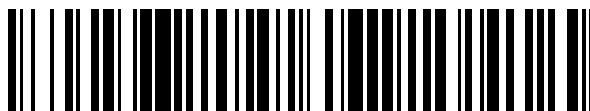


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 648**

51 Int. Cl.:

A61K 31/205 (2006.01)

C09K 3/30 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2003 E 10176026 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2292584**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende sal L-hemitartrato de levalbuterol como formulación en aerosol**

30 Prioridad:

10.12.2002 US 432195 P

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

25.07.2017

73 Titular/es:

SUNOVION PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)

**84 Waterford Drive
Marlborough, MA 01752, US**

72 Inventor/es:

**MCGLYNN, PAUL;
BAKALE, ROGER y
STURGE, CRAIG**

74 Agente/Representante:

ELZABURU SLP, .

ES 2 626 648 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

Composición farmacéutica que comprende sal L-hemitartrato de levalbuterol como formulación en aerosol

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende L-hemitartrato de levalbuterol y un vehículo farmacéuticamente aceptable, donde la composición es una formulación en aerosol, adaptada para su administración usando un inhalador de dosis medidas, comprendiendo la formulación en aerosol L-hemitartrato de levalbuterol en forma cristalina y un agente propulsor.

El levalbuterol (también conocido como (R)-albuterol) es un agonista beta, útil como relajante del tejido muscular liso, por ejemplo en el tratamiento de broncoespasmos en pacientes que padecen asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se puede conseguir comercialmente como una sal, hidrocloreto de levalbuterol, en una formulación de una solución adaptada para su administración por inhalación usando un nebulizador, y que se vende en los Estados Unidos bajo el nombre de marca XOPENEX™. En la Patente de EE.UU. número 5.545.745, se describe un procedimiento para la preparación de hidrocloreto de levalbuterol. Se ha descubierto que los cristales de hidrocloreto de levalbuterol, obtenidos por este procedimiento, son de forma similar a láminas y poseen propiedades generalmente no deseables en un producto destinado a su administración usando un inhalador de dosis medidas.

El documento US 3.644.353 describe albuterol y sus sales fisiológicamente aceptables. El documento WO 96/32099 describe un inhalador de dosis medidas, que comprende albuterol. El documento CN1382685 describe un procedimiento para preparar (R)-albuterol a partir de albuterol racémico.

Sería deseable administrar levalbuterol usando un inhalador de dosis medidas (IDM).

Las partículas de los ingredientes activos para su distribución a los pulmones de pacientes que usan un IDM deben cumplir algunos criterios exigentes. El paciente debe ser capaz de recibir dosis reproducibles de una cantidad de partículas, segura y eficaz, en lo más profundo de los pulmones. Por eso, las partículas del ingrediente activo deben ser de un tamaño microscópico estable, dentro de un intervalo de distribución aceptable. En particular, deben ser resistentes a la aglomeración en grandes grupos de partículas, y no deben cambiar de tamaño o de morfología durante el almacenamiento bajo condiciones variables de temperatura y de humedad relativa, o en presencia de componentes de la formulación, tales como vehículos o agentes propulsores. Preferiblemente, tendrán una forma aerodinámicamente favorable, tal como una fibra (Crowder T. M., y colaboradores, Pharmaceutical Research, Volumen 19, N° 3, marzo de 2002).

Se ha descubierto ahora una nueva sal de levalbuterol, que se puede obtener en forma cristalina, que tiene propiedades particularmente deseables en un producto en forma de partículas que se va a formular para su administración por inhalación.

Por lo tanto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende L-tartrato de levalbuterol como se define en las reivindicaciones.

El L-tartrato de levalbuterol en la composición es un hemitartrato; es decir contiene medio mol de ácido L-tartárico por mol de levalbuterol.

Se ha descubierto que el L-tartrato de levalbuterol se puede obtener en forma de cristales aciculares que poseen propiedades particularmente ventajosas. Por eso, se ha descubierto que los cristales van a ser particularmente resistentes a la aglomeración cuando están micronizados y, a diferencia de los cristales de la sal de hidrocloreto, van a poseer excelente estabilidad, tanto como fármaco a granel como en presencia de los componentes de la formulación del aerosol, tal como etanol. Por lo tanto, proporcionan un medio para la distribución eficaz, en dosis reproducibles, de levalbuterol en forma de aerosol a partir de un inhalador de dosis medidas o de polvo seco, en los pulmones de pacientes que requieren el tratamiento.

Los cristales se han preparado a partir de (R)-bencilalbuterol mediante un procedimiento descrito aquí más adelante en el Ejemplo 1. Se ha descubierto que la selección de (R)-bencilalbuterol como el material de partida para el procedimiento, y las condiciones concretas del procedimiento, seleccionaban a todos los efectos la calidad y las propiedades de los cristales formados. Sin embargo, los expertos en la técnica apreciarán que se pueden idear procedimientos alternativos para producir cristales que tengan propiedades esencialmente equivalentes a las del producto del Ejemplo 1.

En la composición farmacéutica de la presente invención el L-tartrato de levalbuterol está presente en forma cristalina.

Se ha descubierto que los cristales obtenidos por el procedimiento del Ejemplo 1 son agujas de dimensiones aproximadas de 10-50 micrómetros de longitud y 0,2 a 4 micrómetros de anchura (mediante examen microscópico), y contienen muy bajos niveles de sustancias residuales. Se halló que el contenido de etanol (procedente del disolvente de cristalización) era de aproximadamente el 0,5% en peso después de secar.

Las partículas de ingredientes activos para su administración por inhalación tienen, deseablemente, un diámetro aerodinámico de 1 a 10 micrómetros, preferiblemente de 1 a 5 micrómetros. Si es necesario, el tamaño de las partículas obtenidas por cristalización se puede reducir convenientemente por micronización.

5 Por lo tanto, en la composición de la presente invención el L-tartrato de levalbuterol puede estar presente en forma micronizada.

Se ha descubierto que los cristales que tienen un contenido reducido de etanol (0,3%) no dan fácilmente una distribución estable del tamaño de partícula después de la micronización.

Por lo tanto, los cristales de L-tartrato de levalbuterol contienen preferiblemente al menos 0,3%, por ejemplo al menos 0,4% de etanol, como por ejemplo de 0,4 a 0,7% de etanol, preferiblemente de 0,4 a 0,5%.

10 Los fármacos se administran generalmente a pacientes en composiciones farmacéuticas.

Por lo tanto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende L-tartrato de levalbuterol como se describe en la presente memoria, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 La composición farmacéutica según la invención se puede adaptar para administración a pacientes por cualquier ruta conveniente, tal como oral, mucosal (p. ej. nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral o transdérmica. Puede estar en forma de, por ejemplo, una solución, una suspensión, polvo, comprimido, formulación en aerosol, pastilla, supositorio, emulsión, cápsula de gelatina dura o blanda o jarabe. El tartrato de levalbuterol se puede disolver en el vehículo, diluir en el vehículo o estar soportado por el vehículo. Por tanto, el vehículo puede ser un soporte para el tartrato de levalbuterol, tal como una cápsula, saquito, papel u otro contenedor farmacéutico.

20 Según la invención, la composición farmacéutica que comprende L-hemitartrato de levalbuterol y un vehículo farmacéuticamente aceptable es una formulación en aerosol adaptada para su administración usando un inhalador de dosis medidas, comprendiendo la formulación en aerosol L-hemitartrato de levalbuterol en forma cristalina y un agente propulsor.

25 El agente propulsor puede ser cualquier agente propulsor adecuado usado en las formulaciones de aerosoles, por ejemplo un hidrofluoroalcano (HFA), tal como el 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA134) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA227). Se prefiere el HFA134. El agente propulsor puede comprender al menos 90% en peso de la formulación del aerosol.

30 La formulación del aerosol puede comprender, además, un agente tensioactivo. El agente tensioactivo sirve para estabilizar el L-tartrato de levalbuterol en una suspensión, y puede servir también como un lubricante de la válvula en el inhalador de dosis medidas. Puede ser cualquier agente tensioactivo adecuado usado en las formulaciones de aerosoles. En la Patente de EE.UU. número 5.225.183, se describen ejemplos de agentes tensioactivos usados en formulaciones de aerosoles. Un agente tensioactivo preferido es el ácido oléico. El agente tensioactivo, cuando está presente, puede estar presente generalmente en una cantidad de 1:100 a 1:10 de agente tensioactivo: L-tartrato de levalbuterol, preferiblemente aproximadamente 1:20.

35 La formulación del aerosol puede comprender además un co-disolvente. Una función del co-disolvente en la formulación del aerosol es facilitar la solución del agente tensioactivo, que puede tener una pobre solubilidad en el agente propulsor. Puede ser cualquier vehículo adecuado usado en las formulaciones de aerosoles. Un co-disolvente preferido es el etanol, especialmente el etanol deshidratado. El contenido de etanol puede ser convenientemente de hasta el 10% en peso de la formulación del aerosol, como por ejemplo del 2 al 6%.

40 Los inhaladores de dosis medidas comprenden un bote que contiene una formulación de un aerosol, una válvula dosificadora, y un vástago de la válvula. Al utilizarlo, el paciente pulsa el vástago de la válvula e inhala, dando lugar a que sea administrada una dosis de la formulación y sea recogida por los pulmones del paciente.

También se describe un inhalador de dosis medidas que comprende un bote que contiene una formulación de un aerosol como se describe en la presente memoria descriptiva, una válvula dosificadora y un vástago de una válvula.

45 La superficie interior del bote puede estar revestida, por ejemplo con un polímero protector. El inhalador puede tener una abertura con un diámetro en el intervalo de 0,25 a 0,58 mm, más preferiblemente de 0,25 a 0,48 mm, como por ejemplo de 0,30 a 0,36 mm.

50 También se describe un inhalador de dosis medidas que contiene, sustancialmente, una formulación de un aerosol como la descrita en el Ejemplo 3 de la presente memoria descriptiva. Se ha evaluado en ensayos cíclicos la seguridad y la eficacia del tartrato de levalbuterol administrado usando semejante inhalador de dosis medidas, en comparación con el Proventil HFA™. Proventil HFA™ es el nombre comercial de un producto vendido por Schering Corporation en Estados Unidos. Es un inhalador de dosis medidas que contiene sulfato de albuterol racémico (es decir, que contiene una mezcla 1:1 de (R)-albuterol y (S)-albuterol). Los resultados de los ensayos clínicos mostraban que la administración de 90 µg de tartrato de levalbuterol proporcionaba la misma eficacia que 180 µg de sulfato de albuterol racémico. Sin embargo, sorprendentemente, se descubrió que el tartrato de levalbuterol daba un

5-20% de exposición sistémica inferior (niveles en sangre) de (R)-albuterol en adultos, comparado con el sulfato de albuterol, y una exposición un 30-40% inferior en niños (edades de 4-11). La exposición sistémica al (R)-albuterol no es deseable debido a que el compuesto origina efectos secundarios asociados con su actividad como agonista beta, y estos efectos secundarios aumentan al aumentar la exposición sistémica. Los efectos secundarios incluyen cambios en los niveles de potasio en suero, niveles elevados de glucosa y efectos cardiovasculares, tales como pulso cardiaco incrementado. Por consiguiente, se cree que el tartrato de levalbuterol proporciona un vehículo particularmente ventajoso para suministrar (R)-albuterol a los pacientes, especialmente a los niños.

La composición farmacéutica descrita en la presente memoria puede estar en la forma de un polvo seco adecuado para inhalación o insuflación. La composición puede comprender cristales de L-tartrato de levalbuterol solos (p. ej, teniendo un diámetro aerodinámico de 1 a 10 micrómetros, preferiblemente de 1 a 5 micrómetros), o L-tartrato de levalbuterol mezclado o secado por pulverización junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, sin limitación, solvatos de uno o más carbohidratos naturales o sintéticos, tales como monosacáridos, disacáridos, trisacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, polioles, aminoácidos y proteínas, y/o en la forma de sus ésteres, acetales o sales (cuando tales derivados existen) farmacéuticamente aceptables. El vehículo es preferiblemente lactosa, más preferiblemente lactosa monohidrato. La composición en polvo seco se puede presentar en forma de dosificación unitaria en, por ejemplo, cápsulas o cartuchos de p. ej. gelatina, o envases de tipo blíster a partir de los cuales se puede administrar el polvo con la ayuda de un inhalador o insuflador. La composición en polvo seco se puede presentar en forma de múltiples dosis medidas con la ayuda de un inhalador o insuflador.

De manera conveniente, las formulaciones en polvo seco se administran usando inhaladores de polvo seco de múltiples dosis.

Un inhalador de polvo seco de múltiples dosis puede comprender un depósito para polvo seco que contiene una formulación en aerosol de polvo seco de tartrato de levalbuterol como se ha descrito en esta anteriormente, y una cámara de dosificación.

Un procedimiento para la preparación de L-tartrato de levalbuterol puede comprender combinar una solución de levalbuterol con una solución de ácido L-tartárico y recuperar cristales de L-tartrato de levalbuterol.

Preferiblemente, el disolvente en cada solución comprende etanol. El disolvente puede ser, por ejemplo, etanol desnaturalizado con 5% de metanol.

Cuando el disolvente en cada solución comprende etanol, la solución de levalbuterol se combina preferiblemente con la solución de ácido L-tartárico a una temperatura en el intervalo de 47 a 65°C, más preferiblemente de 48 a 60°C, especialmente de 50 a 53°C. Se ha descubierto que los cristales formados a partir de etanol a una temperatura por encima de 60°C (después de secar) tienen un bajo contenido de etanol (menos del 0,3%), mientras que los formados a una temperatura por debajo de 47°C (después de secar) tienen un alto contenido de etanol (superior al 0,5%). Convenientemente, se añade gradualmente la solución de ácido L-tartárico a la solución de levalbuterol, por ejemplo durante un periodo de 1 a 3 horas, mientras que se mantiene la temperatura dentro del intervalo preferido. Luego se deja enfriar la mezcla resultante, se recuperan luego los cristales, se esparcen sobre una bandeja y se secan a vacío, a una temperatura de aproximadamente 35 a 40°C. Se ha descubierto que los cristales según la invención exhiben una buena estabilidad a elevadas temperaturas, en lo que respecta a la formación de dímeros, cuando se comparan con los cristales de la sal de sulfato; siendo el sulfato la sal comercial de albuterol racémico.

El L-tartrato de levalbuterol es un hemitartrato. De ahí que, al preparar los cristales, se deberá combinar preferiblemente un mol de levalbuterol con medio mol de ácido L-tartárico. La concentración de levalbuterol en la solución de levalbuterol está, preferiblemente, en el intervalo de 0,38 a 0,43 moles por litro, como por ejemplo de 0,38 a 0,42 moles por litro. La concentración de ácido L-tartárico en la solución de ácido L-tartárico está, preferiblemente, en el intervalo de 0,94 a 1,06 moles por litro, como por ejemplo de 0,96 a 1,03 moles por litro.

Las condiciones del procedimiento se seleccionan, preferiblemente, para proporcionar cristales que tengan una longitud mediana de 10 a 50 micrómetros, y una anchura mediana de 0,2 a 4 micrómetros.

Preferiblemente, el L-tartrato de levalbuterol se ha preparado hidrogenando el R-bencilalbuterol en presencia de paladio sobre carbono. Se ha descubierto que los cristales preparados partiendo del levalbuterol que ha sido preparado, de esta forma, a partir de R-bencilalbuterol, son de alta pureza.

En general, se puede realizar la hidrogenación a una temperatura en el intervalo de 20 a 45°C, preferiblemente de 30 a 35°C, como por ejemplo de 33 a 37°C. Un disolvente conveniente es el etanol (el etanol que se puede conseguir comercialmente es etanol desnaturalizado con 5% de metanol). La hidrogenación se realiza, preferiblemente, bajo condiciones seleccionadas para efectuar la conversión de al menos el 99,9% del R-bencilalbuterol sin una sobre-reducción de otros grupos funcionales. El paladio sobre carbón usado preferiblemente, contiene hasta 0,33% en peso de paladio. La mezcla de reacción se remueve o se agita durante la hidrogenación.

El (R)-bencilalbuterol se puede obtener mediante el procedimiento descrito en la Patente de EE.UU. número 5.545.745.

La broncodilatación en un paciente que necesita el tratamiento, se puede llevar a cabo administrando una cantidad eficaz del L-tartrato de levalbuterol.

- 5 Preferiblemente, los cristales micronizados de L-tartrato de levalbuterol se administran al paciente mediante inhalación, usando un inhalador de dosis medidas.

El paciente puede ser un ser humano u otro mamífero no humano, como por ejemplo un perro, gato, caballo, vaca, oveja o cerdo. Preferiblemente, el paciente es un ser humano.

- 10 La cantidad de L-tartrato de levalbuterol administrado dependerá de muchos factores, como por ejemplo la especie, el peso y la edad del paciente, y la gravedad del estado que se va a tratar. Por ejemplo, una dosis administrada a un ser humano usando un inhalador de dosis medidas puede contener de 25 a 120 µg de levalbuterol (calculado como base libre), como por ejemplo 45 ó 90 µg.

El L-tartrato de levalbuterol se puede usar en terapia.

- 15 El L-tartrato de levalbuterol se puede usar también en la fabricación de un medicamento para usar como un broncodilatador.

La composición farmacéutica de la presente invención, que comprende L-tartrato de levalbuterol y un vehículo farmacéuticamente aceptable, se puede usar como un broncodilatador.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1

- 20 **Preparación de L-tartrato de levalbuterol en forma cristalina.**

En lo que sigue, el etanol se refiere al disolvente que se puede conseguir comercialmente, que es etanol desnaturalizado con 5% de metanol.

- 25 Se cargó, en un primer reactor, ácido L-tartárico (4,11 kg) y etanol (21,9 kg). El contenido del reactor se agitó luego a una temperatura en el intervalo de 20 a 25°C para formar una solución clara. Se reservó la solución hasta que se usó.

- 30 Se cargó en un reactor a la presión adecuada, (R)-bencilalbuterol (18,0 kg) y paladio al 10% sobre carbono (humedecido con agua al 50%, 60 g). Se evacuó luego la atmósfera del reactor y se sustituyó tres veces con nitrógeno para excluir el aire. Bajo vacío, se añadió etanol (48,1 kg), con agitación del contenido del reactor. Se volvió a evacuar de nuevo la atmósfera del reactor y se sustituyó tres veces con nitrógeno para excluir el aire. Luego, se presurizó la atmósfera a 3,4 bar (50 psig.) con hidrógeno y se descargó. Tras descargarse, la atmósfera se presurizó a 3,4 bar (50 psig) con hidrógeno, luego se descargó, y se presurizó una vez más a 3,4 bar (50 psig) con hidrógeno. Se ajustó luego la temperatura en el intervalo de 33 a 37°C, y se agitó entonces la mezcla en este intervalo de temperatura. El progreso de la reacción se siguió bajo control a intervalos de aproximadamente una hora hasta que se completó la reacción (al cabo de 4,5 horas, el contenido de (R)-bencilalbuterol era del 0,09%).

- 35 Se descargó luego el hidrógeno desde el reactor a presión, y la atmósfera del reactor se presurizó con nitrógeno a 3,4 bar (50 psig), y se descargó tres veces. El contenido del reactor se enfrió luego hasta una temperatura en el intervalo de 19 a 25°C, y luego se filtró a través de un filtro de cartucho, montado en línea, de 3 µm y 0,3 µm, a un reactor forrado de vidrio. Se añadió luego etanol (59,3 kg), que proporcionaba una solución de levalbuterol de aproximadamente el 11% en peso. La solución se calentó luego a una temperatura en el intervalo de 47 a 53°C.

- 40 El contenido del primer reactor (una solución de ácido L-tartárico) se filtró luego a través de un filtro de clarificación de 3 µm y cargó en el reactor forrado de vidrio que contenía el levalbuterol, durante un periodo de 120 minutos. Durante este tiempo, se formó un precipitado. Se enjuagó luego el primer reactor con etanol (6,17 kg), y el contenido se cargó en el reactor forrado de vidrio que contenía el precipitado. Se agitó luego el contenido entre 47 y 53°C durante 63 minutos, luego se enfrió linealmente entre 19 y 25°C durante 128 minutos.

- 45 Aproximadamente se separó una tercera parte del contenido del reactor usando una centrifugadora. El producto se lavó luego con etanol (13,2 kg) y luego otra vez con etanol (12,5 kg). El producto húmedo resultante (9,99 kg) se descargó luego de la centrifugadora.

- 50 Aproximadamente la mitad del contenido restante del reactor se separó usando la centrifugadora. El producto se lavó luego con etanol (13,4 kg) y luego otra vez con etanol (12,4 kg). El producto húmedo resultante (10,29 kg) se descargó luego de la centrifugadora.

El contenido restante del reactor se separó luego usando la centrifugadora. Se lavó luego el producto con etanol (12,8 kg) y luego otra vez con etanol (12,6 kg). El producto húmedo (9,86 kg) se descargó luego de la centrifugadora.

- 5 El producto húmedo combinado se cargó luego en un secador de bandeja a vacío, y se secó a 35-40°C, durante 21 horas, para proporcionar 16,51 kg de L-tartrato de levalbuterol como cristales aciculares que contenían 0,49% de etanol. Los cristales tenían, por lo general, una longitud de aproximadamente 10-50 micrómetros, una anchura de aproximadamente 0,2 a 4 micrómetros y una relación de aspecto de aproximadamente 20:1.

Ejemplo 2

Micronización de los cristales de L-tartrato de levalbuterol

- 10 Los cristales de L-tartrato de levalbuterol que se pudieron obtener mediante el procedimiento del Ejemplo 1 se desagruparon mediante tamizado manual. El material tamizado se micronizó luego usando un molino de energía suministrada por un fluido, de estilo espiral, de 10,16 cm (4 pulgadas) con una presión de venturi de 3,45 bar (50 psi) y una presión del molino de 6,895 bar (100 psi). El operario del molino usó un alimentador vibratorio para suministrar el L-tartrato de levalbuterol no micronizado al molino a razón de 1,4 ± 0,4 kg por hora.
- 15 El producto resultante consistía en agujas cristalinas que comprendía agujas más pequeñas (0,5 a 3 µm de longitud) con una relación de aspecto entre 3:1 y 10:1, agujas más largas (3 a 9 µm de longitud) con relaciones de aspecto de aproximadamente 15:1, y fragmentos finos de partículas de aproximadamente 0,5 µm.

20 La forma acicular de las partículas en el producto micronizado es atípica de las partículas en un producto micronizado, que normalmente tienen un carácter más uniformemente esférico. Las partículas aciculares son deseables en un producto que está destinado a su administración por inhalación, debido a sus propiedades aerodinámicas.

Ejemplo 3

Formulaciones de cristales de L-tartrato de levalbuterol para inhaladores de dosis medidas

Componente	Cantidad por bote		Cantidad por gramo	
	(45 µg/actuación)*	(90 µg/actuación)*	(45 µg/actuación)*	(90 µg/actuación)*
L-tartrato de levalbuterol	15,6 mg	31,3 mg	1,04 mg	2,08 mg
Ácido oleico NF	0,7815 mg	1,563 mg	0,0521 mg	0,104 mg
Etanol USP deshidratado	0,7140 g	0,7140 g	0,0476 g	0,0475 g
HFA 134a	14,28 g	14,28 g	0,951 g	0,950 g
Total	15,01 g	15,03 g	1,00 g	1,00 g

*La dosis se expresa como base libre de levalbuterol

- 25 La formulación se prepara siguiendo un procedimiento convencional, por ejemplo como se describe a continuación.

30 Se añade una porción de la cantidad requerida de etanol deshidratado (aproximadamente 94%) a un recipiente de formulación tarado adecuado y previamente inundado con nitrógeno filtrado. Se añade ácido oleico al recipiente de formulación que contiene el etanol deshidratado con la ayuda de un enjuagado con etanol deshidratado según se necesite para asegurar una transferencia cuantitativa. Se pone en marcha un mezclador base (aproximadamente a 250 rpm), y la carga se homogeneiza durante aproximadamente 1 minuto. Se enfrían luego el recipiente y el contenido a aproximadamente 2-6°C. La velocidad del mezclador base se reduce entonces a aproximadamente 100 rpm y se añade con cuidado al recipiente el L-tartrato de levalbuterol micronizado. Se vuelve a poner luego el mezclador base a aproximadamente 250 rpm y se homogeneiza la carga durante aproximadamente 10 minutos. Se añade luego a la carga el resto de etanol deshidratado para alcanzar el peso requerido, seguido de agitación durante 35 aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 250 rpm. Se enfrían luego el recipiente y el contenido (2-6°C), y se mantiene esta temperatura durante todo el posterior proceso de llenado.

La suspensión de concentrado (por ejemplo, 0,730 ± 0,022 gramos por bote) se carga luego en un bote de aluminio que tiene un revestimiento interior de HOBAS666 (una resina epoxi-fenólica pigmentada que se puede conseguir de HOBAS, Lacke und Farben GmbH, Postfach 115772407, D-72411, Bodelhausen, Alemania), y se aplica una válvula.

ES 2 626 648 T3

La válvula se engarza en su sitio con un engastador de apriete. Se rellena luego a presión, a través de la válvula, HFA 134a (por ejemplo, 14,28 gramos por bote) usando un cargador de pistón positivo con un adaptador adecuado. Se almacena todas las unidades (orientadas con las válvulas abajo) durante tres días, seguido de una comprobación del peso para retirar las unidades con grandes fugas.

- 5 El bote se carga en un dispositivo estándar que acciona el inhalador de dosis medidas que se puede conseguir de Bepak Europe, King's Lynn, Norfolk, PE30 2JJ, Reino Unido, que tiene una abertura con un diámetro en el intervalo de 0,30 a 0,36 mm.

Estudio de estabilidad

- 10 Se ha realizado un estudio de estabilidad sobre cargas de productos de 45 µg y 90 µg por actuación, preparados como se describió anteriormente. Los resultados son como sigue:

25°C/60% HR, orientación de la válvula arriba

25°C/60% HR, orientación de la válvula abajo

40°C/75% HR, orientación de la válvula arriba

40°C/75% HR, orientación de la válvula abajo

- 15 Los resultados están tabulados a continuación.

25/60 válvula arriba

ENSAYO	INICIAL	1 MES	3 MESES	6 MESES
Tamaño de partícula – Impactador de cascada Andersen MMAD (µm) (promedio)	1,9	2,0	2,0	1,9
Tamaño de partícula – Impactador de cascada Andersen GSD (promedio)	1,7	1,7	1,7	1,6
Tamaño de partícula – Impactador de cascada Andersen f _{pf} (promedio)	31,6%	34,5%	32,5%	34,1%
Promedio de uniformidad de la dosis emitida (RSD)	41,1 mcg (5,0%)	42,0 mcg (2,7%)	¹ 46,1 mcg (3,1%)	¹ 45,9 mcg (2,3%)

25/60 válvula abajo

ENSAYO	INICIAL	1 MES	3 MESES	6 MESES
Tamaño de partícula – Impactador de cascada Andersen MMAD (µm) (promedio)	1,9	1,9	2,0	1,8
Tamaño de partícula – Impactador de cascada Andersen GSD (promedio)	1,7	1,7	1,7	1,5
Tamaño de partícula – Impactador de cascada Andersen f _{pf} (promedio)	31,6%	32,9%	32,9%	34,6%
Promedio de uniformidad de la dosis emitida (RSD)	41,1 mcg (5,0%)	42,2 mcg (4,7%)	¹ 46,8 mcg (3,5%)	¹ 47,1 mcg (3,5%)

40/75 válvula arriba

ENSAYO	INICIAL	1 MES	3 MESES	6 MESES
Tamaño de partícula – Impactador de cascada Andersen MMAD (µm) (promedio)	1,9	2,0	2,0	1,9
Tamaño de partícula – Impactador de cascada Andersen GSD (promedio)	1,7	1,8	1,7	1,6

ES 2 626 648 T3

ENSAYO	INICIAL	1 MES	3 MESES	6 MESES
Tamaño de partícula – Impactador de cascada Andersen f _{pf} (promedio)	31,6%	31,6%	32,8%	34,3%
Promedio de uniformidad de la dosis emitida (RSD)	41,1 mcg (5,0%)	41,9 mcg (3,4%)	¹ 47,3 mcg (3,3%)	¹ 48,1 mcg (3,3%)

40/75 válvula abajo

ENSAYO	INICIAL	1 MES	3 MESES	6 MESES
Tamaño de partícula – Impactador de cascada Andersen MMAD (µm) (promedio)	1,9	2,1	2,1	2,0
Tamaño de partícula – Impactador de cascada Andersen GSD (promedio)	1,7	1,8	1,6	1,6
Tamaño de partícula – Impactador de cascada Andersen f _{pf} (promedio)	31,6%	31,6%	33,5%	33,7%
Promedio de uniformidad de la dosis emitida (RSD)	41,1 mcg (5,0%)	40,5 mcg (3,2%)	¹ 48,0 mcg (3,3%)	¹ 51,0 mcg (2,4%)

1. Nota importante: el conjunto de datos a los 3 meses incluyen un cambio de método que mejoró la eficacia de la recopilación.

Definiciones de tamaño de partícula

5 Diámetro aerodinámico – El diámetro de una esfera de densidad unidad, que tiene la misma velocidad de sedimentación que la partícula en cuestión. Se usa para predecir dónde se depositarán tales partículas en el tracto respiratorio.

10 Diámetro aerodinámico (equivalente) - diámetro de una esfera de densidad unidad que tiene la misma velocidad de sedimentación-gravitacional que la partícula en cuestión. Un diámetro aerodinámico tiene en cuenta la forma, la rugosidad, y el arrastre aerodinámico de la partícula. Usado para el movimiento de partículas a través de un gas.

Impactador de cascada – un dispositivo que usa una serie de etapas de impacto con tamaño de corte de partículas decreciente, de forma que las partículas se pueden separar en intervalos relativamente estrechos de diámetro aerodinámico; usado para medir la distribución de tamaño aerodinámico de un aerosol.

15 Desviación estándar geométrica – (GSD) - Una medida de la dispersión en una distribución logarítmica normal (siempre superior o igual a 1,0).

Diámetro aerodinámico mediano másico – (MMAD) - El diámetro aerodinámico medio geométrico. El cincuenta por ciento en peso de las partículas será inferior al MMAD, el 50% será mayor.

Fracción de partículas finas – (f_{pf}) – una proporción de la dosis emitida recogida en las etapas 3 para el filtro de un impactador de cascada Andersen.

20 Desviación estándar relativa – (RSD)

Referencias:

1- Aerosol Measurement: Principles, Technique and Applications. Editado por Klaus Willeke y Paul A. Brown. Van Nostrand Reinhold, New York, 1993.

2- Fundamentals of Aerosol Sampling. Gregory D. Wight. Lewis Publishers, CRC Press, 1994.

25 **Comparación de la solubilidad de los cristales de L-tartrato de levalbuterol con la de los cristales de hidrocloreuro de levalbuterol en mezclas de HFA 134/Etanol**

ES 2 626 648 T3

Sal activa	Etanol real %	Día 1 µg/g	Día 2 µg/g	Día 4-5 µg/g	Día 6-8 µg/g	Día 57-65 µg/g
Tartrato	0,00	Despreciable	0,00		0,02	0,12
	2,01	0,07	0,10		0,44	1,18
	5,28	0,69	0,94		1,81	2,97
	9,80	1,65	2,32		5,30	6,82
Hidrocloruro	0,00	0,08	1,13	0,33		4,20
	2,16	4,45	5,01	5,25		10,57
	5,25	30,93	31,89	36,54		41,07
	10,16	127,78	132,92	134,15		151,96

Los resultados muestran que el L-tartrato de levalbuterol tiene una solubilidad sustancialmente inferior en etanol que el hidrocloruro de levalbuterol. Esta propiedad es deseable en cristales que se van a usar en la preparación de una formulación de un aerosol adaptado para su uso en un inhalador de dosis medidas, debido a que tales formulaciones se preparan comúnmente combinando cristales micronizados con etanol (como un co-disolvente), añadiendo luego el agente propulsor (que forzará a cualquier producto disuelto a salir de la solución, originando potencialmente el crecimiento de los cristales).

5

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende L-hemitartrato de levalbuterol y un vehículo farmacéuticamente aceptable, donde la composición es una formulación de un aerosol adaptada para su administración usando un inhalador de dosis medidas, comprendiendo la formulación del aerosol L-hemitartrato de levalbuterol en forma cristalina y un agente propulsor.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el agente propulsor es 1,1,1,2-tetrafluoroetano.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o 2, en la que la formulación de un aerosol comprende además un agente tensioactivo.
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en la que el agente tensioactivo es ácido oleico.
5. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la formulación de un aerosol comprende además un co-disolvente.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en la que el co-disolvente es etanol.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que el etanol es etanol deshidratado.
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que está adaptada para la administración de una dosis de 25 µg a 120 µg de levalbuterol a un humano, donde la dosis se calcula como la base libre.
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, que está adaptada para la administración de una dosis de 45 µg o 90 µg de levalbuterol a un humano, donde la dosis se calcula como la base libre.
10. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la formulación de aerosol comprende L-hemitartrato de levalbuterol en forma cristalina, 1,1,1,2,-tetrafluoroetano, ácido oleico y etanol.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que el etanol es etanol deshidratado.
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que un gramo de la composición contiene 1,04 mg de L-hemitartrato de levalbuterol micronizado, 0,951 g de 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 0,0521 mg de ácido oleico, y 0,0476 g de etanol deshidratado, y donde la formulación del aerosol está en la forma de una suspensión.
13. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que un gramo de la composición contiene 2,08 mg de L-hemitartrato de levalbuterol micronizado, 0,950 g de 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 0,104 mg de ácido oleico y 0,0475 g de etanol deshidratado, y donde la formulación de aerosol está en forma de una suspensión.