da a conocer un procedimiento para producir un polvo farmacéutico para inhalación con partículas cristalinas que tienen un diámetro inferior a 10 micras que implica preparar una disolución de principio activo saturada o supersaturada y hacer que choque, en forma de una corriente de chorro o gotas obtenidas a través de una boquilla o filtro poroso, con un antidisolvente con agitación. Pueden usarse metanol, isopropanol, dimetilsulfóxido, dimetilformamida y otros como disolventes orgánicos en el caso de principios activos insolubles en agua. El texto indica que el procedimiento tiene lugar preferiblemente a una baja temperatura (por debajo de 25°C, y preferiblemente de entre 0 y 5°C). Los ejemplos se refieren a budesonida.

Los documentos US 5314506 y WO 96/32095 requieren el aislamiento de los productos antes de la preparación de la formulación final, y por tanto es incompatible con un procedimiento de producción continua. El solicitante también ha demostrado que debido al efecto Venturi, la administración de una disolución como una pulverización a través de una boquilla conduce al enfriamiento de la disolución orgánica, que a su vez puede provocar la cristalización del principio activo y la obstrucción de la boquilla en condiciones supersaturadas.

En el documento WO 00/25746, presentado por el solicitante, se describen suspensiones acuosas para la nebulización a base de un esteroide micronizado diseñado para inhalación, esterilizado con rayos gamma. El procedimiento implica básicamente una primera fase de preparación en un turboemulsionador de una disolución acuosa que constituye el vehículo y contiene excipientes adecuados, seguido por la adición del principio activo micronizado estéril y su dispersión a presión atmosférica en el mismo turboemulsionador. Puede someterse la dispersión del principio activo en la fase acuosa a un tratamiento de homogeneización a alta presión adicional que reduce adicionalmente el tamaño promedio de las partículas en suspensión. Los ejemplos se refieren a BDP.

El documento WO 01/49263, presentado por Orion, se refiere a un procedimiento que implica: i) preparar una disolución o suspensión del principio activo; ii) atomizarla para crear gotas; iii) suspender dichas gotas en un gas inerte que actúa como gas portador; iv) hacerlas pasar a través de un reactor de flujo de tubo calentado; v) recoger las partículas con técnicas convencionales.

La invención está diseñada para principios activos administrados mediante inhalación, con partículas cristalinas, esféricas, ásperas, no cargadas. Este procedimiento es incompatible con un procedimiento de producción continua. El paso a través de un reactor de flujo de tubo también implica una fase de calentamiento, que puede no ser compatible con sustancias termolábiles tales como algunos esteroides diseñados para inhalación.

El documento WO 00/53282, presentado por Smithkline Beecham, da a conocer un procedimiento para la cristalización continua de un compuesto orgánico que implica poner en contacto una disolución de principio activo con un antidisolvente o disolvente más frío, o una disolución adecuada de un ácido o base, y separar los cristales formados. El procedimiento preferiblemente tiene lugar en condiciones de turbulencia, y la precipitación

preferiblemente tiene lugar en menos de 1 minuto, y incluso más preferiblemente en menos de 5 segundos. Los ejemplos se refieren a metanosulfonato de eprosartán y nabumetona, dos principios activos inadecuados para la administración mediante inhalación. Para el primer caso, el disolvente preferido es ácido acético y el antidisolvente preferido es terc-butil metil éter o acetato de etilo. Para el segundo principio activo, el disolvente preferido es 2-propanol, y el antidisolvente preferido es agua.

El documento WO 01/14036, presentado por Aventis, reivindica un método para la preparación de partículas de fármaco que implica: i) disolver el principio activo en un disolvente; ii) hacer chocar con un antidisolvente en condiciones de turbulencia seguido por precipitación rápida del principio activo en forma de partículas cristalinas con un diámetro controlado. Este procedimiento se caracteriza porque la velocidad de las corrientes opuestas debe superar los 50 m/s, la razón entre el volumen de antidisolvente y el volumen de disolvente debe ser $> 2:1$ (preferiblemente entre 15:1 y 30:1), y el ángulo de choque entre las dos corrientes debe ser preferiblemente inferior a 20 grados. La invención está diseñada para producir fármacos para inhalación con un diámetro final de entre 2 y 5 micras. Se indica acetónido de triamcinolona como el principio activo preferido. No hay ninguna enseñanza relacionada con la obtención de un producto estéril, y en ningún caso el procedimiento es incompatible con un procedimiento de producción continua.

Diversas solicitudes de patente presentadas por Glaxo (WO 00/38811, WO 01/32125, WO 02/00198 y WO 02/00199) se refieren a procedimientos para la preparación de partículas cristalinas de una sustancia que comprende las siguientes fases: i) mezclar una disolución de principio activo con un antidisolvente en una celda de flujo continuo para generar una suspensión; ii) filtrar la suspensión para aislar las partículas con un diámetro de entre 1 y 10 micras, y preferiblemente inferior a 5 micras; iii) aislar y recoger las partículas usando técnicas tales como liofilización. En particular, las solicitudes se refieren a condiciones de aislamiento de los productos (y por consiguiente de eliminación de los disolventes) que previenen el crecimiento cristalino de las partículas durante el procedimiento de aislamiento.

Los ejemplos se refieren a fluticasona y salmeterol.

En los documentos WO 00/38811 y WO 02/00199 se menciona expresamente que cuando el principio activo es BDP, se usarán preferiblemente alcoholes desnaturalizados industriales (IMS) como disolvente orgánico.

De nuevo en este caso, a diferencia de la presente invención, los procedimientos siempre implican el aislamiento de los productos antes de la preparación de la formulación final, y por tanto son incompatibles con un procedimiento de producción continua.

En vista de todos estos inconvenientes, sería una gran ventaja proporcionar un procedimiento que supere o al menos mitigue las limitaciones de las disoluciones técnicas propuestas en las publicaciones anteriores.

Sumario de la invención

Ahora se ha encontrado un procedimiento para la preparación de suspensiones acuosas estériles para la nebulización, que comprenden un principio activo micronizado insoluble en agua. Dicho procedimiento se define en la reivindicación 1.

La temperatura de la disolución orgánica es preferiblemente de entre 25 y 80°C, preferiblemente de entre 40 y 70°C, y la de la fase acuosa estéril de entre 5 y 50°C, preferiblemente de entre 10 y 25°C.

Una de las ventajas del procedimiento según la invención es que el principio activo se esteriliza mediante filtración sencilla a través de filtros esterilizantes que evitan el calentamiento o la irradiación.

Una ventaja adicional es que dicho procedimiento puede producir partículas con una distribución de tamaño de partícula controlada, preferiblemente con una MMAD inferior a 6 micras que es adecuada para productos administrados mediante inhalación pulmonar.

Además, el procedimiento de la invención permite el procesamiento continuo sin separación de los productos intermedios; todas las fases del procedimiento tienen lugar a temperatura ambiente, pueden realizarse sin contacto con aire, y por tanto son compatibles con la fabricación en condiciones asépticas.

A continuación en el presente documento, el término "disolvente" se usa para referirse al medio en que se disuelve el principio activo, y el "antidisolvente" para referirse al medio en que tiene lugar su precipitación, y que determina las características cristalinas del producto.

El antidisolvente de la presente invención es siempre agua.

Como excipientes, se usan componentes farmacéuticamente aceptables comúnmente usados para la preparación de la formulación de suspensión acuosa. En particular, es preferible que estén presentes agentes humectantes en el

agua que actúa como antidisolvente.

Se ha encontrado que la presencia de agentes humectantes en la fase de cristalización promueve la formación de la forma hidratada de tipos particulares de principios activos, concretamente una forma físicamente estable que no da lugar al crecimiento cristalino una vez en suspensión en agua, sin alterar sus características de pureza y el grado de cristalinidad.

En una realización particular de la invención, el principio activo se somete adicionalmente a un tratamiento de micronización en húmedo en un homogeneizador (H) de alta presión, sin aislamiento previo del producto, para dar lugar a una distribución incluso mejor del tamaño de partícula del principio activo, con una MMAD inferior o igual a de 3 a 4 micras. Dicho tratamiento no es sólo suave, sino que también elimina los problemas asociados con la micronización en seco, ya que las partículas se dispersan uniformemente en el vehículo acuoso.

Un aspecto adicional se refiere a suspensiones acuosas de principios activos cristalinos micronizados obtenidos con el procedimiento reivindicado, para la administración mediante inhalación. Las formulaciones estériles en forma de suspensiones acuosas pueden usarse para la administración pulmonar para el tratamiento de trastornos respiratorios tales como asma y bronquitis crónica.

Se da a conocer una formulación estéril, que comprende partículas cristalinas de BDP monohidratado en la que el diámetro volumétrico de al menos el 90% de las partículas suspendidas es inferior o igual a 10 micras, preferiblemente 8 micras, más preferiblemente 6 micras.

Descripción detallada de la invención

Las características del procedimiento y las composiciones farmacéuticas de la invención se describirán en mayor detalle a continuación. Los diagramas del procedimiento se muestran en las figuras 1 y 2.

El BDP monohidratado puede caracterizarse mediante difracción de rayos-X en los polvos mediante exposición a radiación $\text{Cu K}\alpha$.

A continuación se exponen los ángulos ($\pm 0,1^\circ/2\phi$) e intensidades relativas de los picos (entre paréntesis) (la intensidad puede cambiar según la variación de las condiciones de empaquetamiento de polvo):

8,2 (85); 9,1 (13); 9,5 (12); 11,0 (21); 12,5 (39); 13,0 (13); 13,5 (6); 14,5 (100); 15,5 (20); 15,9 (20); 16,8 (25); 17,4 (16); 18,1 (22); 19,0 (23); 20,5 (11); 20,9 (9); 21,8 (19); 22,2 (14); 22,9 (18); 23,5 (11); 23,8 (18); 24,5 (13); 25,4 (14).

El monohidrato también puede caracterizarse por medio de su espectro infrarrojo (IR). A continuación se notifican las bandas de absorción principales:

3560 cm^{-1} (vs); 3510 (s); 3300 (vs); 1730 (vs); 1663 (s); 1630 (m); 1285 (m); 1190 (vs); 1120 (m); 1090 (vs); 1053 (m); 973 (m); 940 (m)

(vs = muy fuerte; s = fuerte; m = promedio).

Finalmente, el monohidrato puede caracterizarse por medio de análisis térmico. Tras el barrido desde 50°C hasta 350°C a 15°C/min., el termograma debe mostrar un pico endotérmico entre los 100 y 140°C (con el máximo a aproximadamente 120°C) correspondiente a la pérdida de agua de cristalización seguido por la endoterma de fusión de BDP a aproximadamente 218°C.

Ventajosamente, la concentración de principio activo en la suspensión final es de entre el 0,001 y el 1% p/v, y preferiblemente de entre el 0,02 y el 0,1% p/v. La concentración preferida es del 0,04% p/v.

La filtración a través de filtros esterilizantes requiere la disolución previa del principio activo en un disolvente orgánico en un reactor equipado con un sistema de agitación (A en las figuras 1 y 2). Deben evaluarse diversos parámetros con el fin de elegir el disolvente con las propiedades más adecuadas: la solubilidad y la estabilidad del principio activo en dicho disolvente, su miscibilidad con agua, y las características de toxicidad, volatilidad y corrosión hacia a las paredes del aparato. En general, el disolvente orgánico debe tener una alta capacidad de solubilización para el principio activo, baja toxicidad y un bajo punto de ebullición, no debe ser corrosivo para el aparato, debe poder formar azeótropos con agua con un alto contenido en disolvente, y preferiblemente debe ser miscible con agua.

El disolvente se selecciona ventajosamente del grupo que comprende etanol, acetona, metil etil cetona y acetato de etilo. El disolvente es preferiblemente etanol. Dichos disolventes garantizan en particular una buena solubilidad de los corticoesteroides, dan disoluciones que son estables durante al menos dos horas a 40°C, tienen un bajo punto de ebullición (por debajo de 80°C), no son corrosivas, tienen baja toxicidad y son miscibles con agua en las razones en volumen usadas en los procedimientos de esta invención.

Se ha encontrado que cuando se usa etanol, las partículas sólidas de BDP monohidratado precipitan inmediatamente en forma cristalina, mientras que cuando se usa acetona o acetato de etilo, el BDP monohidratado en primer lugar tiende a separarse en una forma amorfa, casi de tipo brea, que se adhiere a las paredes del recipiente y entonces se desmenuza, dando posteriormente una forma cristalina.

El tipo de filtro empleado para esterilizar la disolución se elegirá basándose en el disolvente orgánico usado, y la porosidad de dicho filtro será necesariamente de no más de 0,22 micras, preferiblemente de 0,2 micras, e incluso más preferiblemente de 0,1 micras. Ventajosamente podrían usarse filtros de nailon, Durapore o teflón. El material preferido es nailon 66. La filtración esterilizante se realiza preferiblemente a presión.

Ventajosamente podría usarse un turboemulsionador que funciona a vacío, constituido por un recipiente de acero equipado con una camisa con una pared de cavidad adecuada para el calentamiento por vapor y con una turbina y/o sistema de agitación (B en las figuras 1 y 2), como reactor en el que se prepara la disolución acuosa que constituye el vehículo de la formulación final. La disolución acuosa puede contener los componentes farmacéuticamente aceptables comúnmente usados para la preparación de suspensiones acuosas, es decir agentes humectantes tales como polisorbato 20, polisorbato 80 o monolaurato de sorbitano, agentes de isotonicidad tales como cloruro de sodio, y posiblemente estabilizadores tales como edetato de disodio y/o agentes tamponantes. Puede esterilizarse previamente el vehículo mediante calor o filtración, preferiblemente calentando a 121°C durante 20 minutos.

El principio activo se cristalizará añadiendo la disolución orgánica en la fase acuosa en un reactor adecuado equipado con un sistema de agitación y celdas de carga (C en las figuras 1 y 2). El reactor puede estar equipado con un filtro interno, tal como se muestra en la figura 2.

Con el fin de cristalizar el principio activo con la distribución de tamaño de partícula deseada, la concentración de principio activo en el disolvente orgánico es ventajosamente de entre el 2 y el 30% p/v, y preferiblemente de entre el 5 y el 25% p/v. La temperatura de la disolución, en condiciones supersaturadas, se regulará de manera que se evite la recristalización en el principio activo, y será preferiblemente de entre 25°C y 80°C, más preferiblemente de entre 40 y 70°C. El volumen de la disolución orgánica añadida será mucho más pequeño que la disolución acuosa que constituye el vehículo, y las dos disoluciones estarán preferiblemente en una razón de entre 0,001 y 0,02 v/v, e incluso más preferiblemente de entre 0,005 y 0,01 v/v.

El tiempo invertido en añadir la disolución orgánica a la disolución acuosa será ventajosamente de entre 1 y 20 minutos, y preferiblemente de entre 2 y 10 minutos. La disolución acuosa se mantendrá preferiblemente con agitación.

La temperatura de la fase acuosa a la que se añade la disolución orgánica se mantendrá ventajosamente a entre 5 y 50°C, y preferiblemente a entre 10 y 25°C, durante un tiempo de entre 5 minutos y 3 horas, preferiblemente de entre 30 minutos y 2 horas, e incluso más preferiblemente durante un tiempo inferior o igual a 30 minutos.

En el caso del BDP monohidratado, la mejor distribución de tamaño de partícula se obtiene operando a aproximadamente 10°C.

En una realización preferida de la invención (figura 1), la disolución acuosa contendrá todos los excipientes que constituyen la formulación final. En particular, es preferible que estén presentes agentes humectantes tales como polisorbato 20, monolaurato de sorbitano o su mezcla. Esto también permite la formación rápida de las formas hidratadas de principios activos particulares, incluso con tiempos de adición relativamente cortos que son adecuados para la formación de partículas con un tamaño suficientemente fino. Al final de la etapa de cristalización, el $d(v,0,9)$ de las partículas en suspensión, es decir, el diámetro volumétrico por debajo del cual se encuentran el 90% de las partículas, será ventajosamente inferior o igual a 70, preferiblemente 60, más preferiblemente 50 micras, incluso más preferiblemente inferior o igual a 30 micras, tal como se determina por difracción láser (Malvern) tras sonicación; el $d(v,0,5)$, es decir el diámetro volumétrico por debajo del cual se encuentran el 50% de las partículas (MMAD), será de aproximadamente 20 micras, preferiblemente igual a 10 micras, y el $d(v,0,1)$, es decir el diámetro volumétrico por debajo del cual se encuentran el 10% de las partículas, será inferior o igual a 4 micras.

En el procedimiento mostrado en la figura 1, puede eliminarse el disolvente orgánico tras la adición de la disolución orgánica en el vehículo acuoso mediante evaporación a vacío y calentamiento. Ventajosamente, la evaporación se realizará a 40-60°C durante un tiempo de entre 30 minutos y 3 horas. Si también se observa una reducción en el contenido en agua durante esta operación, se enrasará la suspensión de manera que se reajuste la valoración del principio activo.

Alternativamente, puede eliminarse el disolvente orgánico mediante diafiltración. La suspensión se hace circular a través de un sistema (E) de filtros instalado en paralelo al reactor en el que tiene lugar la cristalización hasta que se obtiene la cantidad residual deseada de disolvente orgánico; al mismo tiempo, el reactor se alimenta con agua esterilizada previamente para mantener el volumen, y por tanto la valoración del principio activo, constante. Esta operación reduce el contenido residual de disolvente orgánico hasta valores inferiores o iguales a 1000 ppm del

peso total de la formulación.

El tratamiento de micronización en húmedo se realiza en un homogeneizador (H) de alta presión. Al aprovecharse de presiones muy altas, de hasta 1500 bar correspondientes a 0,015 Pascal (1 bar igual a 10^5 Pascal), este aparato reduce el tamaño de las partículas suspendidas y las dispersa uniformemente mediante paso forzado de fluido a alta presión y turbulencia a través de una válvula adecuada. El grado al que se reduce el tamaño de las partículas suspendidas depende de la presión de funcionamiento y de la forma y dimensiones de la cámara de micronización. Ventajosamente, se tratarán las partículas suspendidas a una presión de funcionamiento de entre 100 y 1000 bar (0,001-0,01 Pascal) durante uno o más ciclos de tratamiento, preferiblemente entre 150 y 800 bar (0,0015-0,008 Pascal); incluso más preferiblemente, se tratarán las partículas a 600 bar (0,006 Pascal) durante un único ciclo de tratamiento.

Esta operación limita la curva de distribución de tamaño de partícula de manera que el diámetro volumétrico de al menos el 90% de las partículas suspendidas es inferior o aproximadamente igual a 10 micras, preferiblemente de aproximadamente 6 micras. Ventajosamente, el diámetro volumétrico de al menos el 50% de las partículas suspendidas será inferior o aproximadamente igual a 6 micras, y preferiblemente de aproximadamente 3 a 4 micras, y el diámetro volumétrico de al menos el 10% de las partículas suspendidas será inferior o aproximadamente igual a 2 micras.

La suspensión micronizada se distribuye, en condiciones asépticas, en recipientes adecuados constituidos por viales de múltiples dosis, o preferiblemente monodosis, que se forman previamente o se preparan con la tecnología de "soplado, carga y sellado".

La invención se ilustra en mayor detalle en el ejemplo a continuación.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Preparación de una suspensión acuosa estéril a base de BDP monohidratado al 0,04% (p/v)

Composición:

Componentes	Cantidad total de la preparación	Cantidad por dosis unitaria
BDP monohidratado micronizado estéril	6 g	(0,8 mg)
Polisorbato (Tween) 20	15 g	(2,0 mg)
Monolaurato de sorbitano	3 g	(0,4 mg)
Cloruro de sodio	135 g	(18,0 mg)
Agua para inyección c.s. para	15 l	(2,0 ml)

La primera etapa de preparación de la suspensión estéril implica preparar una disolución que va a someterse a esterilización mediante filtración. Para este fin, se disolvieron 6 g de BDP a 55-60°C en 60 ml de etanol absoluto (10% p/v). Se filtró la disolución en condiciones estériles a través de un filtro de nailon 66 de 0,2 μm ($\phi = 5$ cm) en aproximadamente 1 min.; se lavaron el filtro y el aparato de filtración con 10 ml de etanol caliente, que se combinó con el resto. Se hizo gotear la disolución orgánica, mantenida con agitación, en 15 litros de vehículo acuoso que contenía los otros componentes de la formulación a 25°C en aproximadamente 10 min. dando el componente en forma cristalina en suspensión. Se eliminó el disolvente orgánico mediante evaporación a 60°C durante una hora, operando a vacío, y se enrasó la suspensión con agua para reajustar el título del principio activo.

Se filtró una alícuota de dicha suspensión a través de un filtro de 0,45 μm ; se lavó meticulosamente el sólido obtenido con agua y se secó a 40°C a vacío durante 24 horas. El producto obtenido está constituido por BDP monohidratado, tal como se confirma mediante la prueba de Karl-Fischer (% de $\text{H}_2\text{O} = 3,2\%$, valor teórico del 3,3%) y la prueba de calorímetro. Se determinó la distribución de tamaño de las partículas en suspensión mediante difracción láser (Malvern) tras sonicación. Este tipo de análisis se aprovecha de la difracción de un haz de láser por las partículas. El parámetro considerado es la mediana del diámetro volumétrico en μm del 10%, 50% y el 90% de las partículas, expresada como $d(v, 0,1)$, $d(v, 0,5)$ y $d(v, 0,9)$ respectivamente, que se determina suponiendo que las partículas tienen una forma geométrica equivalente a una esfera. El resultado fue tal como sigue: $d(v, 0,9) = 50$ micras, $d(v, 0,5) = 10$ micras y $d(v, 0,1) = 1,8$ micras.

Tras 2 horas se micronizó la suspensión obtenida en un homogeneizador Niro Soavi de alta presión a la presión de 600 bar, para un ciclo de tratamiento individual.

Se analizó la suspensión obtenida para determinar la distribución de tamaño de partícula con la técnica de Malvern tras sonicación. Se determinaron la valoración y la pureza del BDP en la formulación mediante cromatografía de líquidos (HPLC), y el contenido en etanol residual mediante cromatografía de gases de espacio de cabeza (HS-CG). Los resultados se exponen en la tabla 1.

Tabla 1 – Parámetros fisicoquímicos de la suspensión acuosa de BDP

Descripción	Suspensión micronizada
Malvern	
d(v, 0,1), μm	0,81
d(v, 0,5), μm	2,64
d(v, 0,9), μm	5,90
Residuo de etanol (HS-CG)	0,1% p/v
Valoración de BDP (HPLC)	0,394 mg/ml
Degradados totales (HPLC)	$\leq 0,5\%$

5 La formulación preparada según el procedimiento de la invención tiene la distribución de partícula ideal para la administración pulmonar, con un contenido en etanol residual muy inferior al 2,5% p/p, el límite máximo tolerado según la directriz de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) Q 3 C "Impurities: residual solvents" presentada en marzo de 1998.

10 Se comprobó el tamaño de partícula de la suspensión tras 1 mes de almacenamiento a una temperatura por debajo de 7°C. No se observó ningún nuevo crecimiento cristalino significativo de las partículas suspendidas en estas condiciones.

El procedimiento completo puede realizarse en condiciones asépticas.

15 **Ejemplo de referencia 2 - Preparación de una suspensión acuosa a base de budesonida al 0,05% (p/v)**

Composición

Componentes	Cantidad total de la preparación	Cantidad por dosis unitaria
Budesonida micronizada estéril	2 g	(1,0 mg)
Polisorbato (Tween) 80	4 g	(2,0 mg)
Edetato de sodio dihidratado	2 g	(1,0 mg)
Citrato de sodio dihidratado	3,2 g	(1,6 mg)
Ácido cítrico hidratado	0,8 g	(0,4 mg)
Cloruro de sodio	36 g	(18 mg)
Agua para inyección c.s. para	41	(2,0 ml)

20 Se cargó agua (4 litros) en un reactor de 6 litros. Se añadieron cloruro de sodio (36,0 g) y Tween 80 (4,0 g) y se agitó la mezcla durante 5 minutos a 20-25°C hasta que se completó la disolución. Se añadieron edetato de sodio dihidratado (2,0 g), citrato de sodio dihidratado (3,2 g) y ácido cítrico hidratado (0,8 g) y se agitó la mezcla durante 5 minutos a 20-25°C: el pH final fue de 5,25. Se pesó la budesonida (2,0 g) en un matraz de 50 ml. Se añadió etanol (16 ml) y se calentó la mezcla a 60-70°C hasta que se completó la disolución; se transfirió la disolución a un soporte de filtro equipado con un filtro de nailon de 0,2 μm .

30 Se aplicó gradualmente presión de nitrógeno (0,8 bar) y se recogió la disolución filtrada en un embudo de goteo de 50 ml. Se hizo gotear la disolución en el reactor de 6 l con agitación vigorosa durante 15 minutos, y se logró la cristalización inmediata de budesonida. Se lavaron el filtro y el embudo de goteo con etanol (4 ml) que se hizo gotear en el reactor. Se agitó la suspensión así obtenida durante 60 minutos a 20-25°C.

35 Se cargó gradualmente la suspensión en bruto en un homogeneizador Niro Soavi de alta presión y se micronizó en las siguientes condiciones: presión del 1^{er} ciclo: 150 bar; presión del 2^o ciclo: 600 bar. Se analizó la suspensión micronizada recogida en comparación con la suspensión antes de haberse sometido al tratamiento de micronización en húmedo para los siguientes parámetros analíticos: distribución de tamaño de partícula con la técnica de Malvern tras sonicación, valoración de budesonida, pH. Los resultados se notifican en la tabla 2

Tabla 2 – Parámetros fisicoquímicos de la suspensión acuosa de budesonida

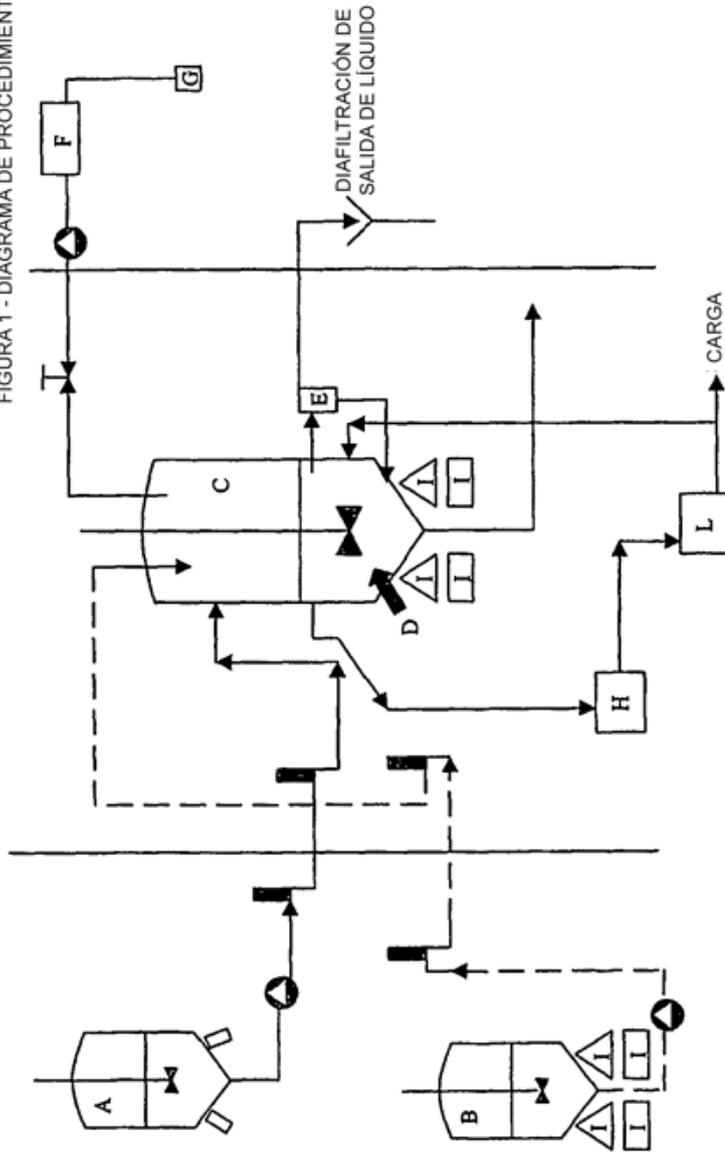
Descripción	Suspensión en bruto	Suspensión micronizada
Malvern		
d(v, 0,1), μm	3,59	1,75
d(v, 0,5), μm	7,23	4,19
d(v, 0,9), μm	11,54	6,06
pH	5,25	5,35
Valoración de budesonida (HPLC)	-	0,496 mg/ml

- 5 Los resultados muestran que el principio activo tiene una buena distribución de tamaño de partícula para la administración pulmonar ya tras la cristalización usando como antisolvente agua y que puede mejorarse adicionalmente mediante un tratamiento de micronización en húmedo en un homogeneizador de alta presión.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de una formulación estéril en forma de una suspensión acuosa para la administración pulmonar mediante inhalación que comprende partículas micronizadas de dipropionato de beclometasona monohidratado cristalino como principio activo, comprendiendo dicho procedimiento las siguientes etapas:
- 5 i) preparar una disolución del principio activo en un disolvente orgánico en un reactor (A) adecuado;
- 10 ii) esterilizar dicha disolución mediante filtración;
- iii) preparar en paralelo, una fase acuosa estéril que contiene excipientes adecuados en un turboemulsionador (B) y transferirla a un reactor (C) adecuado;
- 15 iv) añadir la disolución orgánica estéril de la etapa ii) a la fase acuosa estéril de la etapa iii) de tal manera que las partículas del principio activo cristalicen para formar una suspensión;
- v) someter la suspensión formada a un tratamiento de micronización en húmedo en un homogeneizador (H) de alta presión para reducir adicionalmente el tamaño de partícula del principio activo;
- 20 vi) eliminar el disolvente orgánico; y
- vii) cargar la suspensión obtenida en recipientes adecuados en condiciones estériles.
- 25 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el 90% de las partículas en suspensión tienen un tamaño de partícula inferior o igual a 60 μm .
3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que se mantiene la disolución orgánica a una temperatura de entre 25 y 80°C.
- 30 4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la temperatura de la fase acuosa estéril está comprendida entre 5 y 50°C.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que la temperatura está comprendida entre 10 y 25°C.
- 35 6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el tiempo de adición de la disolución orgánica ii) en la fase acuosa estéril iii) está comprendido entre 1 y 20 minutos.
7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que el tiempo está comprendido entre 2 y 10 minutos.
- 40 8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en etanol, acetona, metil etil cetona y acetato de etilo.
9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el disolvente orgánico es etanol.
- 45 10. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se realiza el tratamiento de micronización en húmedo a una presión de funcionamiento de entre 100 y 1000 bar durante uno o más ciclos de tratamiento.
- 50 11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que la presión de funcionamiento es de entre 150 y 800 bar.
12. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la fase acuosa estéril contiene uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, seleccionados del grupo de agentes humectantes, tensioactivos, agentes que aumentan la viscosidad, estabilizantes, agentes de isotonicidad y/o tampones.
- 55 13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que el excipiente es un agente humectante seleccionado de polisorbato 20, monolaurato de sorbitano y la mezcla de los mismos.
- 60 14. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el recipiente adecuado es un vial monodosis o de múltiples dosis.

FIGURA 1 - DIAGRAMA DE PROCEDIMIENTO I



- LEYENDA:
- A = REACTOR PARA DISOLVER EL PRINCIPIO ACTIVO
 - B = TURBOEMULSIONADOR PARA LA PREPARACIÓN DEL VEHÍCULO QUE CONSTITUYE LA FORMULACIÓN FINAL
 - C = REACTOR DE CRISTALIZACIÓN
 - D = TURBINA
 - E = SISTEMA DE DIAFILTRACIÓN
 - F = CONDENSADOR
 - G = RECOGIDA DE SOLVENTE
 - H = HOMOGENEIZADOR DE ALTA PRESIÓN
 - I = CELDAS DE CARGA
 - L = RECOGIDA DE SUSPENSIÓN
- = FILTROS
 = BOMBA DE VACÍO
 = DISOLUCIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO
 = DISOLUCIÓN DEL EXCIPIENTE

FIGURA II - DIAGRAMA DE PROCEDIMIENTO II

