

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 877**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2005 E 05752889 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014 EP 1755554**

54 Título: **Esterilización mediante calor de glucocorticosteroides**

30 Prioridad:

17.05.2004 GB 0410995

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

30.12.2014

73 Titular/es:

**NORTON HEALTHCARE LIMITED (100.0%)
Ridings Point, Whistler Drive, Castleford
West Yorkshire WF10 5HX , GB**

72 Inventor/es:

**ASHLEY, ADRIAN;
LAMB, PAUL;
MCDONALD, DONALD;
MILLER, JOHN;
OLIVER, MARTIN, J. y
POLLARD, MATHEW**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 525 877 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

Esterilización mediante calor de glucocorticosteroides

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a procedimientos para la esterilización con calor de una forma de suspensión de un glucocorticosteroide lábil, composiciones farmacéuticas estériles, y procedimientos para el tratamiento de afecciones alérgicas y/o inflamatorias utilizando el mismo.

Antecedentes de la invención

10 Los productos farmacéuticos estériles ofrecen una serie de beneficios, tanto médica como económicamente. Las ramificaciones médicas que requieren preparaciones de fármacos estériles son obvias en que el uso de las preparaciones no estériles pueden someter al paciente a un riesgo innecesario de infección secundaria del microbio contaminante, un microbio que es al menos resistente a los fármacos de la preparación. Además, incluso si el contaminante es inocuo, el crecimiento puede tener como resultado la pérdida de los productos activos de los fármacos per se con la posible generación concomitante de subproductos tóxicos. Económicamente, los medicamentos contaminados tienen una vida útil más corta, lo que requiere un incremento en los gastos de producción para reemplazar el producto de forma más frecuente.

15 Se necesitan procedimientos para la preparación de productos estériles para el uso de los pacientes. Sin embargo, el problema asociado con muchos procedimientos de esterilización es que el proceso a menudo tiene como resultado cambios desfavorables en el perfil de los fármacos. Estos cambios en el perfil de los fármacos pueden variar desde la pérdida de actividad, hasta un aumento de los productos de degradación a ser creados, o la posible alteración de las características químicas o físicas del compuesto esterilizado. Estos problemas son especialmente pronunciados cuando se esterilizan glucocorticosteroides.

20 La esterilización de materiales se basa en la entrada de energía suficiente para ser letal para cualquier posible contaminación microbiana. Se han propuesto numerosos procedimientos como calor, radiación y productos químicos para la esterilización de glucocorticosteroides. Sin embargo, hasta la fecha estos procedimientos a menudo tienen como resultado la producción excesiva de productos de degradación o una pérdida de la actividad para el glucocorticosteroide que debe ser esterilizado. Adicionalmente, como en el caso de las formulaciones en suspensión de glucocorticosteroides para inhalación de dosis medida, los procedimientos de esterilización comúnmente usados a menudo dan como resultado cambios inaceptables para el tamaño de partículas del fármaco.

25 La esterilización química, en su mayor parte, se ha basado en la exposición a compuestos tóxicos, por ejemplo, óxido de etileno. Sin embargo, cuando se utiliza para esterilizar glucocorticosteroides, se ha encontrado que el óxido de etileno deja cantidades residuales de óxido de etileno en la preparación de los fármacos. El óxido de etileno es tóxico y los niveles residuales están a menudo por encima de los límites aceptables para uso farmacéutico según lo establecido por la mayoría de las agencias reguladoras.

30 La esterilización a base de irradiación es conocida y ha sido recomendada para glucocorticosteroides (véase Ilión y Moeller en Arch. Pharm. Chemi. Sci., Ed. 2, 1974, páginas 167-174). Sin embargo, se ha informado degradación significativa cuando la irradiación se utilizó para esterilizar glucocorticosteroides micronizados.

35 El documento WO 02/41925 para Breath Limited supuestamente divulga un procedimiento rápido, similar a la pasteurización, para la esterilización de composiciones. Este procedimiento implica bombear la composición a ser esterilizada a través de tubos de acero inoxidable y elevar rápidamente la temperatura de la composición a aproximadamente 130-145 °C durante 2-20 segundos aproximadamente, posteriormente seguido por el enfriamiento rápido en segundos a condiciones ambientales.

40 La Patente Estadounidense No. 3.962.430 para O'Neil divulga un procedimiento para la producción de soluciones isotónicas estériles de agentes medicinales. El procedimiento comprende añadir el agente medicinal a una solución saturada de cloruro de sodio en agua a 100 °C. La solución de fármaco/cloruro de sodio saturado entonces se calienta hasta 100-130 °C. Este procedimiento, que supuestamente se basa en la teoría de que los iones de cloruro de sodio bloquean el agua libre, evitando así la degradación hidrolítica, no es adecuado para suspensiones de partículas finas de glucocorticosteroides destinados para la inhalación, ya que el procedimiento produce cambios desfavorables en el tamaño de las partículas. Además, el procedimiento puede tener como resultado la formación de puentes entre las partículas de fármaco que producen grandes agregados, que no se rompen en la administración

45 La Patente Estadounidense No. 6.464.958 para Bernini, et al., divulga que la esterilización por calor de las formulaciones en suspensión para muchos medicamentos produce cambios desfavorables en el perfil de los fármacos, incluyendo, por ejemplo, la agregación de partículas de fármaco. Algunos de los cambios desfavorables son corregibles. Por ejemplo, los agregados formados durante la esterilización por calor podrían ser re-tratados para frenar los agregados en partículas de menor tamaño adecuadas para la administración nasal. Sin embargo, algunos cambios desfavorables no pueden ser corregidos, como en el caso del dipropionato de beclometasona. Por ejemplo, Bernini informa que las suspensiones de beclometasona esterilizadas mediante un proceso de vapor húmedo similar

al informado en la Patente Estadounidense No. 3.962.430 supra, se someten a una marcada disminución en el contenido del ingrediente activo (aproximadamente 8-9%), con un aumento concomitante de productos de degradación (aproximadamente 10-11%).

5 Karlsson, et al., en la Patente Estadounidense No. 6.392.036 divulga un procedimiento para la esterilización por calor seco de glucocorticosteroides en polvo, que luego se pueden utilizar para formulaciones de fármacos.

Se necesitan procedimientos para esterilizar composiciones farmacéuticas de glucocorticosteroides en suspensión. La esterilización debe ocurrir sin producir cambios inaceptables para uso farmacéutico en el tamaño de partículas del fármaco minimizando al mismo tiempo de forma concomitante la producción de producto de degradación y pérdida de actividad del fármaco. Idealmente, para los productos farmacéuticos estériles, la última etapa de preparación del producto debe ser el proceso de esterilización, minimizando así el potencial de contaminación durante la fabricación.

Compendio de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento para la esterilización de un glucocorticosteroide, que comprende la etapa de calentar una suspensión acuosa de un glucocorticosteroide, en el que el glucocorticosteroide tiene una solubilidad suficientemente baja en agua y se utiliza en una cantidad suficiente que al menos 50% del glucocorticosteroide está en forma de suspensión durante el calentamiento.

Un aspecto de la invención divulga un procedimiento para la esterilización de un glucocorticosteroide lábil, que comprende la etapa de exponer al calor húmedo una suspensión de un glucocorticosteroide lábil para un tiempo efectivo de esterilización.

Otro aspecto de la invención divulga composiciones que comprenden una suspensión estéril de glucocorticosteroide lábil preparada de acuerdo a los procedimientos divulgados en la presente memoria.

Breve descripción de los dibujos

Fig. 1: Representación gráfica del contenido de budesonida en las muestras concentradas de budesonida después de la esterilización. La ordenada identifica los concentrados ensayados mientras que la abscisa indica el contenido de budesonida presente (como un porcentaje).

25 Fig. 2: Representación gráfica de las impurezas de budesonida totales (conocidas y desconocidas) en muestras concentradas después de la esterilización. La ordenada identifica los concentrados ensayados mientras que la abscisa indica el porcentaje de impurezas presentes después del calentamiento.

Fig. 3: Representación gráfica de los productos de degradación de budesonida en muestras diluidas después de la esterilización. La ordenada identifica la concentración de budesonida (mg/ml) ensayado, mientras que la abscisa indica el nivel de impurezas presentes después del calentamiento.

Fig.4: Representación gráfica de distribución del tamaño de partículas máxima de budesonida en muestras diluidas después de la esterilización. La ordenada identifica la concentración de budesonida (mg / ml) ensayado, mientras que la abscisa indica el umbral superior para el tamaño de partículas después del calentamiento de la formulación en suspensión.

35 Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento para la esterilización de un glucocorticosteroide, que comprende la etapa de calentar una suspensión acuosa de un glucocorticosteroide, en el que el glucocorticosteroide tiene una solubilidad suficientemente baja en agua y se utiliza en una cantidad suficiente que al menos 50% del glucocorticosteroide está en forma de suspensión durante el calentamiento. Los procedimientos y composiciones de acuerdo a la invención son útiles como herramientas terapéuticas para prevenir, revertir y/o reducir los síntomas de afecciones alérgicas y/o inflamatorias en un paciente mamífero. La invención también proporciona procedimientos y composiciones utilizando el mismo, que pueden manipularse y ajustarse con precisión para adaptarse a las afecciones a ser tratadas produciendo al mismo tiempo menos efectos secundarios.

45 El glucocorticosteroide es preferentemente "lábil" queriendo decir el estado de inestabilidad química o física provocado aproximadamente por fuerzas externas aplicadas al compuesto químico o composición. A modo de ejemplo no limitativo, ácido lábil o temperatura lábil significaría que el compuesto químico se somete a una degradación inaceptable (por ejemplo, farmacéutica o fisicoquímica) cuando se expone, respectivamente, a condiciones ácidas o de temperatura específicas.

50 Como se utiliza en la presente memoria, "glucocorticosteroide" o "glucocorticoide" se refiere a cualquiera de un grupo de hormonas esteroides (incluidos derivados, análogos sintéticos, y profármacos), tales como la cortisona, que son producidos por la corteza adrenal. Estos compuestos están involucrados en el metabolismo de hidratos de carbono, proteínas y grasas. Además, los glucocorticosteroides pueden tener propiedades antiinflamatorias.

Los glucocorticosteroides utilizados en la invención son preferentemente glucocorticosteroides antiinflamatorios. Los

ejemplos no limitativos de glucocorticosteroides que pueden utilizarse en la presente invención, incluyen beclometasona, budesonida, ciclesonida, cortivazol, deflazacort, flumetasona, flunisolida, fluocinolona, fluticasona, mometasona, rofleponida, tipredano y triamcinolona. Preferiblemente, se hace uso de budesonida, beclometasona (por ejemplo el dipropionato), ciclesonida, fluticasona, mometasona y triamcinolona. Más preferiblemente, se hace uso de budesonida y beclometasona

Los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el significado comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención, a menos que se defina lo contrario. Se hace referencia en el presente documento a diversas metodologías y materiales conocidos por los expertos en la técnica. Los trabajos de referencia estándar que exponen los principios generales de la farmacología incluyen Goodman y Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10 edición., McGraw Hill Companies Inc., Nueva York (2001.). Cualquier material y/o procedimientos adecuado conocido por los expertos puede ser utilizado en la realización de la presente invención.

La bibliografía de patentes y científica mencionada en el presente documento para establece el conocimiento de los expertos en la técnica y se incorpora aquí por referencia en su totalidad en la misma medida como si cada una fuera específica e individualmente indicada para ser incorporada por referencia. Cualquier conflicto entre cualquier referencia citada aquí y las enseñanzas específicas de la presente especificación se resolverá a favor de esta última. Del mismo modo, cualquier conflicto entre una definición de una palabra o frase entendida por la técnica y una definición de la palabra o frase como se enseña específicamente en la presente especificación se resolverá a favor de esta última.

En la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares, incluyendo las formas singulares "un", "una" y "el/la", específicamente abarcan también los referentes plurales de los términos a los que se refieren a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Además, como se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique específicamente lo contrario, la palabra "o" se utiliza en el sentido "inclusivo" de "y/o" y no el sentido "exclusivo" de "ya sea/o"

Tal como se utiliza en la presente descripción, ya sea en una frase de transición o en el cuerpo de una reivindicación, los términos "comprende/n" y "que comprende" se han de interpretar como que tienen un sentido de participación abierto. Es decir, los términos se han de interpretar como sinónimos de las frases "que tiene al menos" o "que incluye al menos". Cuando se utiliza en el contexto de un proceso, el término "que comprende" significa que el proceso incluye al menos las etapas citadas, pero puede incluir etapas adicionales. Cuando se utiliza en el contexto de un compuesto o composición, el término "que comprende" significa que el compuesto o composición incluye al menos las características o componentes citados, pero puede incluir también características o componentes adicionales.

A continuación se hace referencia en detalle a realizaciones específicas de la invención. Si bien la invención se describirá en conjunción con estas formas de realización específicas, se entenderá que no se pretende limitar la invención a tales realizaciones específicas. Por el contrario, se pretende cubrir alternativas, modificaciones y equivalentes que puedan estar incluidos dentro del espíritu y alcance de la invención tal como se define mediante las reivindicaciones adjuntas. En la siguiente descripción, se exponen numerosos detalles específicos con el fin de proporcionar una comprensión completa de la presente invención. La presente invención puede ponerse en práctica sin algunos o todos estos detalles específicos. En otros casos, no se han descrito en detalle operaciones del proceso bien conocidas, a fin de no oscurecer innecesariamente la presente invención

Un aspecto de la invención proporciona un procedimiento para la esterilización con calor de un glucocorticoesteroide lábil. El procedimiento del presente aspecto comprende la etapa de exponer a calor húmedo una suspensión de un glucocorticoesteroide lábil durante un tiempo efectivo de esterilización. El solicitante ha encontrado que un aumento indeseable en el tamaño de partículas del glucocorticoesteroide, así como la formación de subproductos no deseados se puede evitar mediante una cuidadosa restricción de los parámetros de esterilización y la naturaleza del glucocorticoesteroide. El glucocorticoesteroide debe tener una solubilidad suficientemente baja en el disolvente de suspensión y debe ser empleado en una concentración suficientemente alta que sólo una parte menor del glucocorticoesteroide se disuelva en el disolvente de suspensión. De esta manera, la degradación del glucocorticoesteroide da como resultado mínimos subproductos y la recristalización del glucocorticoesteroide en el enfriamiento que lleva a un aumento indeseable en el tamaño de partículas puede ser evitada.

Se requiere un equilibrio entre la solubilidad del glucocorticoesteroide y la cantidad del glucocorticoesteroide utilizado por unidad de disolvente tal que al menos el 50% del glucocorticoesteroide se suspenda en el disolvente. Por ejemplo, para budesonida, a las temperaturas de esterilización usadas en este documento la solubilidad en agua es aproximadamente 7 mg/ml. Por lo tanto, el uso de 15 mg de budesonida por 1 mg de agua proporciona 53% de budesonida como una suspensión. Preferentemente al menos 60% del glucocorticoesteroide se suspende en el disolvente aunque este valor podría ser al menos 70% o al menos 80%.

De esta manera, no es necesario incorporar componentes adicionales para regular la solubilidad del glucocorticoesteroide en agua, por ejemplo cloruro de sodio en cantidad suficiente para formar una solución saturada de cloruro de sodio tal como se establece en el documento US 3.962.430 (que se describe más arriba).

Preferentemente el procedimiento de la presente invención se lleva a cabo sustancialmente sin reguladores de solubilidad presentes, es decir no hay componentes que tienen un efecto significativo en la solubilidad del glucocorticosteroide en agua.

5 La cantidad máxima del glucocorticosteroide es menos importante siempre que aún se forme una suspensión. Un exceso de glucocorticosteroide de otro modo formaría una pasta que es difícil de manejar. A modo de ejemplo, la cantidad máxima preferida de budesonida es aproximadamente 150 mg / ml.

10 Calentar la suspensión en estas condiciones impide un aumento indeseable de impurezas, como puede verse en los ejemplos que se presentan a continuación. Por ejemplo, para budesonida, se prefiere que el nivel del producto de degradación a 1,2-dihidro budesonida sea menos que 0,2% en peso en base a la cantidad de budesonida presente en la suspensión. Los productos de degradación se pueden medir mediante técnicas estándar, tal como por HPLC como se describe en los ejemplos a continuación.

15 En una realización, el glucocorticosteroide lábil es budesonida, y la etapa de calentamiento es por tratamiento en autoclave a aproximadamente 121°C durante aproximadamente 20 a aproximadamente 30 minutos o a aproximadamente 110°C durante aproximadamente 115 a aproximadamente 150 minutos. Otra realización contempla que el glucocorticosteroide lábil es dipropionato de beclometasona, y la etapa de calentamiento es por tratamiento en autoclave a aproximadamente 121°C durante aproximadamente 20 a aproximadamente 30 minutos o a aproximadamente 110°C durante aproximadamente 115 a aproximadamente 150 minutos. El glucocorticosteroide lábil en aún otras realizaciones está en una concentración de aproximadamente 15 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml.

20 Como se utiliza en la presente memoria, "calor húmedo," significa la aplicación a una composición de calor para llevar a cabo la esterilización de la composición que está siendo tratada por la transferencia de calor al agua dando como resultado la vaporización parcial de agua para formar vapor cuando se calienta arriba de 100°C. El calor húmedo puede aplicar calor al compuesto o composición en el intervalo de aproximadamente 101 a aproximadamente 145°C, preferentemente de aproximadamente 110 a aproximadamente 138°C, y mucho más preferentemente de aproximadamente 121 a aproximadamente 138 °C. Preferentemente, el calentamiento es por tratamiento en autoclave.

25 Ser "estéril" significa que un producto o composición cumple con los criterios de esterilidad de acuerdo a la Farmacopea de EE.UU. 27/NF22, 2004, o su equivalente en otras jurisdicciones, y que proporciona una formulación farmacéutica y/o de glucocorticosteroides terapéuticamente aceptable.

30 El término "tiempo eficaz de esterilización" significa la cantidad mínima de tiempo que se requiere para llevar a cabo la esterilización en las condiciones indicadas. Preferentemente el tiempo eficaz de esterilización es de aproximadamente 2 minutos a aproximadamente 180 minutos.

35 En otra realización, la suspensión de glucocorticosteroide además comprende un tensioactivo aceptable para uso farmacéutico que es bien conocido en la técnica, tal como Polisorbatos, por ejemplo, Polisorbato 80. Cuando está presente, el tensioactivo está preferentemente en una concentración de aproximadamente 0,2 mg / ml a aproximadamente 60 mg / ml.

Otras realizaciones del presente aspecto de la invención además comprenden la etapa de diluir la suspensión hasta una concentración adecuada para uso farmacéutico con excipientes aceptables para uso farmacéutico, diluyentes, etc.

40 El término "aproximadamente" se usa aquí para significar aproximadamente, en la región de, más o menos, o alrededor de. Cuando se utiliza el término "aproximadamente" en conjunción con un intervalo numérico, el mismo modifica ese intervalo extendiendo los límites por arriba y por debajo de los valores numéricos expuestos. En general, el término "aproximadamente" se utiliza aquí para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor establecido por una varianza del 20%.

45 Como se utiliza en la presente memoria, recitación de un intervalo numérico para una variable pretende transmitir que la invención puede ponerse en práctica con la variable igual a cualquiera de los valores dentro de ese rango. Así, para una variable que es inherentemente discreta, la variable puede ser igual a cualquier valor entero del intervalo numérico, incluyendo los puntos extremos del intervalo. Del mismo modo, para una variable, que es inherentemente continua, la variable puede ser igual a cualquier valor real del intervalo numérico, incluyendo los puntos extremos del intervalo. Como ejemplo, una variable que se describe como que tiene valores entre 0 y 2, puede ser 0, 1 o 2 para variables que son inherentemente discretas, y puede ser 0,0, 0,1, 0,01, 0,001, o cualquier otro valor real para variables que son inherentemente continuas.

50 Los procedimientos y composiciones de la presente invención están destinados para su uso con cualquier mamífero que puede experimentar los beneficios de los procedimientos de la invención. El primero de dichos mamíferos son los seres humanos, aunque la invención no está destinada a ser tan limitada, y es aplicable a usos veterinarios. Así, de acuerdo con la invención, "mamíferos" o "mamífero en necesidad" incluyen seres humanos, así como mamíferos no humanos, en particular animales domésticos, incluyendo, sin limitación, gatos, perros y caballos.

Otro aspecto de la invención proporciona composiciones en suspensión de glucocorticosteroides lábiles estériles preparados de acuerdo a los procedimientos del primer aspecto de la invención que se describe más arriba. En algunas realizaciones, la composición es una composición farmacéutica para tratar o aliviar los síntomas de afecciones alérgicas y/o inflamatorias en un paciente mamífero. En estas realizaciones, las composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de glucocorticosteroide/s lábil/es, esterilizado/s en un vehículo aceptable para uso farmacéutico. En algunas realizaciones, el glucocorticosteroide es budesonida mientras que en aún otras realizaciones se utiliza beclometasona.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se utiliza para denotar los tratamientos en dosis eficaces para conseguir el resultado terapéutico buscado. Además, un experto apreciará que la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención puede reducirse o aumentarse mediante el ajuste fino y/o mediante la administración de más de un compuesto de la invención, o mediante la administración de un compuesto de la invención con otro compuesto. La Invención por lo tanto proporciona un procedimiento para adaptar la administración/tratamiento a las exigencias particulares específicas de un mamífero dado.

Otras realizaciones contemplan composiciones que presentan el glucocorticosteroide lábil en combinación con un segundo ingrediente activo. En algunas realizaciones, el segundo ingrediente activo se puede seleccionar de albuterol, bromuro de ipratropio y cromolin.

En aún otras realizaciones del presente aspecto, las composiciones de la invención se formulan para que sean adecuadas para la administración oral, por inhalación, rectal, oftálmica (incluyendo intravítrea o intracameral), nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, e intratraqueal). Preferentemente la composición está formulada para la inhalación, en cuyo caso el tamaño de partículas del glucocorticosteroide es preferentemente tal que el DV100 sea menor que 20 μm , Dv90 sea menor que las 10 μm y Dv50 sea menor que 5 μm , donde Dvn representa el volumen de diámetro en el percentil enésimo. El diámetro de volumen es un término conocido en la técnica e indica el diámetro que tendría una esfera cuando la misma tiene el volumen de la partícula. El tamaño de partículas se puede medir mediante técnicas estándar, tal como mediante difracción por láser como se describe en los ejemplos a continuación. Tales tamaños de partículas pueden conseguirse usando las condiciones de esterilización por calor tal como se describe en el presente documento.

Las formulaciones de las composiciones de la invención se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante técnicas farmacéuticas convencionales. Tales técnicas incluyen la etapa de asociar los compuestos de la invención y el/los vehículo/s aceptable/s para uso farmacéutico, tal como un diluyente o un excipiente. En general, las composiciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, conformando el producto.

Los glucocorticosteroides estériles lábiles preparados de acuerdo a la invención se formulan opcionalmente en un vehículo aceptable para uso farmacéutico con cualquiera de los vehículos aceptables para uso farmacéutico bien conocidos, incluyendo diluyentes y excipientes (véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^o Edición., Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, PA 1990 y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams & Wilkins, 1995)). El tipo de vehículo/portador aceptable para uso farmacéutico empleado en la generación de las composiciones del presente aspecto de la invención variará dependiendo del modo de administración de la composición al mamífero. Generalmente, los vehículos aceptables para uso farmacéutico son fisiológicamente inertes y no tóxicos. Las formulaciones de las composiciones de acuerdo a la invención pueden contener más de un tipo de ingrediente farmacológicamente activo útil para el tratamiento de los síntomas /afección que está siendo tratada.

En aún otro aspecto, la invención proporciona procedimientos para utilizar las composiciones de la invención para tratar o aliviar los síntomas de afecciones alérgicas y/o inflamatorias en un paciente mamífero. Tales procedimientos comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva del glucocorticosteroide lábil en un vehículo aceptable para uso farmacéutico. En diversas realizaciones del presente aspecto, la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva del glucocorticosteroide, ya sea solo o en combinación con un segundo agente activo, es por administración oral, por inhalación, rectal, oftálmica, vaginal, o parenteral. En algunas realizaciones, el glucocorticosteroide es budesonida, mientras que en otras realizaciones el glucocorticosteroide es beclometasona.

La invención proporciona adicionalmente un glucocorticosteroide estéril, preferentemente un glucocorticosteroide antiinflamatorio, para el uso en el tratamiento de afecciones alérgicas y/o inflamatorias. Las afecciones alérgicas y/o inflamatorias a tratar no tienen por qué limitarse a un sitio anatómico, por ejemplo, la nariz o los pulmones, y las composiciones de la invención se formulan para la administración adecuada para el lugar de tratamiento. Las afecciones alérgicas y/o inflamatorias incluyen, sin limitación, dermatitis de contacto, asma, rinitis, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La invención también proporciona el uso de las composiciones de glucocorticosteroides estériles, en la fabricación de un medicamento (preferentemente un medicamento estéril) para su uso en el tratamiento de afecciones alérgicas y/o inflamatorias.

Ejemplos

Ejemplo 1:

Esterilización por calentamiento de budesonida

5 Se prepararon muestras concentradas de budesonida mediante la dispersión del material sólido por homogeneización usando un mezclador de alto cizallamiento, se colocaron en un recipiente sellado y se sometieron a calentamiento para los tiempos y a las temperaturas indicadas en la Tabla 1. Las muestras se calentaron durante los tiempos y temperaturas indicados.

10 Las muestras concentradas y calentadas se analizaron posteriormente para determinar el contenido de budesonida y niveles de impurezas (conocidos y desconocidos) por análisis de HPLC con un detector UV/vis, cuyos resultados se presentan en las Tablas 2 – 5.

Las muestras de budesonida concentrado también fueron sometidas a análisis de tamaño de partículas por difracción láser, cuya distribución se presenta en la Tabla 6. Las figuras 1 y 2 muestran gráficamente, respectivamente, el contenido de budesonida e impurezas totales de los concentrados a los que se les aplicó calentamiento.

15 La esterilización se confirmó mediante el uso de bioindicadores de tira de esporas que fueron tratados concomitantemente con los concentrados de muestra.

20 Los resultados muestran que el tratamiento (121 °C durante 20 minutos) de las concentraciones más altas ensayadas (Concentrados B, C, y D) tendió a mostrar la menor cantidad de degradación inducida por calor (0,004, 0 y 0,003% de diferencia a partir de los controles no tratados, respectivamente, Tablas 3-5). La degradación inducida por el calor, si bien fue aceptable, fue mayor para el Concentrado A (37,5 mg/ml). Los resultados comparables se observaron también para el análisis de tamaño de partículas que se presenta en la Tabla 6.

Tabla 1

Formulaciones de concentrados de budesonida y producto de suspensión acuosa de budesonida final

		Concentración de Budesonida (mg/ml)	Régimen de calentamiento (°C / minutos)
Budesonida	Concentrado A	37,5	110/120 121/20 121/30
	Concentrado B	75	110/120 121/20 121/30
	Concentrado C	75	121/20
	Concentrado D	150	121/20
	Producto final	0,5	
Polisorbato 80 Farmacopea Europea	Concentrado A	0,75	
	Concentrado B	1,5	
	Concentrado C	30	
	Concentrado D	60	
	Producto final	0,2	
Cloruro de sodio Farmacopea Europea	Todos	8,5	
Citrato de sodio dihidratado Farmacopea Europea	Todos	0,5	

Ácido cítrico monohidratado Farmacopea Europea 0,31	Todos	0,31	
Edetato de sodio dihidratado Farmacopea Europea	Todos	0,1	

Tabla 2

Contenido de budesonida y sustancias afines. Resultados para concentrado de budesonida calentado

CONCENTRADO A	Control		110°C durante 120 minutos		121 °C durante 20 minutos		121 °C durante 30 minutos	
	Contenido de budesonida (%)	99,8	99,7	96,6	97,6	98,7	98,9	99,9
Contenido total de budesonida (%)	99,8		97,1		98,8		99,5	
	Impurezas (% con respecto al principio activo)							
Desonida	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
16 α -hidroxiprednisolona	0,027	0,030	0,024	0,021	0,048	0,043	0,031	0,035
21-deshidro-budesonida	0,054	0,046	0,119	0,083	0,065	0,074	0,077	0,072
Budesonida 1,2 dihidro	0,017	0,018	0,021	0,020	0,019	0,020	0,020	0,021
Homólogo de 22-metilo	ND	ND	0,016	0,016	0,026	0,022	ND	ND
D-homobudesonida	0,022	0,022	0,020	0,019	0,021	0,020	0,021	0,021
14,15-deshidrobudesonida	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
S-11-ceto budesonida	0,017	0,022	0,030	0,032	0,025	0,023	0,025	0,025
R-11-ceto budesonida	0,022	0,023	0,032	0,036	0,031	0,030	0,030	0,031
S- 21- Acetato budesonida	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
R - 21 - Acetato budesonida	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Niveles conocidos totales	0,054	0,000	0,119	0,083	0,065	0,074	0,077	0,072
Niveles conocidos totales promedio	0,027		0,101		0,070		0,075	
Nivel máximo desconocido	0,031	0,032	0,062	0,065	0,016	0,057	0,034	0,064
Niveles desconocidos totales	0,000	0,000	0,062	0,065	0,000	0,057	0,000	0,064
Niveles desconocidos promedio totales	0,000		0,064		0,029		0,032	
Impurezas totales	0,054	0,000	0,181	0,148	0,065	0,131	0,077	0,136
Impurezas totales promedio	0,027		0,164		0,098		0,107	

5 Nota: solamente se han utilizado las impurezas en niveles mayores que 0,05 % con respecto al principio activo para calcular los totales ya que los niveles debajo de 0,05 % con respecto al ingrediente activo no pueden cuantificarse en forma precisa.

ND - no detectable (es decir debajo del límite de detección)

Tabla 3

Contenido de budesonida y sustancias afines Resultados para Concentrado de Budesonida B

CONCENTRADO B	Control		110 °C durante 120 minutos		121 °C durante 20 minutos		121 °C durante 30 minutos	
Contenido de budesonida (%)	99,8	99,1	98,6	98,6	99,0	98,3	99,9	99,7
Contenido total de budesonida (%)	99,5		98,6		98,7		99,8	
	Impurezas (% con respecto al ingrediente activo)							
Desonida	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
16 α -hidroxiprednisolona	0,039	0,039	0,055	0,048	0,058	0,056	0,040	0,045
21-deshidro-budesonida	0,026	0,026	0,042	0,060	0,025	0,029	0,070	0,065
Budesonida 1,2 dihidro	0,017	0,019	0,021	0,021	0,019	0,019	0,019	0,018
Homólogo de 22-metilo	0,023	0,024	0,042	0,034	0,043	0,037	0,019	0,026
D-homobudesonida	0,021	0,021	0,020	0,020	0,020	0,020	0,020	0,020
14,15-deshidrobudesonida	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
S-11-ceto budesonida	0,023	0,025	0,034	0,030	0,019	0,018	0,018	0,020
R-11-ceto budesonida	0,029	0,029	0,033	0,035	0,043	0,024	0,024	0,024
S- 21- Acetato budesonida	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
R - 21- Acetato budesonida	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Niveles conocidos totales	0,000	0,000	0,055	0,060	0,058	0,056	0,070	0,065
Niveles conocidos totales promedio	0,000		0,058		0,057		0,068	
Nivel máximo desconocido	0,031	0,051	0,067	0,044	0,029	0,029	0,029	0,047
Niveles desconocidos totales	0,000	0,051	0,067	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Niveles desconocidos promedio totales	0,026		0,034		0,000		0,000	
Impurezas totales	0,000	0,051	0,122	0,060	0,058	0,056	0,070	0,065
Impurezas totales promedio	0,026		0,091		0,057		0,068	

5 Nota: solamente se han utilizado las impurezas en niveles mayores que 0,05 % con respecto al ingrediente activo para calcular los totales ya que los niveles debajo de 0,05 % con respecto al ingrediente activo no pueden cuantificarse en forma precisa.

ND - no detectable (es decir debajo del límite de detección)

Tabla 4

Contenido de budesonida y sustancias afines Resultados para el concentrado de budesonida calentado C

CONCENTRADO C	Control		121 °C durante 20 minutos	
Contenido de budesonida (%)	100,2	99,8	102,3	102,0
Contenido total de budesonida (%)	100,0		102,2	
	Impurezas (% con respecto al ingrediente activo)			

CONCENTRADO C	Control		121 °C durante 20 minutos	
Desonida	ND	ND	ND	ND
16 α -hidroxiprednisolona	0,044	0,053	0,054	0,046
21-deshidro-budesonida	0,025	0,022	0,027	0,051
Budesonida 1,2 dihidro	0,020	0,020	0,022	0,023
homólogo de 22-metilo	0,027	0,039	0,040	0,035
D-homobudesonida	0,021	0,021	0,020	0,020
14,15-deshidrobudesonida	ND	ND	ND	ND
S-11-ceto budesonida	0,023	0,025	0,027	0,031
R-11-ceto budesonida	0,027	0,028	0,030	0,036
S- 21 - Acetato budesonida	ND	ND	ND	ND
R - 21 - Acetato budesonida	ND	ND	ND	ND
Niveles conocidos totales	0,000	0,053	0,054	0,051
Niveles conocidos totales promedio	0,027		0,053	
Nivel máximo desconocido	0,055	0,056	0,040	0,056
Niveles desconocidos totales	0,055	0,056	0,000	0,056
Niveles desconocidos promedio totales	0,056		0,028	
Impurezas totales	0,055	0,109	0,054	0,107
Impurezas totales promedio	0,082		0,081	

Nota: solamente se han utilizado las impurezas en niveles mayores que 0,05 % con respecto al ingrediente activo para calcular los totales ya que los niveles debajo de 0,05 % con respecto al ingrediente activo no pueden cuantificarse en forma precisa.

5 ND - no detectable (es decir debajo del límite de detección)

Tabla 5

Contenido de budesonida y sustancias afines Resultados para Concentrado de Budesonida D calentado

CONCENTRADO D	Control		121 °C durante 20 minutos	
Contenido de budesonida (%)	98,6	98,7	98,9	99,4
Contenido total de budesonida (%)	98,7		99,2	
	Impurezas (% con respecto al ingrediente activo)			
Desonida	ND	ND	ND	ND
16 α -hidroxiprednisolona	0,047	0,048	0,059	0,055
21-deshidro-budesonida	0,025	0,031	0,028	0,034
Budesonida 1,2 dihidro	0,022	0,024	0,025	0,029
homólogo de 22-metilo	0,031	0,031	0,047	0,040
D-homobudesonida	0,021	0,021	0,020	0,020

CONCENTRADO D	Control		121 °C durante 20 minutos	
14,15-deshidrobudesonida	ND	ND	ND	ND
S-11-ceto budesonida	0,021	0,023	0,023	0,023
R-11-ceto budesonida	0,026	0,030	0,030	0,032
S- 21- Acetato budesonida	ND	ND	ND	ND
R-21- Acetato budesonida	ND	ND	ND	ND
Niveles conocidos totales	0,000	0,000	0,059	0,055
Niveles conocidos totales promedio	0,000		0,057	
Nivel máximo desconocido	0,052	0,051	0,042	0,045
Niveles desconocidos totales	0,052	0,051	0,000	0,000
Niveles desconocidos promedio totales	0,052		0,000	
Impurezas totales	0,052	0,051	0,059	0,055
Impurezas totales promedio	0,052		0,057	

Nota: solamente se han utilizado las impurezas en niveles mayores que 0,05 % con respecto al ingrediente activo para calcular los totales ya que los niveles debajo de 0,05 % con respecto al ingrediente activo no pueden cuantificarse en forma precisa.

5 ND - no detectable (es decir debajo del límite de detección)

Tabla 6

Distribución del tamaño de partículas. Resultados para concentrados de budesonida calentados

Concentrado	Régimen de calentamiento	Valores promedio en µm				
		Dv10*	Dv50*	Dv90*	SPAN**	D[4,3] [†]
A	Control	0,46	1,48	3,04	1,75	1,64
	110°C durante 120 minutos (1)	0,50	1,72	3,52	1,76	1,89
	110 °C durante 120 minutos (2)	0,48	1,73	3,62	1,81	1,91
	121 °C durante 20 minutos (1)	0,49	1,73	3,57	1,78	1,90
	121 °C durante 20 minutos (2)	0,49	1,73	3,60	1,80	1,91
	121 °C durante 30 minutos (1)	0,50	1,72	3,54	1,76	1,90
	121 °C durante 30 minutos (2)	0,49	1,74	3,61	1,79	1,92
B	Control	0,47	1,46	2,93	1,68	1,60
	110°C durante 120 minutos (1)	0,48	1,70	3,51	1,79	1,87
	110 °C durante 120 minutos (2)	0,50	1,70	3,50	1,77	1,87
	121 °C durante 20 minutos (1)	0,51	1,71	3,54	1,77	1,89
	121 °C durante 20 minutos (2)	0,49	1,73	3,60	1,80	1,91
	121 °C durante 30 minutos (1)	0,50	1,75	3,59	1,77	1,92

Concentrado	Régimen de calentamiento	Valores promedio en μm				
		Dv10*	Dv50*	Dv90*	SPAN**	D[4,3] [†]
	121 °C durante 30 minutos (2)	0,48	1,76	3,71	1,84	1,94
C	Control	0,48	1,48	2,98	1,69	1,62
	121 °C durante 20 minutos (1)	0,51	1,78	3,73	1,81	1,97
	121 °C durante 20 minutos (2)	0,51	1,79	3,74	1,81	1,97
D	Control	0,48	1,51	3,06	1,71	1,66
	121 °C durante 20 minutos (1)	0,51	1,78	3,69	1,79	1,96
	121 °C durante 20 minutos (2)	0,51	1,76	3,66	1,79	1,94

* Dv = Diámetro de volumen en el percentil 10°, 50° ó 90° de la distribución

** Span = (Dv90 – Dv10)/ Dv90

[†] Diámetro medio de momento de volumen

5 Ejemplo 2

Esterilización con calentamiento de Budesonida - estudio 2

La aparente reducción dependiente de la concentración de la producción de producto de degradación observada en el Ejemplo 1 dio lugar a un estudio posterior para determinar los límites de concentración de budesonida más bajos que podrían ser esterilizados manteniendo al mismo tiempo degradación y tamaños de partículas aceptables. Las muestras se prepararon de acuerdo a los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, con la excepción de que las exposiciones de tiempo y calentamiento se limitan a 121 °C durante 30 minutos.

La Tabla 7 describe un concentrado de budesonida a partir del que se hicieron las diluciones posteriores. Las muestras calentadas y diluidas fueron analizadas para determinar los niveles de contenido de budesonida y niveles de impurezas (conocidos y desconocidos), cuyos resultados se presentan en las Tablas 8, con una distribución de tamaño de partículas informada en la Tabla 9. Las figuras 3 y 4 muestran gráficamente, respectivamente, el contenido de budesonida e impurezas totales de las muestras diluidas a las que se les aplicó calentamiento. La esterilización se confirmó mediante el uso de bioindicadores que fueron calentados concomitantemente con los concentrados de muestra.

Los datos de este estudio tienden a confirmar las observaciones anteriores que indican que cuanto menor es la concentración de corticosteroide a ser esterilizado por calor, mayores son los productos de degradación asociados. En base a ambos productos de degradación totales producidos y los tamaños de partículas resultantes parecería que la concentración más baja para la producción de un producto esterilizado por calor aceptable es aproximadamente 15 mg/ml (véanse las Figs. 3 y 4).

Tabla 7

25 Formulación de Concentrado de budesonida y diluyente

		Concentración (mg/ml)
Budesonida	Concentrado	37,5
	diluyente	0
Polisorbato 80 Farmacopea Europea	Concentrado	30
	diluyente	0
Cloruro de sodio Farmacopea Europea	Todo	8,5
Citrato de sodio dihidratado Farmacopea Europea	Todo	0,5
Ácido cítrico monohidratado Farmacopea Europea	Todo	0,31

		Concentración (mg/ml)
Edetato de disodio dihidratado Farmacopea Europea	Todo	0,1

Tabla 8

Sustancias afines Resultados para Concentrados de budesonida en Budesonida

Impureza (% con respecto al ingrediente activo)	Muestra de concentrado							
	0,5 mg/ml del ingrediente activo		1 mg/ml del ingrediente activo		2 mg/ml del ingrediente activo		3 mg/ml del ingrediente activo	
	Control	Calentado	Control	Calentado	Control	Calentado	Control	Calentado
16 α Hidropredisolona	ND	0,11	ND	0,03	ND	ND	ND	ND
Desonida	ND	0,06	ND	0,03	ND	ND	ND	ND
21 - Deshidro -budesonida	ND	ND	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Budesonida -1,2 - dihidro	ND	0,95	ND	0,28	ND	0,20	ND	0,05
22-Metilo- Homólogo de Budesonida	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
D - homobudesonida	ND	0,02	ND	ND	ND	ND	ND	ND
14, 15 - deshidrobudesonida	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
S-11-ceto budesonida	0,02	0,33	0,02	0,35	0,02	0,16	0,02	0,15
R-11-ceto budesonida	0,02	0,15	0,02	0,13	0,02	0,08	0,02	0,07
S-21-acetato budesonida	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
R-21-acetato budesonida	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Elemento conocido total	0,00	1,60	0,00	0,76	0,00	0,44	0,00	0,27
Nivel máximo desconocido	0,00	0,48	0,00	0,14	0,00	0,07	0,00	0,07
Elemento desconocido total	0,00	1,38	0,00	0,42	0,00	0,13	0,00	0,07
Impurezas totales	0,00	2,98	0,00	1,18	0,00	0,57	0,00	0,34

5 Tabla 8 (continuación)Sustancias afines. Resultados para concentrados de budesonida en budesonida

Impureza (% con respecto al ingrediente activo)	Muestra de concentrado							
	4 mg/ml del ingrediente activo		5 mg/ml del ingrediente activo		10 mg/ml del ingrediente activo		15 mg/ml del ingrediente activo	
	Control	Calentado	Control	Calentado	Control	Calentado	Control	Calentado
16 α Hidropredisolona	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Desonida	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

	Muestra de concentrado							
	4 mg/ml del ingrediente activo		5 mg/ml del ingrediente activo		10 mg/ml del ingrediente activo		15 mg/ml del ingrediente activo	
21-Deshidro-budesonida	NT	NT	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Budesonida-1,2-dihidro	ND	0,13	ND	ND	ND	ND	ND	ND
22-Metilo- Homólogo de Budesonida	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
D-homobudesonida	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
14, 15-deshidrobudesonida	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
S-11-ceto budesonida	0,02	0,10	0,02	0,09	0,02	0,04	0,02	0,04
R-11-ceto budesonida	0,02	0,05	0,02	0,05	0,02	0,03	0,02	0,03
S-21-acetato budesonida	ND	0,04	ND	ND	ND	ND	ND	ND
R-21-acetato budesonida	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Elemento conocido total	0,00	0,28	0,00	0,14	0,00	0,00	0,00	0,00
Nivel máximo desconocido	0,00	0,06	0,00	0,06	0,00	0,09	0,06	0,08
Elemento desconocido total	0,00	0,06	0,00	0,06	0,00	0,09	0,06	0,08
Impurezas totales	0,00	0,34	0,00	0,20	0,00	0,09	0,06	0,08

Tabla 8 (continuación)

Sustancias afines. Resultados para concentrados de budesonida en budesonida

Impureza (% con respecto al ingrediente activo)	Muestra de concentrado							
	20 mg/ml del ingrediente activo		25 mg/ml del ingrediente activo		30 mg/ml del ingrediente activo		35 mg/ml del ingrediente activo	
	Control	Calentado	Control	Calentado	Control	Calentado	Control	Calentado
16 α Hidropredisolona	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Desonida	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
21-Deshidro-budesonida	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Budesonida -1,2-dihidro	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
22-Metilo- Homólogo de Budesonida	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
D-homobudesonida	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
14, 15-deshidrobudesonida	ND	ND	ND	ND	0,01	ND	ND	0,01
S-11-ceto budesonida	0,02	0,04	0,02	0,03	0,02	0,03	0,02	0,02

Impureza (% con respecto al ingrediente activo)	Muestra de concentrado							
	20 mg/ml del ingrediente activo		25 mg/ml del ingrediente activo		30 mg/ml del ingrediente activo		35 mg/ml del ingrediente activo	
	Control	Calentado	Control	Calentado	Control	Calentado	Control	Calentado
R-11-ceto budesonida	0,02	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
S-21-acetato budesonida	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
R-21-acetato budesonida	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Elemento conocido total	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Nivel máximo desconocido	0,07	0,10	0,08	0,09	0,00	0,10	0,09	0,10
Elemento desconocido total	0,07	0,10	0,08	0,09	0,00	0,10	0,09	0,10
Impurezas totales	0,07	0,10	0,08	0,09	0,00	0,10	0,09	0,10

ND - no detectable (es decir debajo del límite de detección)

NT - no ensayado

Tabla 9

Distribución de tamaño de partículas. Resultados para concentrados de budesonida en Budesonida

Concentrado (mg/ml del ingrediente activo)	Régimen de calentamiento	Valores en μm				
		Dv10	Dv50	Dv90	SPAN	D[4,3]
0,5	Control	0,56	2,10	4,75	2,00	2,43
	Calentado	a	a	a	a	a
	Calentado	NT	NT	NT	NT	NT
5 ^b	Control	0,73	2,26	4,76	1,78	2,53
	Calentado	0,60	3,09	6,92	2,05	3,97
10 ^b	Control	0,72	2,23	4,71	1,79	2,51
	Calentado	0,66	2,97	6,37	1,92	3,51
15	Control	0,70	2,21	4,67	1,80	2,49
	Calentado	0,66	2,94	6,08	1,85	3,21
25	Control	0,71	2,22	4,69	1,79	2,50
	Calentado	0,68	2,88	5,94	1,83	3,15
35	Control	0,68	2,93	6,01	1,82	3,19
	Calentado	0,67	2,89	5,96	1,83	3,16

5 ^a - El distribución de tamaño de partículas de las muestras fue imposible de obtener por dispersión de luz de láser debido a las insuficientes partículas en suspensión tras el calentamiento.

^b - Se detectó un pequeño porcentaje de partículas de más de 40 μm .

NT - no ensayado

Ejemplo 3

Esterilización por calor de dipropionato de beclometasona

Se utilizaron los procedimientos del Ejemplo 1 para preparar concentrados y diluciones de beclometasona tal como se indica en la Tabla 10. La determinación de los niveles de impurezas y tamaño de partículas se determinó también como se describe anteriormente. Los resultados indican (datos no mostrados) que no hubo ningún cambio significativo en el contenido de beclometasona o el aumento de impurezas con el calentamiento en el autoclave. Además, la esterilización en autoclave no dio como resultado ningún cambio significativo en la distribución del tamaño de partículas.

5

Tabla 10

Formulaciones del concentrado de BDP y suspensión del producto BDP

10 Régimen de calentamiento 121/30

		Concentración (mg/ml)
BDP	Concentrado	75
	Suspensión del producto	0,5
Polisorbato 80 Farmacopea Europea	Concentrado	30
	Suspensión del producto	0,2
Cloruro de sodio Farmacopea Europea	Todo	8,5
Citrato de sodio dihidratado Farmacopea Europea	Todo	0,5
Ácido cítrico monohidratado Farmacopea Europea	Todo	0,31
Edetato de disodio dihidratado Farmacopea Europea	Todo	0,1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la esterilización de un glucocorticoesteroide lábil, que comprende la etapa de aplicar calor húmedo a una suspensión de un glucocorticoesteroide lábil para un tiempo efectivo de esterilización y en el que el glucocorticoesteroide está en una concentración de aproximadamente 15 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml.
2. Un procedimiento para la esterilización de un glucocorticoesteroide, que comprende la etapa de calentar una suspensión acuosa de un glucocorticoesteroide, en el que el glucocorticoesteroide tiene una solubilidad suficientemente baja en agua y se utiliza en una cantidad suficiente tal que al menos 50% del glucocorticoesteroide está en forma de suspensión durante el calentamiento.
3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que al menos 60% del glucocorticoesteroide está en forma de suspensión durante el calentamiento.
4. El procedimiento de cualquier reivindicación precedente, en el que el calentamiento es a una temperatura de aproximadamente 101°C a aproximadamente 145°C.
5. El procedimiento de cualquier reivindicación precedente, en el que el calentamiento se lleva a cabo por tratamiento en autoclave.
6. El procedimiento de cualquier reivindicación precedente, en el que el calentamiento se lleva a cabo durante aproximadamente 2 a aproximadamente 180 minutos.
7. El procedimiento de cualquier reivindicación precedente, en el que la suspensión además comprende un tensioactivo.
8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que el tensioactivo está presente en una concentración de aproximadamente 0,75 mg/ml a aproximadamente 60 mg/ml.
9. El procedimiento de cualquier reivindicación precedente, en el que el glucocorticoesteroide es budesonida o dipropionato de beclometasona.
10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que el glucocorticoesteroide es budesonida, y el calentamiento se lleva a cabo a 121 °C durante aproximadamente 20-30 minutos o a 110°C durante aproximadamente 120 minutos.
11. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que el glucocorticoesteroide es dipropionato de beclometasona, y el calentamiento se lleva a cabo a 121°C durante aproximadamente 20-30 minutos o a 110°C durante aproximadamente 120 minutos.
12. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11, en el que el glucocorticoesteroide está en una concentración de aproximadamente 15 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml.
13. Un procedimiento para la esterilización de budesonida, que comprende la etapa de calentar una suspensión acuosa de budesonida en una concentración de aproximadamente 15 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml a una temperatura de aproximadamente 101°C a aproximadamente 145°C durante aproximadamente 2 a aproximadamente 180 minutos.
14. El procedimiento de cualquier reivindicación precedente, que además comprende la etapa de diluir la suspensión hasta una concentración apropiada para uso farmacéutico.
15. Una suspensión acuosa estéril que comprende un glucocorticoesteroide obtenido mediante el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el tamaño de partículas del glucocorticoesteroide es tal que Dv100 es menor que 20 µm, Dv90 es menor que 10 µm y Dv50 es menor que 5 µm.
16. Una suspensión acuosa estéril de budesonida obtenida mediante el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que la suspensión comprende menos que 0,2% en peso de 1,2-dihidro budesonida en base a la cantidad de budesonida.

Figura 1

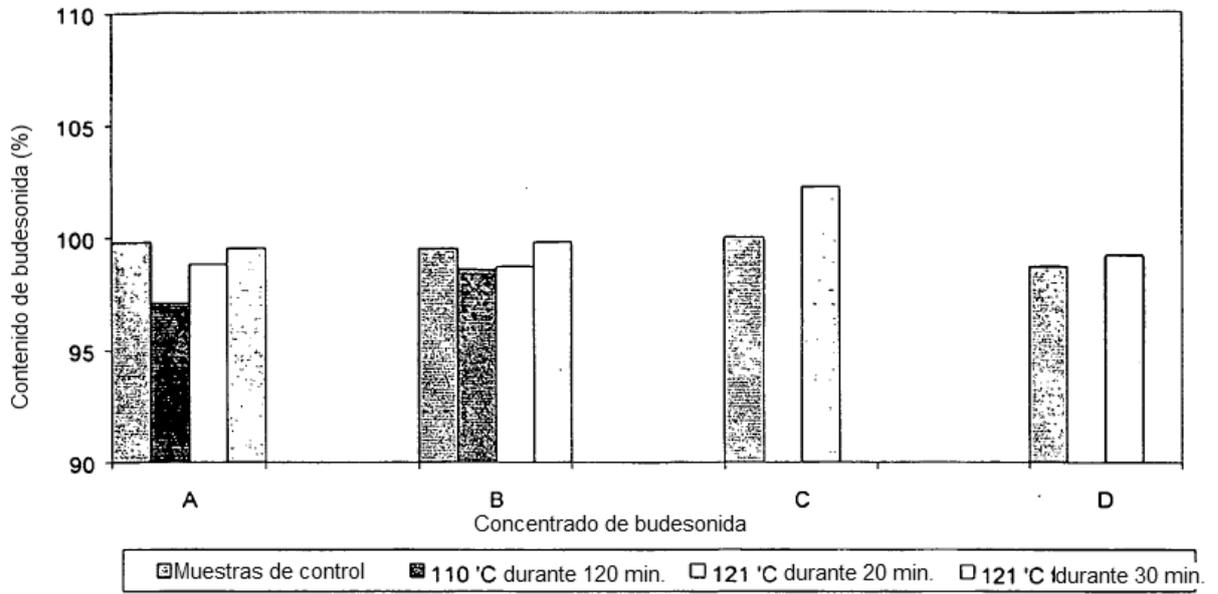


Figura 2

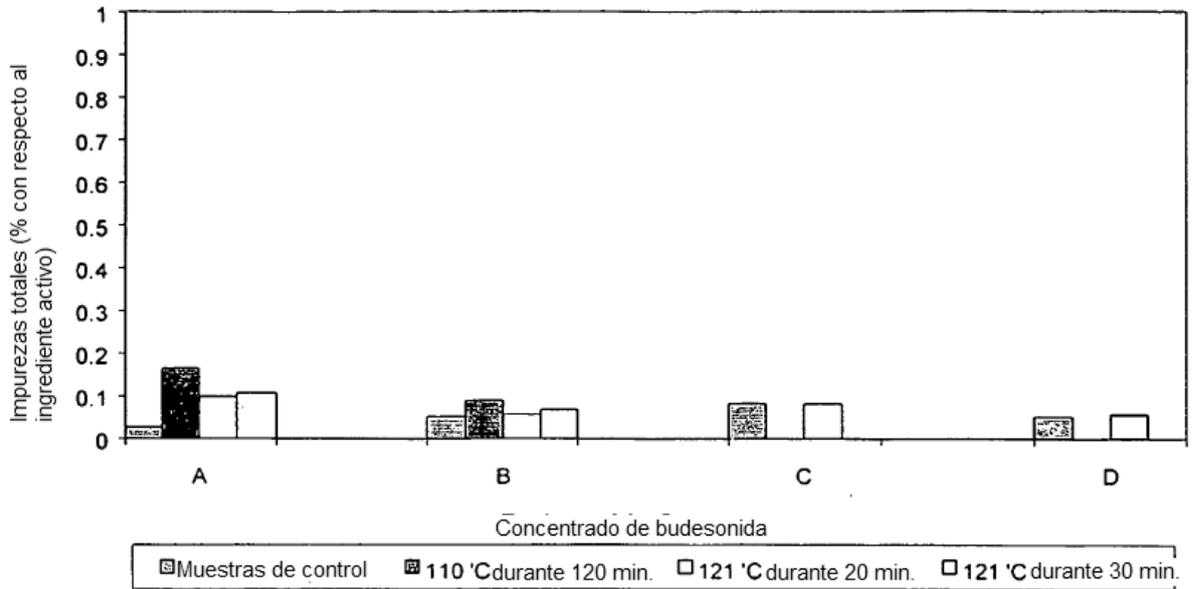


Figura 3

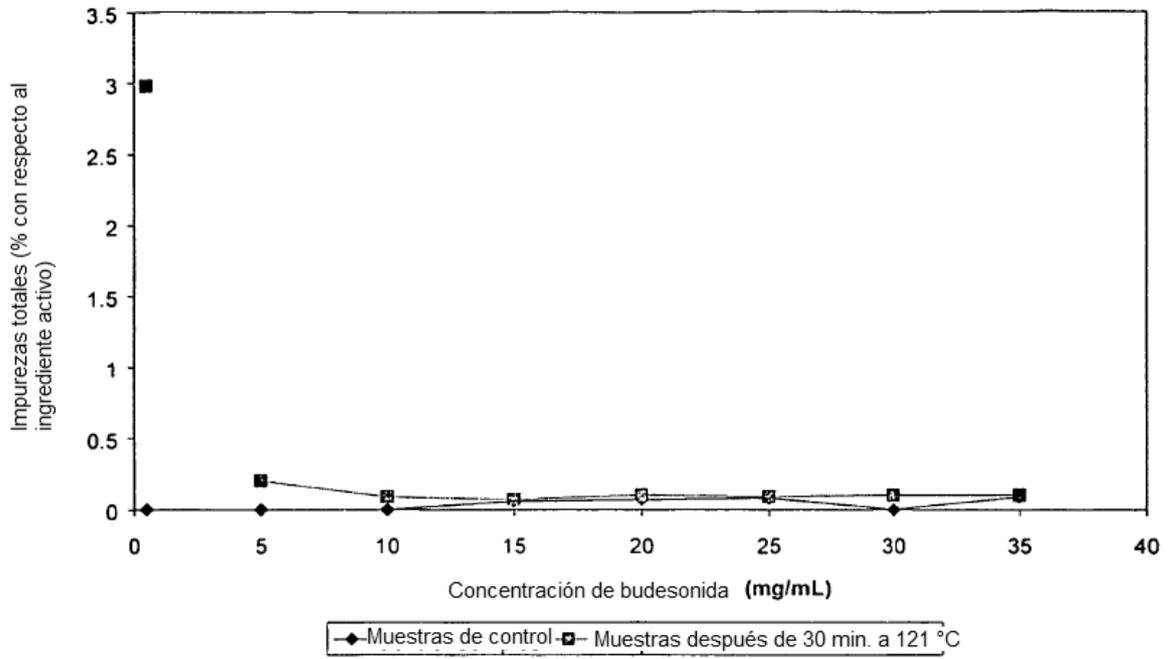


Figura 4

