

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 537**

51 Int. Cl.:
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61M 15/00 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06026917 .2**
96 Fecha de presentación: **21.08.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1785156**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.05.2007**

54 Título: **Inhalador dosificador que contiene una formulación en suspensión de aerosol**

30 Prioridad:
23.08.2002 US 405563 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2012

73 Titular/es:
**Merck Sharp & Dohme Corp.
126 East Lincoln Avenue
Rahway NJ 07065-0907, US**

72 Inventor/es:
**Sharpe, Stefan A. y
Sequeira, Joel A.**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 388 537 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

Inhalador dosificador que contiene una formulación en suspensión de aerosol

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se dirige a formulaciones en suspensión de aerosol que están exentas de clorofluorocarburos (CFC). Más específicamente, la presente invención se dirige a formulaciones que están esencialmente exentas de CFC y a formulaciones que tienen una utilidad particular en aplicaciones médicas, especialmente en los inhaladores dosificadores (ID).

10 Los inhaladores dosificadores, han probado que son unos sistemas eficaces de liberación oral y nasal que se han usado extensivamente para la liberación de broncodilatadores y compuestos esteroideos para asmáticos, así como para la liberación de otros compuestos tales como pentamidina y fármacos anti-inflamatorios no broncodilatadores. El rápido comienzo de la actividad de los compuestos administrados de esta manera y la ausencia de efectos secundarios significativos han dado como resultado que se formule un gran número de compuestos para su administración a través de esta vía. Habitualmente, el fármaco se libera al paciente por un sistema propelente que comprende generalmente uno o más propelentes que tienen la presión de vapor apropiada y son adecuados para su administración oral o nasal. Los sistemas propelentes más preferentes comprenden habitualmente propelente CFC 11, propelente CFC 12, propelente CFC 114 o mezclas de los mismos. A menudo la presión de vapor de los sistemas propelentes se ajusta mezclando con el propelente un excipiente líquido menos volátil.

20 Sin embargo, los propelentes CFC 11, CFC 12, CFC 114 pertenecen a una clase de compuestos conocidos como clorofluorocarburos, que han sido asociados al empobrecimiento de ozono en la atmósfera. Se ha postulado que el ozono bloquea ciertos rayos UV nocivos y, de este modo, una disminución en el contenido de ozono atmosférico dará como resultado un aumento en la incidencia de cáncer de piel. En la década de 1970, se tomaron ciertas acciones para reducir las emisiones de CFC de los aerosoles. Se usaron otros propelentes, tales como hidrocarburos, o se liberó el producto de diferente manera. Dado que el uso de CFC en aplicaciones médicas es relativamente bajo, es decir menor de un 1 % de las emisiones totales de CFC, y dados los beneficios para la salud asociados con los inhaladores dosificadores, no se tomaron acciones en aquel momento para restringir el uso de propelentes de CFC en los inhaladores dosificadores.

30 Sin embargo, medidas de ozono posteriores y más sofisticadas han indicado que las restricciones previas en el uso de CFC fueron insuficientes y que se deberían tomar acciones adicionales significativas para reducir drásticamente las emisiones de CFC. Se han hecho recomendaciones para que la producción de CFC se cese virtualmente. Como resultado, quizás no sea posible continuar con el uso de propelente de CFC a plazo medio o largo. Aunque se han hecho algunos esfuerzos para usar inhaladores dosificadores no presurizados, muchos de esos dispositivos no han tenido un éxito completo. Algunos de los problemas de comportamiento relacionados con ellos han sido: liberación de dosis uniformes, complejidad mecánica, aportación de las dosis requeridas por unidad de un recipiente de aerosol, cumplimiento con unas estrictas normas reguladoras, y dificultad para que los utilicen algunos individuos porque son voluminosos y/o engorrosos para uso por el paciente, particularmente cuando el paciente tiene una necesidad aguda de medicación.

40 Como resultado, existe la necesidad de formulaciones presurizadas de aerosol exentas de CFC, tales como inhaladores dosificadores, que estén exentas de CFC. Los sistemas propelentes sin CFC tienen que cumplir varios criterios para los inhaladores dosificadores presurizados. Tienen que ser no tóxicos, estables y no reactivos con el medicamento y con los otros componentes principales en la válvula/ actuador. Un propelente que se ha encontrado que es adecuado es el $\text{CF}_3\text{CHF}_2\text{F}_3$, también conocido como HFA 227, HFC 227 o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, a continuación en el presente documento HFA 227. Sin embargo, ciertas propiedades físicas, es decir, la polaridad y la solubilidad de HFA 227, difieren de aquellas de los propelentes de CFC comúnmente usados. Puede que los agentes tensioactivos comúnmente usados sean insolubles en HFA 227. Además, cuando el medicamento que se ha de liberar es una disolución, puede que el medicamento no sea fácilmente soluble en este propelente. La diferencia de polaridad entre HFA 227 y los propelentes de CFC previamente usados puede dar como resultado una diferente liberación del medicamento cuando HFA 227 sustituye a un propelente de CFC. Otro propelente no de clorofluorocarburo de este tipo es el hidrofluorocarburo 134a, también conocido como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o HFA 134a, a continuación en el presente documento HFA 134a.

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

55 Puede que las combinaciones específicas anteriormente destacadas no proporcionen la deseada solubilidad, estabilidad, baja toxicidad, dosificación exacta, tamaño de partícula correcto (si es una suspensión) y/o compatibilidad con los conjuntos de válvulas de los inhaladores dosificadores comúnmente usados. Por consiguiente, existe una necesidad de formulaciones exentas de CFC para el tratamiento del asma, y procesos para producir las mismas, que no sufran las deficiencias anteriormente mencionadas.

El documento US 5.474.759 da a conocer unas formulaciones de aerosol para inhaladores dosificadores que consisten en furoato de mometasona y HFA 227. El documento WO 00/53157 da a conocer una combinación de estearato de magnesio, lactosa y salbutamol que representa una composición en polvo seco para su inhalación. Dickinson y col. (Journal of Drug Targeting, 2001, Vol. 9, 295–302) describe unas nanopartículas a base de lecitina de sulfato de salbutamol en HFA 227/ hexano.

Resumen de la invención

Por consiguiente, la presente invención se dirige a un inhalador dosificador que contiene una formulación en suspensión de aerosol para su inhalación, comprendiendo dicha formulación en suspensión de aerosol para su inhalación: furoato de mometasona micronizado, un agente tensioactivo en polvo seco y HFA 227, en el que la formulación está exenta de agente de carga, y en el que el furoato de mometasona está presente en una cantidad de aproximadamente 50 µg a aproximadamente 400 µg por dosis.

Se da a conocer además un proceso para producir una formulación en suspensión de aerosol respectiva para su inhalación, comprendiendo dicha formulación en suspensión de aerosol para su inhalación: una cantidad eficaz de furoato de mometasona y un propelente no basado en clorofluorocarburo; en el que la formulación está exenta de agente de carga, que comprende las etapas de a) mezclar una combinación de polvo seco de mometasona micronizada con un agente tensioactivo en polvo seco para formar una mezcla uniforme; b) llenar dicha mezcla en un bote de inhalador dosificador; c) engastar dicho bote con una válvula dosificadora; y d) llenar dicho bote con un propelente no basado en clorofluorocarburo, y a los productos producidos de este modo.

La presente invención también se dirige a un inhalador dosificador tal como se describe anteriormente, que contiene una formulación en suspensión de aerosol para su inhalación, comprendiendo dicha formulación en suspensión de aerosol para su inhalación: furoato de mometasona y HFA 227; en el que el furoato de mometasona está presente en una cantidad de 400 µg a 50 µg por dosis, en el que el porcentaje de las partículas finas dispensado tras el accionamiento del inhalador dosificador es de un 55 % a un 85 %, y en el que dichas partículas finas tienen un tamaño de partícula de menos de 4,7 µm.

Descripción detallada de la invención

El furoato de mometasona, el componente activo de la loción, crema y ungüento ELOCON®, y el pulverizador nasal NASONEX, es un corticosteroide anti-inflamatorio que tiene el nombre químico 9,21-dicloro-11(beta),17-dihidroxi-16(alfa)-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona-17-(2-furoato). Es prácticamente insoluble en agua; ligeramente soluble en metanol, etanol e isopropanol; soluble en acetona y cloroformo; y libremente soluble en tetrahidrofuran. Su coeficiente de reparto entre octanol y agua es mayor de 5.000. La mometasona puede existir en diversas formas hidratadas y cristalinas. Este producto está disponible de Schering-Plough Corporation, Kenilworth, Nueva Jersey. La presente invención es de particular utilidad cuando el medicamento es furoato de mometasona, o sales finales, enantiómeros y clatratos de la misma.

La mometasona se puede dosificar, por ejemplo, aproximadamente 50 µg de furoato de mometasona por dosis, o aproximadamente 100 µg de furoato de mometasona por dosis, o aproximadamente 200 µg de furoato de mometasona por dosis, o aproximadamente 400 µg de furoato de mometasona por dosis.

En las formulaciones de la presente invención se pueden emplear ingredientes activos adicionales. Por ejemplo, fumarato de formoterol es un broncodilatador selectivo beta₂-adregénico que se puede añadir a las formulaciones de la presente invención. Fumarato de formoterol puede existir en diversas formas hidratadas, cristalinas y enantiómeras, por ejemplo como monohidrato. Este producto está disponible comercialmente de Schering-Plough Corporation, Kenilworth, Nueva Jersey y Novartis Corporation, East Hanover, Nueva Jersey.

Las formulaciones farmacéuticas de aerosol basadas en propelentes usan habitualmente en la técnica una mezcla de clorofluorocarburos líquidos como propelente, aunque muchas otras usan un propelente único. Como se conoce en la técnica, el propelente sirve como vehículo tanto para los ingredientes activos como para los excipientes. Los propelentes más comúnmente usados en las formulaciones de aerosol para su administración por inhalación son el fluorotriclorometano, el diclorodifluorometano y el diclorotetrafluoroetano. Sin embargo, los clorofluorocarburos (CFC) de este tipo han sido implicados en la destrucción de la capa de ozono y su producción está siendo eliminada progresivamente. Se dice que HFA 134a y HFA 227 son menos nocivos para el ozono que muchos propelentes de clorofluorocarburos, y se considera que uno y otro individualmente o en combinación están dentro del alcance de la presente invención. Sin embargo, los clorofluorocarburos convencionales, o mezclas de los mismos, también se pueden usar como propelentes para las formulaciones de la presente invención.

Tal como conoce un experto en la técnica, un vehículo y/o un agente de carga es una sustancia inerte en la que o sobre la que se dispersan el ingrediente o los ingredientes de fármaco activo y el excipiente o los excipientes, si están presentes. Las formulaciones de la presente invención utilizan HFA 227 como propelente y se ha encontrado sorprendentemente que no es necesario un vehículo. Por consiguiente se describe un inhalador dosificador que contiene una formulación en suspensión de aerosol para su inhalación, comprendiendo dicha formulación en suspensión de aerosol para su inhalación: una cantidad eficaz de furoato de mometasona y HFA 227, en el que la formulación está sustancialmente exenta de vehículo. Los procesos para producir las formulaciones de la presente

invención utilizan HFA 227 en combinación con furoato de mometasona y un agente tensioactivo en polvo seco.

Los ingredientes activos se pueden poner en los recipientes que alojan la combinación tal como sigue: el recipiente que aloja la medicación se puede llenar con medicina, etanol y un agente tensioactivo en etapa única o en etapas múltiples, preferentemente en una etapa única. De modo similar, el propelente o la mezcla de propelentes se puede añadir al recipiente en la misma etapa o en etapas múltiples.

Las formulaciones de la invención se hacen de acuerdo con procedimientos habituales en la técnica para otras composiciones de aerosol. Habitualmente, en un método de llenado en 2 etapas se mezclan en un vaso todos los ingredientes excepto el propelente. La cantidad requerida de la mezcla anterior se dosifica en botes individuales. Se engasta la válvula sobre los botes y luego se añade la cantidad apropiada de propelente a través de la válvula. En un método de llenado en 1 etapa, se mezclan todos los ingredientes incluyendo el propelente y se introducen en un recipiente. Se engastan las válvulas sobre los botes y luego se dosifica la formulación entera en el bote. Alternativamente en un método de llenado en frío, un recipiente de la composición se enfría a temperaturas por debajo del punto de ebullición del propelente, todos los ingredientes incluyendo el propelente enfriado (por debajo de su temperatura de ebullición) se añaden al recipiente. La cantidad requerida de la formulación se dosifica en el interior del bote y luego se engasta la válvula sobre el bote.

Las formulaciones de la presente invención se pueden llenar en recipientes de aerosol usando un equipo convencional de llenado. Teniendo en cuenta que puede que HFA 227 no sea compatible con todos los compuestos elastómeros actualmente utilizados en los conjuntos de válvulas de aerosol presentes, puede que sea necesario sustituir otros materiales, tales como caucho buna blanco, o utilizar excipientes y agentes tensioactivos opcionales que mitiguen los efectos adversos de HFA 227 sobre los componentes de las válvulas. Las suspensiones de la presente invención se pueden preparar preferentemente tanto por procedimientos de llenado a presión como de llenado en frío conocidos en la técnica.

Dependiendo de la aplicación particular, el recipiente se puede cargar con una cantidad previamente determinada de formulación para una dosificación única o múltiple. Habitualmente, el recipiente se dimensiona para una dosificación múltiple y, por lo tanto, es muy importante que la formulación liberada sea sustancialmente uniforme para cada dosificación. Por ejemplo, cuando la formulación es para broncodilatación, el recipiente se carga habitualmente con una cantidad de formulación suficiente para de 120 o 200 accionamientos.

Las suspensiones adecuadas se pueden seleccionar en parte observando varias propiedades físicas de la formulación, por ejemplo la velocidad de aglomeración de las partículas, el tamaño de los aglomerados, y la velocidad de flotación/ sedimentación de las partículas y comparándolas con una norma aceptable. De este modo, se pueden seleccionar/evaluar disoluciones adecuadas midiendo la solubilidad del medicamento sobre el intervalo entero recomendado de temperaturas de almacenamiento.

Para los inhaladores dosificadores, las suspensiones pueden ser particularmente preferentes por consideraciones de eficacia y estabilidad. Los expertos en la técnica puede que elijan añadir uno o más entre conservante, tampón, antioxidante, edulcorante y/o saborizantes y otros agentes de enmascaramiento del sabor dependiendo de las características de la formulación.

Los volúmenes de liberación de las válvulas dosificadoras disponibles oscilan de aproximadamente 25 a aproximadamente 100 microlitros por accionamiento, mientras que las cantidades de sustancia de fármaco requeridas en una dosis para tratar una dolencia particular son generalmente aproximadamente 10 a aproximadamente 500 microgramos por accionamiento de válvula. Esos dos factores combinados plantean limitaciones que dictan los puntos de referencia que incluyen los anteriores parámetros de etanol para una formulación dada. La determinación de tales cantidades está dentro de la habilidad de los trabajadores en esta técnica.

En las formulaciones de la presente invención que son adecuadas para tratar trastornos del sistema respiratorio inferior tales como asma, al menos una porción sustancial del fármaco está presente como partículas suspendidas que tienen unos tamaños respirables, por ejemplo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 micrómetros en su dimensión más grande. En las formulaciones que son adecuadas para tratar trastornos del sistema respiratorio superior tales como rinitis, pueden ser permisibles partículas de fármaco algo más grandes, pero el intervalo de tamaño anterior se mantiene como preferido. Cuando el compuesto activo forma una suspensión, el tamaño de partícula debería ser relativamente uniforme, oscilando preferentemente de forma sustancial todas las partículas entre aproximadamente 0,1–25 micrómetros, preferentemente 0,5–10 micrómetros, más preferentemente 1–5 micrómetros. Partículas más grandes que 10 micrómetros se pueden retener en la cavidad orofaríngea, mientras que preferentemente no se utilizan unas partículas más pequeñas de aproximadamente 5 micrómetros, puesto que sería más probable que se exhalaran y, por lo tanto, no alcanzarán los pulmones del paciente.

Otro aspecto de la presente invención comprende nuevas formulaciones que comprenden un sistema de dispersión de una combinación binaria bien mezclada de un furoato de mometasona en polvo de sustancia de fármaco dispersado con un segundo agente tensioactivo en polvo, tal como, por ejemplo lecitina, ácido esteárico, ácido palmítico, estearato de magnesio, palmitato de magnesio, laurato de magnesio y otros agentes tensioactivos

combinados en polvo seco adecuados como se conocen por los expertos en la técnica.

La combinación seca se puede mezclar por ejemplo en un mezclador Turbula T2C durante aproximadamente 5 minutos, o durante una cantidad de tiempo tal que un experto en la técnica sepa que se consigue una combinación uniforme de los polvos. Este sistema de dispersión se dosifica individualmente en cada bote de inhalador con un instrumento de llenado de polvo, tal como por ejemplo un Autodose Powdernium – One Too Many System, en botes de 15 ml de aluminio revestidos por teflón (FPT – copolímero de etileno fluorado) o revestidos por otro polímero. Los botes se pueden engastar luego con válvulas de 63 microlitros o similares y llenar con propelente HFA 227 usando un equipo de llenado de propelentes, tal como, por ejemplo, Pamasol Modelo P2008/012. Los botes llenos con el producto en suspensión se someten a ultrasonidos por un sonicador, tal como por ejemplo un sonicador Branson 5210 durante aproximadamente 5 minutos según conocen los expertos en la técnica.

Estas formulaciones particulares permiten la fabricación de una sustancia de fármaco en un ID que exhibe una Uniformidad de Dosis de Fármaco (UDF) coherente sin el uso de excipientes adicionales ni aditivos. El uso de este tipo de procedimiento de llenado en seco en 2 etapas evita la posibilidad de crecimiento de cristales de los ingredientes activos durante el proceso de llenado y asegura una distribución coherente de tamaño de partícula en el producto que se llena durante el comienzo, la parte intermedia y el final del proceso de llenado. Esta formulación y este proceso de llenado aseguran una dispersión adecuada de las partículas en el medio de suspensión HFA 227, ausencia de crecimiento de cristales, ausencia de apelmazamiento y adecuada UDF tras la liberación de la dosis.

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

Se prepararon las siguientes muestras de combinaciones de polvo seco.

Ejemplo 1

Tabla 1. Combinaciones de polvo seco de furoato de mometasona (99,9 %) y lecitina (0,1 %; 0,01 % y 0,02 %) *			
Furoato de mometasona (mg)	Lecitina (mg)	Peso total de la combinación (mg)	Peso por bote (mg)
616,0	0,686	616,7	12,25
621,0	0,070	621,07	11,35
621,0	0,144	621,12	11,45

*: Todos los pesos se presentan en función del p/p en la combinación binaria

Para prepararlas, se mezcla directamente una combinación de polvo seco de furoato de mometasona, fumarato de formoterol y lecitina en un mezclador Turbula durante aproximadamente 5 minutos en las cantidades anteriormente identificadas. A continuación, se dosifica la mezcla en el receptáculo de 15 ml manualmente o usando un instrumento de llenado de polvo Autodose Powdernium o similar. A continuación, se engasta con una válvula de 63 microlitros y se añade el propelente hasta aproximadamente 10 g/bote. Luego se somete a ultrasonidos durante 5 minutos.

Ejemplo 2

Tabla 2. Combinaciones de formulaciones de ID de furoato de mometasona y HFA-227 *		
Furoato de mometasona (%)	Lecitina (%)	HFA-227 (%)
0,1	0,01	99,89
0,1	0,001	99,89
0,1	0,002	99,89

*: Todos los pesos se presentan en función del p/p en el producto terminado

La Tabla 2 describe las diversas cantidades del ingrediente activo y el agente tensioactivo cuando se combinan con HFA 227 en el receptáculo de inhalador dosificador terminado.

Una distribución más fina de tamaño de partícula del furoato de mometasona mejora la fracción de las partículas finas de la formulación que salen del inhalador tras el accionamiento del inhalador dosificador. Efectivamente, con un ID que usa furoato de mometasona con una calidad más fina de furoato de mometasona, hay una disminución sustancial en el porcentaje de cambio en el tamaño de las partículas finas bajo condiciones típicas de los ciclos de temperatura y humedad relativa. Esto da como resultado un aumento en la fracción de las partículas finas con respecto a la mometasona y, de este modo, una liberación mejorada de fármaco de mometasona. De este modo, se ha encontrado que, cuando se usa una calidad de tamaño de partícula más fino de la sustancia de fármaco, se produce un producto que tiene unas partículas suspendidas de fármaco que no exhiben crecimiento de las partículas con el tiempo o la temperatura. La distribución de tamaño de partícula aerodinámico está completamente dentro del

intervalo de una medicación pulmonar tópica eficaz típica, por ejemplo, más de un 50 % de las partículas son menores de 4,7 micrómetros. También se muestra una ausencia de crecimiento significativo de partícula con el tiempo y la temperatura.

- 5 Hay una correlación en el orden de magnitud de la calidad del producto con la disminución en el intervalo de tamaño de la correspondiente sustancia de fármaco suspendida en el producto. Se determinó que la sustancia de fármaco que contiene una alta proporción de cristales grandes que son mayores 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 de fármaco más grueso también muestra un crecimiento de partícula inaceptable con el tiempo y la temperatura.
- 10 El tamaño del fármaco suspendido de furoato de mometasona contenido en el producto de fármaco se puede controlar de diversas maneras. La sustancia de fármaco se puede moler más eficazmente antes de la fabricación del lote de producto. Esto podría incluir la reducción de la velocidad de alimentación a la micronización, el empleo de clasificación centrífuga para retirar las partículas grandes y el aumento del número de ciclos en los que se alimenta el material al micronizador, por ejemplo, una micronización doble. Alternativamente, la sustancia de fármaco se puede secar por pulverización antes de la fabricación del lote de producto, por ejemplo, por tecnología de fluido supercrítico, para crear unas partículas de sustancia de fármaco uniformemente pequeñas. Además, el método de fabricación se puede modificar, por ejemplo reduciendo la temperatura de fabricación del lote, reduciendo el nivel de alcohol usado para preparar el concentrado de fármaco o reduciendo el tiempo de homogeneización. Finalmente,
- 15 también se pueden usar otros procesos de controlar el tamaño de partícula de la sustancia de fármaco que son conocidos en la técnica, por ejemplo, usando agentes tensioactivos u otras aproximaciones de retraso del crecimiento del tamaño de partícula.
- 20

En el caso de ID orales que contienen furoato de mometasona, se da a continuación un ejemplo de un perfil de producto aceptable para la intensidad de 100 µg/ accionamiento, usando un impactador de cascada de Andersen y un orificio de entrada de 1 litro. Se debería indicar que los datos se basan en dos accionamientos del inhalador dosificador.

25

Tabla 3. Formulación de furoato de mometasona con un 0,01 % de lecitina – HFA 227			
ICA	Cantidad por grupo (microgramos)		
	Alta	Baja	Promedio
Grupo I (Orificio de entrada + Etapa 0)	4,8	4,1	4,3
Grupo II (Etapa 1 + Etapa 2)	5,8	5,4	5,6
Grupo III (Etapa 3 + Etapa 4)	61,6	56,7	59,1
Grupo IV (Etapa 5 – Filtro)	18,0	14,8	16,7
% de partículas finas	79,5	71,5	75,8

El porcentaje de las partículas en el grupo I oscila de aproximadamente un 4,1 % a aproximadamente un 4,8 %. El porcentaje de las partículas en el grupo II oscila de aproximadamente un 5,4 % a aproximadamente un 5,8 %. El porcentaje de las partículas en el grupo III al filtro debería estar preferentemente en un intervalo de aproximadamente un 55 % a aproximadamente un 90 %, en el que las partículas finas tienen un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 4,7 µm, preferentemente de un 60 a un 80 %, o aproximadamente de un 75 %, o aproximadamente de un 85 % y aproximadamente de un 88,3 % en base a los datos de la tabla anterior. Finalmente, el porcentaje de las partículas en el grupo IV oscila de aproximadamente un 14,8 % a aproximadamente un 18 %.

30

Tabla 4. Formulación de furoato de mometasona con un 0,02 % de lecitina – HFA 227			
ICA	Cantidad por grupo (microgramos)		
	Alta	Baja	Promedio
Grupo I (Orificio de entrada + Etapa 0)	5,2	4,6	4,9
Grupo II (Etapa 1 + Etapa 2)	6,5	5,2	6,0
Grupo III (Etapa 3 + Etapa 4)	57,4	56,7	57,0
Grupo IV (Etapa 5 – Filtro)	14,2	13,1	13,7
% de partículas finas	70,9	70,6	70,7

35 El porcentaje de las partículas en el grupo I oscila de aproximadamente un 4,6 % a aproximadamente un 5,2 %. El porcentaje de las partículas en el grupo II oscila de aproximadamente un 5,2 % a aproximadamente un 6,5 %. El porcentaje de las partículas en el grupo III al filtro debería estar preferentemente en un intervalo de aproximadamente un 55 % a aproximadamente un 90 %, en el que las partículas finas tienen un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 4,7 µm, preferentemente de un 65 a un 80 %, o aproximadamente de un 75 %, o aproximadamente de un 80 %, o aproximadamente de un 85 % y aproximadamente de un 87,7 % a aproximadamente un 86 % en base a los datos de la tabla anterior. Finalmente, el porcentaje de las partículas en el grupo IV oscila de aproximadamente un 13,1 % a aproximadamente un 14,2 %.

40

ICA	Cantidad por grupo (microgramos)		
	Alta	Baja	Promedio
Grupo I (Orificio de entrada + Etapa 0)	5,9	4,7	5,4
Grupo II (Etapa 1 + Etapa 2)	7,1	6,6	6,9
Grupo III (Etapa 3 + Etapa 4)	61,1	53,9	56,7
Grupo IV (Etapa 5 – Filtro)	15,5	13,1	14,6
% de partículas finas	76,4	67,0	71,3

- 5 El porcentaje de las partículas en el grupo I oscila de aproximadamente un 4,7 % a aproximadamente un 5,9 %. El porcentaje de las partículas en el grupo II oscila de aproximadamente un 6,6 % a aproximadamente un 7,1 %. El porcentaje de las partículas en el grupo III al filtro debería estar preferentemente en un intervalo de aproximadamente un 55 % a aproximadamente un 90 %, en el que las partículas finas tienen un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 4,7 μm , preferentemente de un 65 a un 80 %, o aproximadamente de un 75 %, o aproximadamente de un 80 %, o aproximadamente de un 85 % y aproximadamente de un 85,5 % en base a los datos de la tabla anterior. Finalmente, el porcentaje de las partículas en el grupo IV oscila de aproximadamente 15,5 % a aproximadamente un 13,1 %.
- 10 Evidentemente para un experto en la técnica será obvio que los datos en las Tablas 3 a 5 pueden cambiar dependiendo del tamaño del orificio de entrada del impactador de cascada de Andersen.
- Las descripciones anteriores de diversas realizaciones de la invención son representativas de diversos aspectos de la invención, y no pretenden ser exhaustivas ni estar limitadas a las formas precisas descritas. Indudablemente, muchas modificaciones y variaciones se les ocurrirán a los expertos en la técnica.

15

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un inhalador dosificador que contiene una formulación en suspensión de aerosol, comprendiendo dicha formulación en suspensión de aerosol para su inhalación: furoato de mometasona micronizado, un agente tensioactivo en polvo seco y HFA 227, en el que la formulación está exenta de agente de carga, y en el que el furoato de mometasona está presente en una cantidad de 50 µg a 400 µg por dosis.
2. El inhalador dosificador que contiene una formulación en suspensión de aerosol para su inhalación de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha formulación en suspensión de aerosol para su inhalación consiste en: furoato de mometasona, el agente tensioactivo en polvo seco y HFA 227.
- 10 3. El inhalador dosificador que contiene una formulación en suspensión de aerosol para su inhalación de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el furoato de mometasona puede dosificarse en una cantidad de 100 µg por dosis.
4. El inhalador dosificador que contiene una formulación en suspensión de aerosol para su inhalación de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el furoato de mometasona puede dosificarse en una cantidad de 200 µg por dosis.
5. El inhalador dosificador que contiene una formulación en suspensión de aerosol para su inhalación de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el furoato de mometasona puede dosificarse en una cantidad de 400 µg por dosis.
- 15 6. El inhalador dosificador que contiene una formulación en suspensión de aerosol para su inhalación de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el agente tensioactivo en polvo seco está seleccionado del grupo que consiste en lecitina, ácido esteárico, ácido palmítico, estearato de magnesio, palmitato de magnesio y laurato de magnesio.
- 20 7. El inhalador dosificador que contiene una formulación en suspensión de aerosol para su inhalación de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el porcentaje de las partículas finas que se dispensan tras el accionamiento del inhalador dosificador es de un 55 % a un 85 %, y en el que dichas partículas finas tienen un tamaño de partícula de menos de 4,7 µm.
8. El inhalador dosificador de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el porcentaje de las partículas finas que se dispensan tras el accionamiento del inhalador dosificador es de un 65 % a un 80 %, y en el que dichas partículas finas tienen un tamaño de partícula de menos de 4,7 µm.
- 25 9. El inhalador dosificador que contiene una formulación en suspensión de aerosol para su inhalación de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la formulación comprende además un ingrediente activo adicional.
10. El inhalador dosificador que contiene una formulación en suspensión de aerosol para su inhalación de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el ingrediente activo adicional es fumarato de formoterol.