

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 631 604**

51 Int. Cl.:

B65D 83/30 (2006.01)

A61M 15/00 (2006.01)

B65B 31/00 (2006.01)

B65D 83/14 (2006.01)

C09K 3/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.10.2012 PCT/US2012/060744**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.04.2013 WO13059409**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2012 E 12787218 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2017 EP 2768561**

54 Título: **Método de fabricación de botes de tipo aerosol medicinal así como el dispensador que comprende dicho bote**

30 Prioridad:

21.10.2011 GB 201118188

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

01.09.2017

73 Titular/es:

**3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY
(100.0%)
3M Center, Post Office Box 33427
Saint Paul, MN 55133-3427, US**

72 Inventor/es:

**JINKS, PHILIP A. y
BLATCHFORD, CHRISTOPHER G.**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 631 604 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

Método de fabricación de botes de tipo aerosol medicinal así como el dispensador que comprende dicho bote

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud de Reino Unido GB-1118188.0, presentada el 21 de octubre de 2011.

Campo

10 La presente invención se refiere a métodos de fabricación de botes de aerosol medicinal, en concreto botes dosificadores que comprenden una formulación de aerosol que comprende partículas de medicamento suspendidas en propelente líquido, por ejemplo para suministrar por inhalación nasal o pulmonar, así como dispensadores medicinales que incluyen estos botes, tales como un dispensador dosificador, en concreto, inhaladores dosificadores presurizados.

15 Antecedentes

El asma y otras enfermedades respiratorias han sido tratadas durante mucho tiempo mediante la inhalación de un medicamento apropiado. La inhalación pulmonar también se está convirtiendo en una vía de administración atractiva de medicamentos que pueden ser difíciles de suministrar de forma oral, como las proteínas y los péptidos.

Una opción cómoda y utilizada habitualmente para la administración pulmonar de medicamentos es la inhalación de medicamentos desde un aerosol creado mediante un inhalador dosificador presurizado (IDMp). Los IDMp comprenden, de forma típica, un bote que incluye una válvula dosificadora montada sobre un recipiente tipo aerosol llenado con una formulación de inhalación medicinal y un accionador que incluye una pieza para la nariz o la boca. Las formulaciones de aerosol medicinal en suspensión utilizadas en botes para los IDMp se preparan, de forma típica, dispersando, mediante p. ej., un mezclador de alta cizalladura, partículas de medicamento en propelente(s) licuado(s), p. ej., propelente(s) CFC y más recientemente propelente(s) no CFC, como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA134a) y/o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA227). Si se desea y/o se considera necesario, la formulación puede comprender otros componentes, como excipientes codisolventes y ayudas para la suspensión.

US-2009/0168591 A1 (Wenzel) se refiere a sistemas para mezclar ultrasónicamente partículas en varias formulaciones, como formulaciones cosméticas. US-2010/0199983 A1 (Jinks) describe válvulas dosificadoras y dispensadores dosificadores, incluidos aquellos para usar con formulaciones de aerosoles que comprenden partículas de medicamento suspendidas en propelente líquido. WO 2011/098798 A1 (Berry) se refiere a un proceso para suministrar un bote y llenar el bote con componentes de un medicamento, cuyo bote es adecuado para usar en un inhalador dosificador presurizado. US-3.545.726 (Herrmann) se refiere a un método y un aparato para producir mezclas de materiales sintéticos y aditivos dispersados finamente en el mismo, en donde el método y el aparato incorporan ultrasonidos. US-6.515.030 B1 (Bechtel) se refiere a un dispositivo para producir mezclas dispersas mediante ultrasonidos, en concreto a un dispositivo para producir miniemulsiones con un diámetro de gota medio inferior a 1 micrómetro. US-2002/0197282 A1 (Mohseni) describe métodos para fabricar un producto de reacción química, donde la reacción se efectúa en presencia de energía sónica, muy cerca del punto de contacto de los reactivos. Se dice que los métodos forman una dispersión o emulsión en suspensión de partículas no aglomeradas, de forma uniforme, con altas velocidades de producción.

45 Sumario de la invención

Aunque los IDMp son y han sido uno de los sistemas de administración pulmonar principales, todavía presentan problemas de eficacia. La eficacia de una cantidad dosificada administrada de una formulación de inhalación medicinal está relacionada, en parte, con la respirabilidad del aerosol producido por el dispositivo, a la que se hace referencia, de forma típica, por su fracción respirable, es decir, la fracción de medicamento relativa a la cantidad de medicamento en la dosis activada que llega a los pulmones. Las fracciones respiratorias inferiores al 5 % no son inauditas. Se han utilizado varias propuestas para aumentar las fracciones respirables, incluido aumentar la concentración total de medicamento, lo que no es ventajoso ni en términos de costes, debido al alto coste que conlleva la utilización de cantidades más altas de medicamentos (de forma típica caros), ni para el paciente, debido al hecho de que el paciente es expuesto innecesariamente a cantidades aún más altas de medicamento depositado en la región orofaríngea. Otra propuesta incluye utilizar un prolongador para la pieza de la nariz/boca, cuya desventaja radica en que a menudo los pacientes evitan el uso de estos prolongadores, o utilizar una formulación en solución (es decir, un medicamento disuelto en propelente) junto con un orificio más pequeño en la boquilla en el accionador, lo que simplemente no es posible con muchos medicamentos debido al hecho de que no pueden ser disueltos en una formulación de aerosol viable.

60 Existe una necesidad permanente de proporcionar botes de aerosol medicinal (p. ej., botes dosificadores) para p. ej. dispensadores de aerosol medicinal (en concreto dispensadores dosificadores, más especialmente inhaladores dosificadores presurizados) que proporcionen una mejor uniformidad en la dispensación de las formulaciones de aerosol de medicamento en suspensión, en especial que proporcionen una mejora en la uniformidad de las dosis y/o una eficacia mejorada (p. ej., respirabilidad para los IDMp) sin tener que aumentar necesariamente la concentración de medicamento.

Acabamos de descubrir que durante el proceso de llenado a gran escala para fabricar botes dosificadores medicinales llenados con una formulación en suspensión, el mezclado con alta cizalladura de la formulación de aerosol en suspensión que se usa, de forma típica, antes del verdadero llenado sorprendentemente parece insuficiente para deshacer los aglomerados que con frecuencia existen en el ingrediente activo en partículas seco que se aporta. El fabricante del medicamento suele procesar (p. ej., micronizar) el ingrediente activo en partículas (medicamento(s)) para que tenga un tamaño de partícula primario que generalmente tenga un diámetro medio de partícula de masa de 5 micrómetros o menos. A menudo durante el almacenamiento y/o transporte y/o debido a otras razones, las partículas primarias del ingrediente activo en partículas forman aglomerados, y el polvo seco, el ingrediente activo en partículas, se encuentra en forma aglomerada en el momento de usarlo para producir los botes llenos de aerosol medicinal. Estos aglomerados se denominarán en lo sucesivo aglomerados primarios. En general, se entiende que los aglomerados son un conjunto de partículas fusionadas o cementadas conjuntamente, p. ej. por fusión parcial, y estos conjuntos son difíciles de separar y normalmente no pueden romperse durante el uso normal del bote lleno (p. ej., mediante la agitación del bote dosificador por parte del paciente). Por el contrario, las placas flotantes formadas durante la floculación (un fenómeno común en las formulaciones de aerosol en suspensión) deben entenderse como conjuntos de partículas ligeramente coherentes que tienen una energía de separación mucho más baja y pueden romperse fácilmente durante el uso normal del bote lleno (p. ej., simplemente agitando el bote de dosificador en un IDMp por parte del paciente).

Además, se ha descubierto que puede haber diferencias significativas en la cantidad y el tamaño de aglomerados primarios de lote a lote, lo que da lugar a una falta de uniformidad de lote a lote en la administración de las dosis (p. ej., respirabilidad) de los botes llenos (p. ej., de los IDMp). Esta falta de uniformidad es especialmente indeseable para los productos farmacéuticos y especialmente desaconsejable en la producción a gran escala de botes de aerosol medicinal.

Sorprendentemente, hemos descubierto que durante el llenado a gran escala, donde el número objetivo de botes que llenar es superior a 500, en especial 2000 o más, más especialmente 5000 o más, al exponer una mezcla de medicamento en partículas y propelente HFA 134a y/o HFA 227 licuado y, opcionalmente, otro componente o propelente que no sea HFA 134a/HFA 227 a la acción de una o más sondas ultrasónicas alimentadas eléctricamente (p. ej., una o más sondas ultrasónicas alimentadas eléctricamente y alargadas), estando dichas una o más sondas sumergidas en dicha mezcla, mientras se agita dicha mezcla y mientras se proporciona la mezcla o después de proporcionar la mezcla, mejora sustancialmente la uniformidad de las dosis de lote a lote así como mejora la administración de las dosis (p. ej., la fracción respirable, por ejemplo tanto en términos de reducción significativa de la deposición en la garganta o de aumento de la deposición pulmonar).

Por tanto, la presente invención es un método de fabricación de botes de aerosol medicinal que contienen una formulación medicinal que comprende un medicamento en partículas dispersado en propelente HFA 134a y/o HFA 227 licuado, en donde el número objetivo de botes que llenar es superior a 500, comprendiendo el método las siguientes etapas:

- (a) proveer una mezcla que comprende un medicamento en partículas y propelente HFA 134a y/o HFA 227 licuado y, opcionalmente, otro componente o componentes propelentes distintos de HFA 134a/HFA 227; tanto simultánea como posteriormente a dicha etapa de provisión (etapa a),
- (b) exponer dicha mezcla a la acción de una o más sondas ultrasónicas alimentadas eléctricamente, dichas una o más sondas estando sumergidas en dicha mezcla, mientras se agita dicha mezcla; posteriormente a dichas etapas de provisión y exposición (etapas a y b),
- (c) llenar los recipientes tipo aerosol con la mezcla tratada y después unir la válvula a cada recipiente llenado (llenado en frío) o, de forma alternativa, llenar los recipientes tipo aerosol con la mezcla tratada a través de la válvula previamente unida a cada recipiente (llenado a presión).

Se ha descubierto que exponer la mezcla anteriormente mencionada a la acción de una o más sondas ultrasónicas alimentadas eléctricamente y sumergidas (transductores ultrasónicos alimentados eléctricamente parcial o completamente por debajo de la superficie de la mezcla y por tanto en contacto directo con la mezcla), mientras se agita dicha mezcla, es particularmente ventajoso para deshacer los aglomerados primarios. Además, la descomposición ocurre reduciendo progresivamente el tamaño de partícula del medicamento en partículas disperso hasta su tamaño de partícula primario alcanzando una meseta en o cerca del tamaño de partícula primario. Además, a partir de nuestras observaciones parece que una vez que se han deshecho los aglomerados primarios dentro del propelente licuado, estos no vuelven a aglomerarse dentro del propelente licuado, incluso después de apagar la corriente de la(s) sonda(s) ultrasónica(s) sumergida(s).

Sorprendentemente, se ha descubierto que el efecto de la potencia ultrasónica parece depender en parte del volumen de suspensión que se aplica (además de otros factores como la cantidad de medicamento suspendido y medicamento concreto suspendido). En este sentido se ha descubierto que es especialmente favorable aplicar al menos un total de 200 kilovatios segundo por litro (kW·s/litro), más favorablemente al menos un total de 450 kW·s/litro y lo más favorable al menos un total de 750 kW·s/litro. La cantidad adecuada y específica de potencia ultrasónica aplicada (aplicada en kilovatios segundo por litro) para una operación de fabricación específica generalmente puede determinarse por ejemplo probando el tamaño de partícula en condiciones de tratamiento y observar bajo qué condiciones el valor del tamaño de partícula alcanza o casi alcanza una meseta.

La una o más sondas ultrasónicas sumergidas y alimentadas eléctricamente pueden alimentarse de forma continua o discontinua, por ejemplo pulsada.

5 El uso de una o más sondas ultrasónicas sumergidas y alimentadas eléctricamente es favorable por el hecho de que el uso de una pluralidad de sondas permite una eficacia en términos de tiempo, es decir, la capacidad de aplicar más energía ultrasónica a la dispersión en el mismo o un menor período de tiempo que con una sola sonda ultrasónica sumergida.

10 Para facilitar aún más la descomposición de aglomerados, las sondas ultrasónicas sumergidas son deseablemente alargadas ya que esta forma es especialmente favorable para proporcionar una fuerte cavitación como resultado de una alta energía axial.

15 El resumen anterior de la presente invención no pretende describir cada realización descrita ni cada implementación de la presente invención. La descripción que se ofrece a continuación muestra de un modo más concreto las realizaciones ilustrativas. Además, se describen otras realizaciones en las reivindicaciones dependientes. En algunos puntos de la solicitud se proporcionan directrices mediante listas de ejemplos, cuyos ejemplos pueden utilizarse individualmente o en varias combinaciones. En cada caso, la lista enumerada sirve únicamente de grupo representativo y no debe interpretarse como una lista exclusiva.

20 **Breve descripción de los dibujos**

La invención se describirá a continuación haciendo referencia a los dibujos que se acompañan, en los que:

25 La Figura 1 representa una vista esquemática en sección transversal de un inhalador dosificador presurizado conocido en la técnica.

La Figura 2 representa un diagrama de flujo esquemático de una línea de fabricación ilustrativa.

30 Las Figuras 3 y 4 muestran los resultados de los análisis de Andersen para los Ejemplos 1 y 2 con respecto al contenido de propionato de fluticasona y xinafoato de salmeterol, respectivamente.

Las Figuras 5 a 9 muestran la distribución del tamaño de partícula para los Ejemplos 3 a 7, respectivamente.

La Figura 10 muestra un gráfico de barras con los datos de la distribución del tamaño de partícula para los Ejemplos 3 a 7.

35 La Figura 11 muestra un gráfico de barras con las diferencias de los datos de la distribución del tamaño de partícula para los Ejemplos 3 a 7.

La Figura 12a y 12b representan fotografías de sedimentos observados en los Ejemplos 8 a 10 y 11 a 13, respectivamente.

40 Las Figuras 13 a-c a 14 a-c muestran la distribución del tamaño de partícula medida de los Ejemplos 8 a 10 y 11 a 13, respectivamente.

45 Las Figuras 15 a y b representan fotografías de un microscopio electrónico de barrido de las sustancias de partida de propionato de fluticasona micronizadas.

Las Figuras 16 a y b representan fotografías de un microscopio electrónico de barrido de partículas de propionato de fluticasona observadas después del procesamiento con una sonda ultrasónica sumergida.

50 **Descripción detallada**

Para entender mejor la presente invención, a continuación se describirá en primer lugar un inhalador dosificador presurizado ilustrativo (Figura 1) muy conocido. En concreto, la Figura 1 muestra un bote dosificador (10) que incluye un recipiente (1) tipo aerosol equipado con una válvula dosificadora (11) (mostrada en su posición de reposo) como parte de un dispensador dosificador (100), en particular un inhalador.

60 Los recipientes tipo aerosol para botes de inhalación medicinal, como botes dosificadores, se hacen, de forma típica, de aluminio o una aleación de aluminio. Los recipientes tipo aerosol pueden hacerse de otros materiales como acero inoxidable, plástico o cerámica. Los recipientes tipo aerosol pueden tener parcial o totalmente recubiertas sus paredes interiores.

65 Volviendo a la Figura 1, la válvula (11) se une de forma típica al recipiente mediante un tapón o casquillo (de forma típica hecho de aluminio o de una aleación de aluminio) que se proporciona generalmente como parte de la unidad de válvula. La válvula ilustrada es una válvula comercial comercializada con el nombre comercial SPRAYMISER por 3M Company, St. Paul, Minnesota, EE. UU. Según muestra la Figura 1, el bote (10) se inserta de forma típica en un accionador (5) que incluye una abertura (6) para el paciente apropiada, como una boquilla. Para la administración en

las cavidades nasales, la abertura para el paciente se proporciona, en general, de forma apropiada (p. ej., un tubo con un diámetro menor, a menudo inclinado hacia arriba) para la administración a través de la nariz. Los accionadores se hacen, en general, de plástico, por ejemplo polipropileno o polietileno. Como puede verse en la Figura 1, las paredes interiores (2) del recipiente y las paredes exteriores de la(s) parte(s) de la válvula dosificadora situada dentro del recipiente definen una cámara (3) de formulación en la que se contiene una formulación (4) de aerosol.

Las formulaciones de aerosol médicas pueden incluir cualquier medicamento o combinación de medicamentos que puedan administrarse mediante un aerosol (p. ej., administrarse con un inhalador) y se proporcionan, de forma típica, en forma de suspensión dispersada en partículas de medicamento en propelente licuado, en particular HFA 134a y/o HFA 227 licuado. Si se desea o se estima necesario, las formulaciones de aerosol medicinal pueden comprender otro componente o componentes de propelente que no sean HFA 134a/HFA 227, como excipientes, tensioactivos y ayudas para la suspensión.

Para la fabricación de botes tipo aerosol medicinales llenos, el medicamento en partículas como polvo seco puede ser y es a menudo administrado en forma micronizada por el fabricante del ingrediente activo. La micronización puede conseguirse p. ej., utilizando un molino por energía de un fluido accionado por aire comprimido, tal y como se muestra en "Drug Delivery to the Respiratory Tract" ed. D. Ganderton y T. Jones, publ. Ellis Horwood, Chichester (1987) páginas 89-90, o mediante moliendas escalonadas repetidas o mediante el uso de un sistema de molienda de circuito cerrado.

El tamaño de las partículas primarias del medicamento (p. ej., el tamaño tras completar la micronización) tiene, en general, un diámetro medio de partícula de masa de 5 micrómetros o menos, y más adecuadamente dicho diámetro medio de masa está en el intervalo de 0,8 a 3 micrómetros, teniendo al menos un 90 % en masa de las partículas diámetros por debajo de los 5 micrómetros, que puede determinarse, por ejemplo, utilizando un impactador de cascada Andersen.

Dependiendo de la válvula en particular y/o el sistema de llenado utilizado, puede llenarse el recipiente con la formulación de aerosol mediante llenado en frío (en el que la formulación fría se vierte dentro del recipiente y posteriormente la válvula se monta sobre el recipiente) o mediante llenado a presión (en el que la válvula se monta sobre el recipiente y después se introduce la formulación a presión dentro del recipiente a través de la válvula).

Como se ha mencionado anteriormente, la presente invención, según la reivindicación 1, proporciona un método de fabricación de botes de tipo aerosol medicinales que contienen una formulación de aerosol medicinal que comprende un medicamento en partículas disperso en propelente HFA 134a y/o HFA 227 licuado para usar en un dispositivo de inhalación medicinal presurizado, en donde el número objetivo de botes para llenar es superior a 500. Como se ha mencionado anteriormente, el método descrito es especialmente adecuado para usar en operaciones de llenado a gran escala. El número objetivo de botes para llenar puede ser 2000 o más, en especial 5000 o más.

El método comprende las etapas de:

(a) proveer una mezcla que comprende un medicamento en partículas y propelente HFA 134a y/o HFA 227 licuado y, opcionalmente, otro componente o componentes propelentes distintos de HFA 134a/HFA 227;

tanto simultánea como posteriormente a dicha etapa de provisión (etapa a),

(b) exponer dicha mezcla a la acción de una o más sondas ultrasónicas alimentadas eléctricamente, dichas una o más sondas estando sumergidas en dicha mezcla, mientras se agita dicha mezcla;

posteriormente a dichas etapas de provisión y exposición (etapas a y b),

(c) llenar los recipientes tipo aerosol con la mezcla tratada y después unir la válvula a cada recipiente llenado (llenado en frío) o, de forma alternativa, llenar los recipientes tipo aerosol con la mezcla tratada a través de la válvula previamente unida a cada recipiente (llenado a presión).

Como se ha mencionado anteriormente, durante la etapa b, la etapa de exposición, la mezcla puede exponerse de forma deseable a, al menos, un total de 200 kW·s/litro aplicados. La mezcla puede exponerse más deseablemente a, al menos, un total de 450 kW·s/litro aplicados, más deseablemente al menos un total de 750 kW·s/litro aplicados. Se apreciará que las sondas ultrasónicas están indicadas con una capacidad de potencia de salida determinada dada en vatios, y estas salidas de potencia pueden oscilar de 50 W hasta 16 kW o más. Se entenderá que una sonda ultrasónica con 1000 W sumergida y funcionando al 100 % de amplitud tendrá una salida de potencia de 1000 W, o si funciona a una amplitud del 50 % tendrá una salida de potencia de 500 W. Por ejemplo, la exposición de una mezcla de 12,5 litros a base de HFA 134a a -60 °C (~ 18,4 kg con una densidad de ~ 1,475 ml) a energía ultrasónica de ocho sondas ultrasónicas sumergidas, cada una con una capacidad de 4000 W, durante 900 segundos al 50 % de amplitud, significaría que la potencia total aplicada a lo largo del tiempo por litro sería de 1152 kW·s/litro. Debe reconocerse que la eficiencia de la transferencia de energía a la mezcla fluida normalmente no sería del 100 %. Por ejemplo, en el ejemplo anterior, una eficacia de transferencia de energía del 90 % significaría que el total de transferencia de energía sería de aproximadamente 1037 kJ/litro. La eficacia en concreto de la transferencia de energía depende de varios

factores, incluida por ejemplo la propia sonda ultrasónica (tamaño y diseño), y de las condiciones del proceso (temperatura de mezcla, viscosidad, configuración del procesamiento y posicionamiento de la sonda).

Las sondas ultrasónicas pueden ser cualquier transductor ultrasónico adecuado. Estas pueden sumergirse parcial o totalmente. Pueden extenderse dentro de la mezcla o ser parte de una pared contenedora interior (p. ej., una placa montada en la pared interior de un recipiente). Pueden tener cualquier forma adecuada. Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, la(s) sonda(s) ultrasónicas alargadas y sumergidas son deseables, ya que la forma alargada proporciona de forma ventajosa una cavitación fuerte como resultado de la alta energía axial que permite facilitar aún más la descomposición de los aglomerados. Estas sondas también son ventajosas por el hecho de que la parte principal de energía (generalmente más del 90 %) de forma típica procede de la punta, permitiendo una fácil colocación (p. ej., en una célula de flujo o un recipiente de mezclado) para la inmersión.

La potencia ultrasónica de las sondas sumergidas puede proporcionarse de forma continua o discontinua, por ejemplo pulsada. La potencia pulsada puede ser ventajosa en cuanto a que la potencia se proporciona en ráfagas, y las ráfagas de potencia de ultrasonido parecen transmitirse con mayor eficacia dentro de la mezcla fluida que en señales continuas, ya que el potencial para la cancelación de fase se reduce a partir de las señales de dispersión. Cuando se usan ráfagas, de forma típica las pulsaciones pueden ser de medio segundo de duración en períodos de medio segundo sin señal.

Si se desea y/o necesita, puede utilizarse refrigeración para asegurar que la suspensión no se sobrecaliente y/o que la temperatura de la suspensión se mantenga a un valor constante.

Las etapas de provisión y exposición (etapas a y b) pueden comprender las operaciones de (i) añadir al recipiente el medicamento en partículas, propelente HFA 134a y/o HFA 227 licuado y, si se utiliza, otro componente o componentes propelentes distintos de HFA 134a/HFA 227, en donde dichas una o más sondas ultrasónicas sumergidas y alimentadas eléctricamente se sitúan en dicho recipiente. De forma alternativa, las etapas de provisión y exposición (etapas a y b) pueden comprender las operaciones de (i) añadir al recipiente el medicamento en partículas, propelente HFA 134a y/o HFA 227 licuado y, si se utiliza, otro componente o componentes propelentes distintos de HFA 134a/HFA 227 en un recipiente; (ii) hacer circular la mezcla fuera del recipiente y devolverla al recipiente a través de un circuito de recirculación; y en donde dicha una o más sondas ultrasónicas sumergidas y alimentadas eléctricamente se colocan en el circuito de recirculación o en el recipiente o, si es aplicable, en ambos. La agitación puede generarse en un recipiente mezclando, p. ej., mediante un mezclado de alta cizalladura. El movimiento a través de un circuito de recirculación genera per se agitación. En cuanto a la opción de tener sondas sumergidas tanto en el recipiente como en el circuito de recirculación, se entiende que en esta opción se aplicarán dos o más sondas ultrasónicas.

Como se ha indicado anteriormente, puede apreciarse que el uso de dos o más (es decir, una pluralidad) sondas ultrasónicas sumergidas y alimentadas eléctricamente puede ser ventajoso en términos de eficacia de tiempo y una mayor salida de potencia en el mismo o menor período de tiempo en comparación con una única sonda ultrasónica sumergida.

La etapa de llenado (c) pueden comprender las operaciones de (i) transferir la mezcla tratada a un segundo recipiente en una línea de llenado; (ii) hacer circular la mezcla tratada fuera del segundo recipiente y devolverla al segundo recipiente a través de un segundo circuito de recirculación en la línea de llenado; y (iii) suministrar, desde la línea de llenado mediante un cabezal de llenado, una alícuota dosificada de la mezcla tratada en el recipiente tipo aerosol. Aquí, si se desea asegurar la descomposición de cualquier aglomerado secundario (aglomerados formados a partir de cualquier partícula que se haya depositado fuera de la dispersión sobre las superficies en la parte interior de la línea), la etapa de llenado puede comprender exponer dicha mezcla tratada a la acción de una o más sondas ultrasónicas alimentadas eléctricamente, mientras se agita dicha mezcla tratada, estando dicha una o más sondas sumergidas en dicha mezcla tratada y situadas en el circuito de recirculación de la línea de llenado o en el recipiente de la línea de llenado, o si es aplicable, en ambos. También con respecto a la opción de tener sondas sumergidas tanto en el segundo recipiente como en el segundo circuito de recirculación, se entiende que en esta opción se aplicarán dos o más sondas ultrasónicas.

En algunos métodos, lo que podría denominarse un procedimiento de lote único, en la etapa de provisión (etapa a), las cantidades de medicamento en partículas, HFA 134a y/o HFA 227 licuado y, si se usan, otro(s) componente(s), pueden ser iguales a esa cantidad considerada necesaria para el número objetivo seleccionado de botes que llenar.

En otros métodos, puede utilizarse un concentrado. Aquí, en la etapa de provisión (etapa a), la cantidad de medicamento en partículas es igual a la cantidad considerada necesaria para el número objetivo seleccionado de botes que llenar, y en donde la cantidad de propelente HFA 134a y/o HFA 227 licuado es inferior a la cantidad considerada necesaria para el número objetivo seleccionado de botes que llenar y, si se utiliza(n), otro(s) componente(s), las cantidades son iguales o inferiores a la cantidad considerada necesaria para el número objetivo de botes seleccionado que llenar. Aquí, después de las etapas de provisión y exposición (etapas a y b), pero antes de la etapa de llenado (etapa c), el método comprende una etapa adicional que incluye combinar propelente HFA 134a y/o HFA 227 licuado adicional y, si es aplicable, otro(s) componente(s) con la mezcla tratada, de manera que la cantidad de propelente y otro(s) componente(s), si se utilizan, es igual a la(s) cantidad(es) considerada(s) necesaria(s) para el número objetivo seleccionado de botes que llenar.

Este último método de concentrado puede apreciarse mejor mirando la Figura 2, que muestra un diagrama de flujo esquemático de parte de una línea de proceso ilustrativa adecuada para llevar a cabo los métodos descritos en la

presente memoria. La línea de proceso ilustrada a modo de ejemplo incluye un primer recipiente (21), denominado de aquí en adelante recipiente de concentrado, mostrado hacia el centro del diagrama de flujo ilustrado. El recipiente (21) de concentrado está equipado con un circuito de recirculación, que incluye una bomba (25), una celda (24) de flujo equipada con una o más sondas ultrasónicas (23), que se sumergirán en el fluido que fluye a través de la célula de flujo, y un intercambiador (22) de calor. El primer recipiente y el circuito de recirculación pueden considerarse la línea de mezcla. El diagrama de flujo también muestra una línea de llenado, en realidad, solo parte de una línea de llenado ya que solo se muestra el cabezal (37) de llenado. La línea ilustrada incluye un segundo recipiente (36), que en adelante se denominará recipiente de carga. El recipiente de carga también está equipado con un circuito de recirculación que incluye el cabezal (37) de llenado y dos bombas (38, 41).

Haciendo referencia al diagrama de flujo, a continuación se describe un proceso ilustrativo de fabricación de botes de tipo aerosol medicinales. Se añade una cantidad de propelente licuado (p. ej., HFA 134a) igual a la cantidad considerada necesaria para un número objetivo seleccionado de botes y, por ejemplo, una cantidad de excipiente (p. ej., etanol) igual a la cantidad considerada necesaria para un número objetivo seleccionado de botes que llenar el recipiente (36) de carga. El contenido del recipiente de carga se mezcla con un mezclador (40) (p. ej., con un mezclador de paletas o, si se desea, un mezclador de alta cizalladura). Se añade una parte de la mezcla de propelente/excipientes desde el recipiente (36) de carga al recipiente (21) de concentrado a través de una línea (39) de alimentación y se añade al recipiente (21) de concentrado una cantidad de medicamento en partículas (p. ej., un medicamento único o una combinación de medicamentos) igual a la cantidad considerada necesaria para el número objetivo seleccionado de botes que llenar. La mezcla de propelente, excipiente y medicamento en partículas en un recipiente (21) de concentrado se mezcla con un mezclador (27) (p. ej., un mezclador de alta cizalladura) y se bombea a través del circuito de recirculación, exponiendo la mezcla a la acción de una o más sondas (23) ultrasónicas, sumergidas y alimentadas eléctricamente en la celda (24) de flujo descomponiendo así los aglomerados primarios en la mezcla a medida que la mezcla pasa a través de la célula de flujo. Después de pasar por la célula de flujo, la mezcla pasa por una unidad (22) de refrigeración volviendo entonces al recipiente (21) de concentrado y después siendo bombeada de vuelta al circuito de recirculación. La mezcla de concentrado pasa de forma continuada a través de un circuito de recirculación y es tratada con la(s) sonda(s) ultrasónica(s) sumergida(s). Las condiciones de tratamiento concretas (p. ej., aplicadas en kW·s/l normalmente se predeterminarían para una operación de llenado de fabricación concreta probando el tamaño de partícula sobre las condiciones de tratamiento (p. ej., la potencia de salida, el tiempo) y observando bajo qué condiciones el valor para el tamaño de partícula alcanza o se aproxima mucho a una meseta.

Después de un tratamiento adecuado con la(s) sonda(s) ultrasónica(s) sumergida(s), la mezcla procesada en el recipiente (21) de concentrado se transfiere al recipiente (36) de carga a través de una línea (26) de alimentación. De esta manera, la mezcla de propelente/excipientes en el recipiente de carga se combina con la mezcla procesada y las cantidades de medicamento en partículas, propelente, y excipiente son iguales a aquella(s) cantidad(es) considerada(s) necesaria(s) para el número objetivo seleccionado de botes que llenar. Para evitar la sedimentación del medicamento en partículas, la mezcla se mezcla con un mezclador apropiado (40) en el recipiente (36) de carga. La mezcla combinada se bombea a un cabezal (37) de llenado donde la mezcla tratada llena los recipientes tipo aerosol (no ilustrados) por ejemplo llenando los recipientes y después del llenado, cada recipiente se sella fijándole una válvula (p. ej., una válvula dosificadora).

Los botes de aerosol medicinales, de forma particular, botes dosificadores, producidos utilizando los métodos descritos en la presente memoria, se pueden utilizar de forma ventajosa como parte de dispensadores para la administración de un medicamento por vía oral, transmucosa (p. ej. bucal, sublingual), vaginal, rectal, ocular u óptica. Los botes fabricados descritos en la presente memoria, en particular, los botes provistos de una válvula dosificadora, son especialmente adecuados para la administración de un medicamento por inhalación a un paciente. Por consiguiente, los botes fabricados descritos en la presente memoria y dispensadores que comprenden los botes fabricados descritos en la presente memoria son especialmente adecuados para usar en o como inhaladores dosificadores presurizados, respectivamente.

Para la administración por inhalación, los medicamentos adecuados incluyen cualquier combinación de medicamento o medicamentos que se pueda administrar por inhalación y que se pueda proporcionar en forma de partículas adecuadas para la suspensión en propelente licuado, en particular HFA 134a y/o HFA 227 licuado.

Los medicamentos adecuados incluyen los que son para el tratamiento de trastornos respiratorios, p. ej., broncodilatadores, antiinflamatorios (p. ej., corticosteroides), antialérgicos, antiasmáticos, antihistamínicos y agentes anticolinérgicos. También se pueden emplear, para la administración por inhalación, otros medicamentos como anorexígenos, antidepresivos, antihipertensivos, agentes antineoplásicos, antitusivos, antianginosos, antiinfecciosos (p. ej., antibacterianos, antibióticos, antivirales), medicamentos contra la migraña, medicamentos para el tratamiento de úlceras gástricas, agentes dopaminérgicos, analgésicos, agentes de bloqueo beta-adrenérgicos, medicamentos cardiovasculares, hipoglucémicos, inmunomoduladores, surfactantes pulmonares, prostaglandinas, simpaticomiméticos, tranquilizantes, esteroides, vitaminas, hormonas sexuales, vacunas, ácidos nucleicos terapéuticos codificantes y no codificantes y otras proteínas terapéuticas y péptidos terapéuticos.

Los medicamentos ilustrativos que pueden emplearse para la administración por inhalación incluyen, aunque no de forma limitativa: salbutamol, terbutalina, fenoterol, orciprenalina, isoproterenol, isoetarina, bitolterol, epinefrina, tulobuterol, bambuterol, reproterol, adrenalina, ipratropio, oxitropio, tiotropio, beclometasona, betametasona, flunisolida, budesonida, mometasona, ciclesonida, rofleponida, aminofilina, diprofilina, teofilina, cromoglicato sódico,

nedocromil sódico, ketotifeno, azelastina, ergotamina, ciclosporina, salmeterol, fluticasona, formoterol, procaterol, indacaterol, TA2005, omalizumab, montelukast, zafirlukast, betametasona fosfato sódico, dexametasona, dexametasona fosfato sódico, acetato de dexametasona, prednisona, acetato de metilprednisolona, zileuton, insulina, atropina, prednisolona, benzfetamina, clorfentermina, amitriptilina, imipramina, clonidina, actinomicina c, bromocriptina, buprenorfina, pentamidina, calcitonina, leuprorelina, alfa-1-antitripsina, interferones, propranolol, laticortona, triamcinolona, dinoprost, xilometazolina, diazepam, lorazepam, ácido fólico, nicotinamida, clenbuterol, etinilestradiol, levonorgestrel y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos como sulfato de albuterol, fumarato de formoterol, xinafoato de salmeterol, dipropionato de beclometasona, acetónido de triamcinolona, propionato de fluticasona, bromuro de tiotropio, acetato de leuprorelina y mometasona furoato.

Otros fármacos que también pueden ser administrados por inhalación incluyen, aunque no de forma limitativa, acetaminofén, ibuprofeno, naproxeno sódico, clorhidrato de buprenorfina, clorhidrato de propoxifeno, napsilato de propoxifeno, clorhidrato de meperidina, clorhidrato de hidromorfona, sulfato de morfina, citrato de fentanilo, clorhidrato de oxycodona, fosfato de codeína, dihidrocodeína bitartrato, clorhidrato de pentazocina, hidrocodona bitartrato, tartrato de levorfanol, diflunisal, diamorfina, trolamina salicilato, clorhidrato de metadona, clorhidrato de nalbufina, nalorfina, tetrahidrocannabinol, ácido mefenámico, tartrato de butorfanol, salicilato de colina, butalbital, citrato de feniltoloxamina, citrato de difenhidramina, levomepromazina, clorhidrato de cinamedrina, meprobamato, tartrato de ergotamina, clorhidrato de propanolol, mucato de isometepteno, dicloralfenazona, sumatriptán, rizatriptán, zolmitriptán, naratriptán, eletriptán, barbitúricos (p. ej., pentobarbital, pentobarbital sódico, secobarbital sódico), benzodiazepinas (p. ej., clorhidrato de flurazepam, triazolam, tomazepam, clorhidrato de midazolam, lorazepam, clorhidrato de buspirona, prazepam, clorhidrato de clordiazepóxido, oxazepam, clorazepam dipotásico, diazepam, temazepam), lidocaína, prilocaína, xilocaína, bloqueadores beta-adrenérgicos, antagonistas del calcio (p. ej., nifedipina, clorhidrato de diltiazem y similares), nitratos (p. ej., nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, tetranitrato de pentaeritritol, tetranitrato de eritritilo), pamoato de hidroxicina, clorhidrato de hidroxicina, alprazolam, droperidol, halazepam, clormezazona, haloperidol, succinato de loxapina, clorhidrato de loxapina, tioridazina, clorhidrato de tioridazina, tiotixeno, clorhidrato de flufenazina, decanoato de flufenazina, enantato de flufenazina, clorhidrato de trifluoperazina, clorhidrato de clorpromazina, perfenazina, citrato de litio, proclorperazina, carbonato de litio, tosilato de bretilio, clorhidrato de esmolol, clorhidrato de verapamilo, amiodarona, clorhidrato de encaínida, digoxina, digitoxina, clorhidrato de mexiletina, fosfato de disopiramida, clorhidrato de procainamida, sulfato de quinidina, gluconato de quinidina, poligalacturonato de quinidina, acetato de flecainida, clorhidrato de tocainida, clorhidrato de lidocaína, fenilbutazona, sulindac, penicilamina, salsalato, piroxicam, azatioprina, indometacina, meclofenamato sódico, tiomalato sódico de oro, ketoprofeno, auranofina, aurotioglucosa, tolmetina sódica, colchicina, alopurinol, heparina, heparina sódica, warfarina sódica, uroquinasa, estreptoquinasa, altoplasa, ácido aminocaproico, pentoxifilina, empirin, ascriptin, ácido valproico, divalproato sódico, fenitoína, fenitoína sódica, clonazepam, primidona, fenobarbital, fenobarbital sódico, carbamazepina, amobarbital sódico, metsuximida, metarbital, mefobarbital, mefenitoína, fensuximida, parametadiona, etotoína, fenacemida, secobarbital sódico, clorazepam dipotásico, trimetadiona, etosuximida, clorhidrato de doxepina, amoxapina, clorhidrato de trazodona, clorhidrato de amitriptilina, clorhidrato de maprotilina, sulfato de fenelzina, clorhidrato de desipramina, clorhidrato de nortriptylina, sulfato de tranilcipromina, clorhidrato de fluoxetina, clorhidrato de doxepina, clorhidrato de imipramina, pamoato de imipramina, nortriptylina, clorhidrato de amitriptilina, isocarboxazida, clorhidrato de desipramina, maleato de trimipramina, clorhidrato de protriptylina, clorhidrato de hidroxicina, clorhidrato dedifenhidramina, maleato de clorfenamina, maleato de bromfeniramina, clemastina, azelastina, clorhidrato de ciproheptadina, citrato de terfenadina, clemastina, clorhidrato de triprolidina, maleato de carbinoxamina, clorhidrato de difenilpralina, tartrato de fenindamina, lamivudina, abacavir, aciclovir, ganciclovir, valganciclovir, cidofovir, foscarnet, maleato de azatadina, clorhidrato de tripelenamina, maleato de dexclorfeniramina, clorhidrato de metodilazina, tartrato de trimeprazina, camsilato de trimetafán, clorhidrato de fenoxibenzamina, clorhidrato de pargilina, deserpidina, diazóxido, monosulfato de guanetidina, minoxidil, rescinnamina, nitroprusiato de sodio, rauwolfia serpentina, alseroxilon, mesilato de fentolamina, reserpina, calcitonina, hormona paratiroidea, acitretina, sulfato de amikacina, aztreonam, bencidamina, calcipotriol, cloranfenicol, palmitato de cloranfenicol, succinato sódico de cloranfenicol, clorhidrato de ciprofloxacina, clorhidrato de clindamicina, palmitato de clindamicina, fosfato de clindamicina, efalizumab, metronidazol, clorhidrato de metronidazol, gentamicina, clorhidrato de lincomicina, sulfato de tobramicina, tacrolimus, clorhidrato de vancomicina, sulfato de polimixina B, colistimetato de sodio, sulfato de colistina, tetraciclina, griseofulvina, ketoconazol, interferón gamma, zidovudina, clorhidrato de amantadina, ribavirina, aciclovir, pentamidina, p. ej., isoetonato de pentamidina, cefalosporinas (p. ej., cefazolina sódica, cefradina, cefaclor, cefapirina sódica, ceftizoxima sódica, cefoperazona sódica, cefotetán disódico, cefuroxima axetilo, cefotaxima sódica, monohidrato de cefadroxilo, ceftazidima, cefalexina, cefalotina sódica, clorhidrato monohidrato de cefalexina, cefamandol nafato, cefoxitina sódica, cefonicid sódico, ceforanida, ceftriaxona sódica, ceftazidima, cefadroxilo, cefradina, cefuroxima sódica y similares), penicilinas (p. ej., ampicilina, amoxicilina, penicilina G benzatónica, ciclacilina, ampicilina sódica, penicilina G potásica, penicilina V potásica, piperacilina sódica, oxacilina sódica, clorhidrato de bacampicilina, cloxacilina sódica, ticarcilina disódica, azlocilina sódica, carindacilina sódica, penicilina G potásica, penicilina G procaínica, meticilina sódica, nafcilina sódica y similares), eritromicinas (p. ej. etilsuccinato de eritromicina, eritromicina, estolato de eritromicina, lactobionato de eritromicina, estearato de eritromicina, etilsuccinato de eritromicina y similares), tetraciclinas (p. ej., clorhidrato de tetraciclina, hclato de doxiciclina, clorhidrato de minociclina, GM-CSF, efedrina, pseudoefedrina, cloruro de amonio, andrógenos (p. ej., danazol, testosterona cipionato, fluoximesterona, etiltestosterona, testosterona enantiato, metiltestosterona,

fluoximesterona, testosterona cipionato), estrógenos (p. ej., estradiol, estropipato, estrógenos conjugados), progestágenos (p. ej., acetato de metoxiprogesterona, acetato de noretindrona), levotiroxina sódica, insulina humana, insulina de buey purificada, insulina de cerdo purificada, gliburida, clorpropamida, glipizida, tolbutamida, 5 tolazamida, rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona, clofibrato, levotiroxina sódica, probucol, lovastatina, rosuvastatina, niacina, desoxirribonucleasa, alginasa, superóxido dismutasa, lipasa, calcitonion, alfa-1-antitripsina, interferones, ácidos nucleicos codificantes o no codificantes que codifiquen alguna proteína adecuada para la administración por inhalación, eritropoyetina, famotidina, cimetidina, clorhidrato de ranitidina, omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, clorhidrato de meclizina, nabilona, proclorperazina, dimenhidrinato, clorhidrato de prometazina, tietilperazina, escopolamina, sildenafil, vardenafil, cilomilast, imiquimod o resiquimod. Cuando 10 proceda, estos medicamentos pueden administrarse en formas de sales alternativas.

Los excipientes pueden incluir, por ejemplo, tensioactivos, coadyuvantes de suspensión codisolventes y/o agentes formadores de masa en partículas.

15 Los tensioactivos adecuados incluyen los que se describen en EP-372777, GB-837465 y GB-994734, siendo Span 85, ácido oleico y/o lecitina los usados comúnmente en las formulaciones de aerosoles medicinales. Otros tensioactivos adecuados para usar en formulaciones de aerosoles medicinales incluyen fluorocarbonos solubles en HFA tales como los mencionados en WO 91/11173, GB-2263064, así como polietilenoóxido, copolímeros de bloques de polioxietileno-oxipropileno, tales como miembros de la serie Synperonic PE (Croda International Plc), polioxipropilenos, copolímeros 20 de polioxietileno-polioxipropileno-etilendiamina tales como miembros de la serie T Synperonic, etoxilatos de aceite de ricino tales como Alakasurf CO-40, monoglicéridos acetilados (p. ej., Myvacet 9-40 o 9-45 de Farma International), polivinilpirrolidona, polivinilacetato, alcohol polivinílico, polímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico y copolímeros de los mismos, trioleato de polioxietilenglicerilo (TagatTO), monooleato de polioxietilenglicerilo (TagatO o TagatO2 de Degussa), dioldiácidos tales como los descritos en WO 94/21228, ácido oligoláctico y derivados del mismo, tales como 25 los descritos en WO 94/21229, PEG funcionalizados tales como los descritos en WO 2003/059317, excipientes de amida y éster tales como los descritos en WO 2003/059331, PEG propoxilado (Antarox 31R1 de Solvay), ésteres de polioxietilenglicerol tales como los descritos en US-5536444, coloides protectores tales como los descritos en WO 95/15151, triésteres de glicerilo, succinatos diglicéricos capr(íl)icos (p. ej., Miglyol 829 de Condea Chemie GmbH), acetato de vitamina E, tocoferol (vitamina E), poliglicérido poliglicolizado (p. ej., Labrafac Hydro WL 1219 de Gattefosse, 30 Gennevilliers, Francia), polipropilenglicol, polietilenglicol, p. ej., PEG300, aminoácidos o derivados tales como los descritos en US-6136294 y otros tensioactivos en la misma familia química que los anteriores, pero que difieren en la longitud de la cadena de los grupos alquilo o polialcoxi.

Los codisolventes adecuados pueden incluir etanol, propanol, isopropanol y otros alcoholes, glicerol, polietilenglicol 400, 35 propilenglicol, decanol, sorbitol, manitol, lactitol, maltitol, glicofuro, dipropilenglicol, diésteres de propilenglicoles de ácidos grasos de cadena media (p. ej., Miglyol 840), ésteres de triglicéridos de ácidos grasos de cadena media (p. ej. Miglyol 810, 812), perfluorociclobutano, perfluoropentano, perfluorodimetilciclobutano, mentol, aceite de eucalipto, monolaurato de propilenglicol (lauroglicol), éster monoétilico de dietilenglicol (transcutol), miristato de isopropilo, hidrocarburos saturados en forma líquida y aceites esenciales. El etanol se usa comúnmente en formulaciones medicinales en aerosol.

Los coadyuvantes de suspensión adecuados pueden incluir lactosa, glucosa, sacarosa, D(+)-trehalosa, así como sus diversos hidratos, anómeros y/o enantiómeros, otros sacáridos tales como D-galactosa, maltosa, D(+)-rafinosa pentahidratada, sacarina sódica, polisacáridos tales como almidones, celulosas modificadas, dextrinas, 45 dextranos, DL-alanina, otros aminoácidos o derivados tales como los descritos en US-6136294, ácido ascórbico, sulfato sódico, cloruro o bromuro de cetilpiridinio, otras sales, p. ej., cloruro de sodio, carbonato cálcico, tartrato sódico, lactato cálcico u otros compuestos orgánicos, p. ej., urea o propilodona.

Sección experimental

50 **Ejemplos 1 y 2**

Ejemplo 1: Se pesó etanol (12,02 g) en un recipiente de acero inoxidable de 1 litro y el recipiente se enfrió hasta -70 °C. Se transfirió HFA-134a licuado (aproximadamente 600 g) al recipiente. La temperatura se ajustó a -55 °C, durante lo cual el recipiente se selló ligeramente con película sellable PARAFILM™ para protegerlo de la entrada 55 de humedad. Se maniobró un aparato ultrasónico que consistía en un procesador ultrasónico Hielscher UIP1000 con una sonda sonotrodo de 40 mm de diámetro sobre el recipiente y la punta de la sonda se sumergió a una profundidad de aproximadamente 4 cm dentro de la mezcla de propelente enfriada. La sonda y el recipiente se rodearon con una película de polietileno para sustituir la película sellable PARAFILM™. Con la unidad de alimentación ultrasónica con una capacidad de 1000 W encendida a la mitad de potencia (50 % de amplitud; 60 500 W) durante aproximadamente 30-45 segundos, se añadió el propionato de fluticasona micronizado (2,156 g; de un lote del fabricante del que se sabía que contenía aglomerados) y xinafoato de salmeterol micronizado (0,629 g) al recipiente levantando momentáneamente el recubrimiento. A continuación, se encendió el aparato ultrasónico a la máxima potencia 1000 W (100 % de amplitud) y se hizo funcionar durante 5 minutos revolviendo de vez en cuando el recipiente para asegurar un flujo global eficaz de las partículas en la mezcla de propelente. 65 La mezcla preparada de esta forma se pesó y entonces se añadió a un recipiente de carga de 2 litros de un aparato de llenado en frío con refrigeración. Se le añadió el HFA134a licuado de tal manera que el peso total

resultante de HFA134a después de la evaporación durante el proceso mencionado anteriormente era de 1187 g. La formulación resultante se llenó en alícuotas de 12 g dentro de botes de aluminio de 10 ml que tenían un revestimiento interior de fluoropolímero y se sellaron después con válvulas dosificadoras de 63 µl.

5 *Ejemplo de referencia 2:* El procedimiento del Ejemplo 1 se repitió, con la excepción de que en vez de utilizar una sonda ultrasónica alargada sumergida se aplicó un mezclador de alta cizalladura Silverson modelo L4R que funcionaba a 7000 rpm.

10 *Análisis de Andersen:* Se evaluó la distribución del tamaño de partícula aerodinámica emitida de 10 unidades inhaladoras del Ejemplo 1 y el Ejemplo de referencia 2 usando el impactador de cascada Andersen Mark II (ACI) (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, EE. UU.). Se realizaron tres pruebas con el impactador de cascada Andersen (ACI) sobre cada una de las formulaciones acoplado el IDM a una entrada según la farmacopea de EE. UU. (“garganta”) y accionándolo seis veces en la configuración del ACI. El caudal durante las pruebas fue de 1,69 metros cúbicos por hora (m³/h) (28,3 litros por minuto (lpm)). Se determinó el medicamento recogido del vástago de la válvula, del accionador, de la garganta, del chorro para la etapa 0 del ACI, de todas las placas de impacto del ACI (placas 0-7) y del filtro enjuagando cada sección individual con un volumen conocido de disolvente de solución de metanol al 85 %: acetato de amonio al 15 %). Las muestras recuperadas se analizaron usando una técnica analítica por HPLC. Las placas de impacto del ACI no se recubrieron para ninguna de las pruebas. Los resultados promediados de cada población se muestran en la Fig. 3 con respecto al contenido de propionato de fluticasona y la Fig. 4 con respecto al contenido de xinafoato de salmeterol.

20 **Ejemplos 3 a 7**

25 Se pesó el propionato de fluticasona micronizado (70 mg) en cada uno de los 5 frascos de cristal para muestras. Después se añadió un modelo de dispersante (etanol al 1 % en una mezcla de isooctano y decafluoropentano en una relación en peso de 52:48) (25 ml) a cada frasco. Entonces cada frasco se expuso a un régimen de dispersión específico según se detalla abajo usando bien un mezclador de alta cizalladura (modelo IKA T25 Ultra Turrax); una sonda sónica (modelo Hielscher UIP 100H con sonotrodo de 7; capacidad de 100 W) o un baño ultrasónico, (modelo Sonorex RKI06S) que contenía 1 litro de agua. La duración del procesamiento para cada régimen de dispersión fue de 2 minutos.

| Muestra | Régimen de dispersión | Condiciones específicas |
|-------------|--|---|
| Ej. Comp. 3 | Sonda ultrasónica alargada sumergida en dispersión (denominada en lo sucesivo “sonda ultrasónica sumergida”) | 100 W, ajuste de amplitud al 100 % con duración de pulso de 0,5 segundos |
| Ej. Ref. 4 | Mezclado con alta cizalladura – intensidad media | 10.000 rpm |
| Ej. Ref. 5 | Mezclado con alta cizalladura – intensidad alta | 20.000 rpm |
| Ej. Ref. 6 | Frasco de muestra sumergido en baño ultrasónico | baño activado |
| Ej. Ref. 7 | Frasco de muestra sumergido en baño ultrasónico con sonda adyacente al frasco (2 cm de distancia) en agua | Baño no activado pero sonda ultrasónica activada con ajuste de amplitud 100 con duración de pulso de 0,5 segundos |

30 1. *Sedimentación de la dispersión*

35 Se añadió cada dispersión a un cilindro medidor de 25 ml tapado separado que se agitó durante 5 segundos y luego se dejó reposar. Después de 2 minutos de reposo se leyó la altura del sedimento con las graduaciones de los cilindros medidores.

40 2. *Análisis del tamaño de partícula por difracción laser*

Procedimiento de clasificación por tamaño de partícula

45 Se añadió la suspensión de muestra que medir gota a gota a 100 ml de dispersante (0,05 % en volumen de lecitina en isooctano) en la unidad de presentación del analizador de tamaño de partícula Malvern Mastersizer 2000 SN 34355 - 36 ARD 0326 mientras se hacía circular con un agitador a 3000 rpm para obtener una medición del poder cubridor de entre 10 y 12. Después de 2 minutos de recirculación, se colocó un modelo de sonda ultrasónica Sonics Vibracell de Sonics and Materials Inc, EE. UU. en el dispersante y se encendió. Para asegurar la dispersión de cualquier grumo en la muestra, se alimentó eléctricamente la sonda con 6 W durante un periodo de 4 minutos. Después de apagar la sonda ultrasónica y dejar un tiempo de reposo de 2 minutos se hicieron mediciones (diez lecturas) en la muestra. Para descomponer cualquier aglomerado primario que quedara después de la fabricación de la muestra, se volvió a introducir la sonda en el dispersante y se alimentó eléctricamente con 30 W durante un periodo de 4 minutos. Se volvió a retirar la sonda y luego, tras un tiempo de reposo de 2 minutos, se hicieron mediciones (diez lecturas) sobre la muestra. Las pruebas se realizaron por duplicado en todas las muestras. Se ajustaron las propiedades ópticas según la teoría de Mie para el propionato de fluticasona a un índice de refracción = 1,750, absorbancia = 0,050.

55

Resultados

Las Figuras 5 a 9 muestran la distribución del tamaño de partícula para las Muestras 3 a 7, respectivamente. Se apreciará que para las muestras producidas usando la sonda ultrasónica sumergida, las mediciones con 6 W y 30 W se solapan esencialmente, lo que demuestra que el método consigue eliminar casi todos los aglomerados primarios. Las distribuciones de las otras muestras muestran un tamaño de partícula significativamente mayor en las mediciones con 6 W, lo que indica una cantidad significativa de aglomerados primarios en las dispersiones. La Figura 10 muestra un gráfico de barras con los datos de la distribución del tamaño de partícula para las mediciones con 6 W. Aquí se puede reconocer una clara diferencia entre la muestra preparada usando una sonda ultrasónica sumergida ($d(0,5) = 1,86$ micrómetros; $d(0,9) = 2,98$ micrómetros) en comparación con las otras muestras (media de cuatro muestras de referencia: $d(0,5) = 2,15$ micrómetros; $d(0,9) = 3,62$ micrómetros). La Figura 11 muestra un gráfico de barras con las diferencias de los datos de la distribución del tamaño de partícula para las mediciones con 6 W y 30 W. Este gráfico muestra que la diferencia en el tamaño medido para la muestra preparada con la sonda ultrasónica sumergida es poca y mucho menor que la observada para las otras muestras preparadas.

Ejemplos 8 a 13

El equipo y los materiales usados para fabricar las muestras son los mismos que los que se recogen en los Ejemplos 3 a 7, con la excepción de que el propionato de fluticasona micronizado utilizado era de un lote del fabricante diferente (del que también se sabía que contenía aglomerados).

Método

Se pesó el propionato de fluticasona (70 mg) en cada uno de los 5 frascos de cristal para muestras. Luego se añadió el modelo de dispersante (25 ml) a cada frasco. Después se expuso cada frasco al régimen de dispersión específico y a la duración de procesamiento que se detallan abajo.

| Muestra | Régimen y condiciones de dispersión | Duración |
|----------------|---|-----------------|
| Ej. Comp. 8 | Sonda ultrasónica alargada sumergida, ajuste de amplitud 100 %; duración del pulso 0,5 segundos | 2 minutos |
| Ej. Comp. 9 | Sonda ultrasónica sumergida como en el Ej. 8 | 4 minutos |
| Ej. Comp. 10 | Sonda ultrasónica sumergida como en el Ej. 8 | 8 minutos |
| Ej. Ref. 11 | Mezclado con alta cizalladura, 20.000 rpm | 2 minutos |
| Ej. Ref. 12 | Mezclado con alta cizalladura, 20.000 rpm | 4 minutos |
| Ej. Ref. 13 | Mezclado con alta cizalladura, 20.000 rpm | 8 minutos |

1. Sedimentación de la dispersión

Cada formulación preparada y dispersada se añadió a un cilindro medidor de 25 ml separado. Después de cerrar cada cilindro con un tapón, estos se agitaron durante 5 segundos, se dejaron reposar durante dos minutos y luego se tomaron fotografías del sedimento. Estas se proporcionan en la Figura 12.

2. Análisis del tamaño de partícula por difracción láser

El equipo, los materiales y el procedimiento de medición usados para el análisis del tamaño de partícula son esencialmente los mismos que los descritos para los Ejemplos 3 a 7. Las Figuras 13 a-c a 14 a-c muestran la distribución del tamaño de partícula medida de las Muestras 8 a 10 y 11 a 13, respectivamente. Se apreciará que para las muestras producidas usando la sonda ultrasónica sumergida, las mediciones con 6 W y 30 W se solapan esencialmente, lo que demuestra que el método consigue eliminar casi todos los aglomerados primarios. Las distribuciones para las muestras mezcladas con alta cizalladura muestran un tamaño de partícula significativamente mayor en las mediciones con 6 W y una distancia significativa entre las curvas de las mediciones con 6 W y 30 W, lo que indica una cantidad significativa de aglomerados primarios en las dispersiones tras un mezclado con alta cizalladura. Además, las distribuciones para las muestras mezcladas con alta cizalladura con unos tiempos de procesamiento de 2,4 y 8 minutos no mostraron una diferencia significativa, lo que sugiere que una mayor duración de procesamiento no efectúa ninguna eliminación significativamente mayor de aglomerados.

Fotografías ilustrativas realizadas por microscopio electrónico de barrido

Las Figuras 15a y b muestran fotografías de un microscopio electrónico de barrido del tipo típico de aglomerados observados de sustancias de partida de propionato de fluticasona micronizadas. Las Figuras 16 a y b representan fotografías de un microscopio electrónico de barrido de las dispersiones típicas de partículas de propionato de fluticasona observadas después del procesamiento con una sonda ultrasónica alargada sumergida.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método de fabricación de botes de aerosol medicinal que contienen una formulación medicinal que comprende un medicamento en partículas dispersado en propelente HFA 134a y/o HFA 227 licuado, en donde el número objetivo de botes que llenar es superior a 500, comprendiendo el método las siguientes etapas:
- 10 (a) proveer una mezcla que comprende un medicamento en partículas y propelente HFA 134a y/o HFA 227 licuado y, opcionalmente, otro componente o componentes propelentes distintos de HFA 134a/HFA 227;
tanto simultánea como posteriormente a dicha provisión (etapa a),
- (b) exponer dicha mezcla a la acción de una o más sondas ultrasónicas alimentadas eléctricamente, dichas una o más sondas estando sumergidas en dicha mezcla, mientras se agita dicha mezcla; posteriormente a dichas etapas de provisión y exposición (etapas a y b),
- 15 (c) llenar los recipientes tipo aerosol con la mezcla tratada y después unir una válvula a cada recipiente llenado (llenado en frío) o, de forma alternativa, llenar los recipientes tipo aerosol con la mezcla tratada a través de una válvula previamente unida a cada recipiente (llenado a presión).
- 20 2. Un método según la reivindicación 1, donde dicha mezcla se expone a la aplicación de al menos un total de 200 kilovatios segundo por litro (kW·s/litro), en particular la aplicación de al menos un total de 450 kW·s/litro, más particularmente la aplicación de al menos un total de 750 kW·s/litro.
- 25 3. Un método según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde dicha una o más sondas ultrasónicas sumergidas alimentadas eléctricamente se alimentan de forma discontinua, en particular pulsada.
- 30 4. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde las etapas de provisión y exposición (etapas a y b) comprenden las operaciones de (i) añadir a un recipiente el medicamento en partículas, propelente HFA 134a y/o HFA 227 licuado y, si se utiliza, otro componente o componentes propelentes distintos de HFA 134a/HFA 227, en donde dichas una o más sondas ultrasónicas sumergidas y alimentadas eléctricamente se sitúan en dicho recipiente.
- 35 5. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde las etapas de provisión y exposición (etapas a y b) comprenden las operaciones de (i) añadir a un recipiente el medicamento en partículas, propelente HFA 134a y/o HFA 227 licuado y, si se utiliza, otro componente o componentes propelentes distintos de HFA 134a/HFA 227; (ii) hacer circular la mezcla fuera del recipiente y devolverla al recipiente a través de un circuito de recirculación; y en donde dicha una o más sondas ultrasónicas sumergidas y alimentadas eléctricamente se colocan en el circuito de recirculación o en el recipiente o, si es aplicable, en ambos.
- 40 6. Un método según la reivindicación 4 o 5, en donde la mezcla se mezcla en dicho recipiente, en particular la mezcla se mezcla a través de un mezclador con alta cizalladura en dicho recipiente.
- 45 7. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el método incluye exponer dicha mezcla a dos o más sondas ultrasónicas sumergidas y alimentadas eléctricamente.
- 50 8. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en donde la etapa de llenado (c) comprende las operaciones de (i) transferir la mezcla tratada a un segundo recipiente en una línea de llenado; (ii) hacer circular la mezcla tratada fuera del segundo recipiente y devolverla al segundo recipiente a través de un segundo circuito de recirculación en la línea de llenado; y (iii) suministrar, desde la línea de llenado mediante un cabezal de llenado, una alícuota dosificada de la mezcla tratada en el recipiente tipo aerosol.
- 55 9. Un método según la reivindicación 8, en donde la etapa de llenado (etapa c) comprende exponer dicha mezcla tratada a la acción de una o más sondas ultrasónicas alimentadas eléctricamente, mientras se agita dicha mezcla tratada, estando dicha una o más sondas sumergidas en dicha mezcla tratada y situadas en el circuito de recirculación de la línea de llenado o en el recipiente de llenado de la línea de llenado, o si es aplicable, en ambos.
- 60 10. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde en la etapa de provisión (etapa a), las cantidades de medicamento en partículas, HFA 134a y/o HFA 227 licuado y, si se usan, otro(s) componente(s), son iguales a esa cantidad considerada necesaria para el número objetivo seleccionado de botes que llenar.
- 65 11. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde en la etapa de provisión (etapa a), la cantidad de medicamento en partículas es igual a la cantidad considerada necesaria para el número objetivo seleccionado de botes que llenar, y en donde la cantidad de propelente HFA 134a y/o HFA 227 licuado es inferior a la cantidad considerada necesaria para el número objetivo seleccionado de botes que llenar y, si se utiliza(n), otro(s) componente(s), las cantidades son iguales o inferiores a la cantidad considerada necesaria para el número objetivo seleccionado de botes que llenar; y en donde el

- 5 método comprende una etapa adicional anterior a la etapa de llenado (etapa c) y después de las etapas de provisión y exposición (etapas a y b), comprendiendo dicha etapa adicional combinar propelente HFA 134a y/o HFA 227 licuado y, si es aplicable, otro(s) componente(s) con la mezcla tratada, de manera que la cantidad de propelente y otro(s) componente(s), si se utilizan, es igual a la(s) cantidad(es) considerada(s) necesaria(s) para el número objetivo seleccionado de botes que llenar.
- 10 12. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el medicamento se selecciona del grupo que consiste en un antiinflamatorio, antialérgico, antiasmático, antihistamínico, agente anticolinérgico, anorexígeno, antidepresivo, agentes antihipertensivos, agente antineoplásico, antitusivo, antianginoso, antiinfeccioso, medicamento contra la migraña, medicamento para el tratamiento de úlceras gástricas, agente dopaminérgico, analgésico, agente de bloqueo beta-adrenérgico, medicamento cardiovascular, hipoglucémico, inmunomodulador, surfactante pulmonar, prostaglandina, simpaticomimético, tranquilizante, esteroide, vitamina, hormona sexual, vacuna, ácido nucleico terapéutico codificante y no codificante, otra proteína terapéutica y otro péptido terapéutico, y mezclas de los mismos.
- 15 13. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la válvula es una válvula dosificadora.

100 ↘

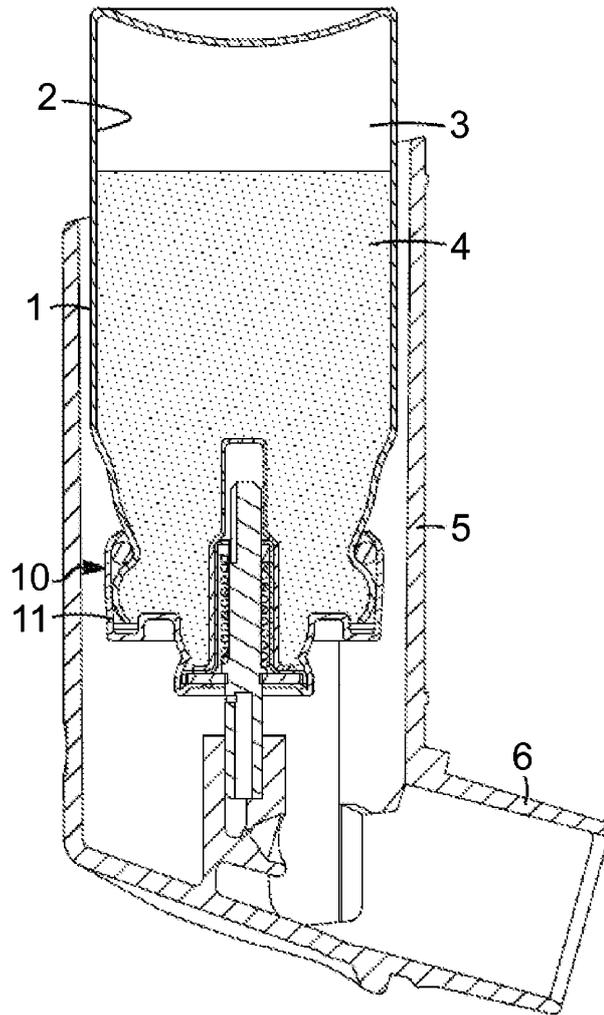


FIG. 1

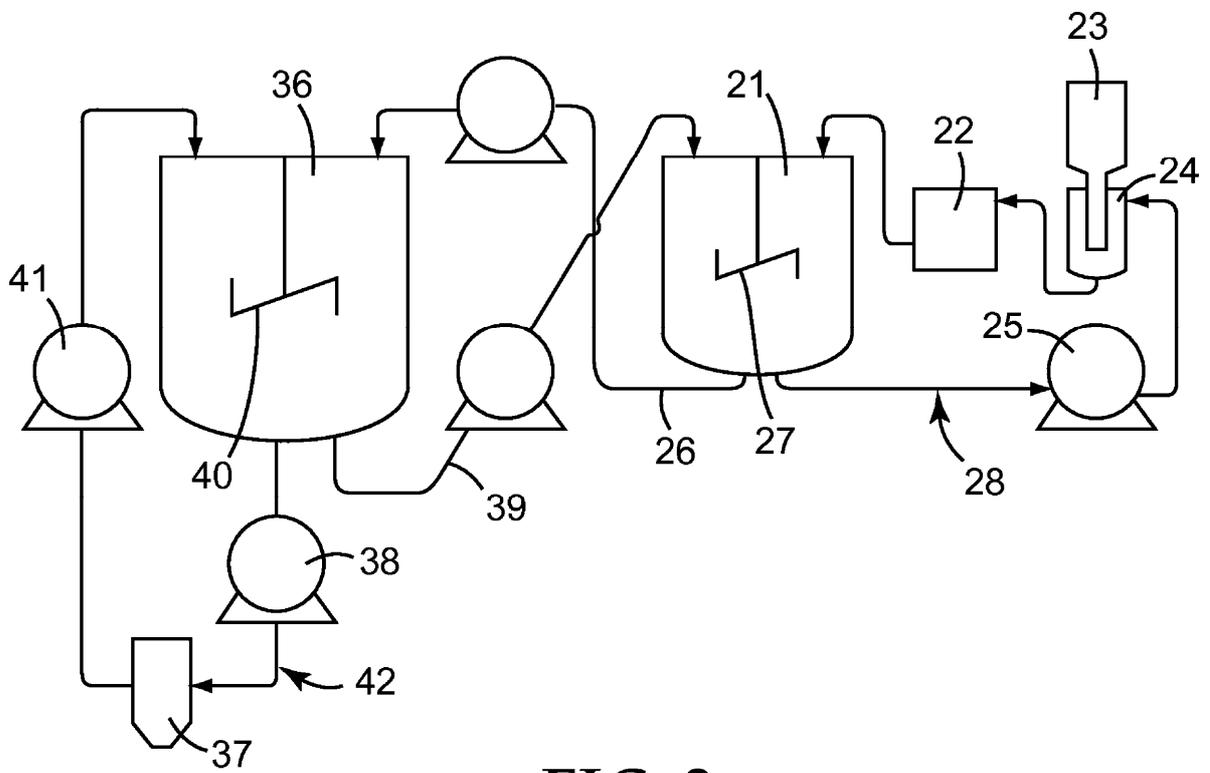


FIG. 2

Perfil Andersen para IDM fabricados usando un ingrediente activo en partículas del que se sabe que tiene aglomerados, fabricado usando mezclado de alta cizalladura o sonda ultrasónica sumergida

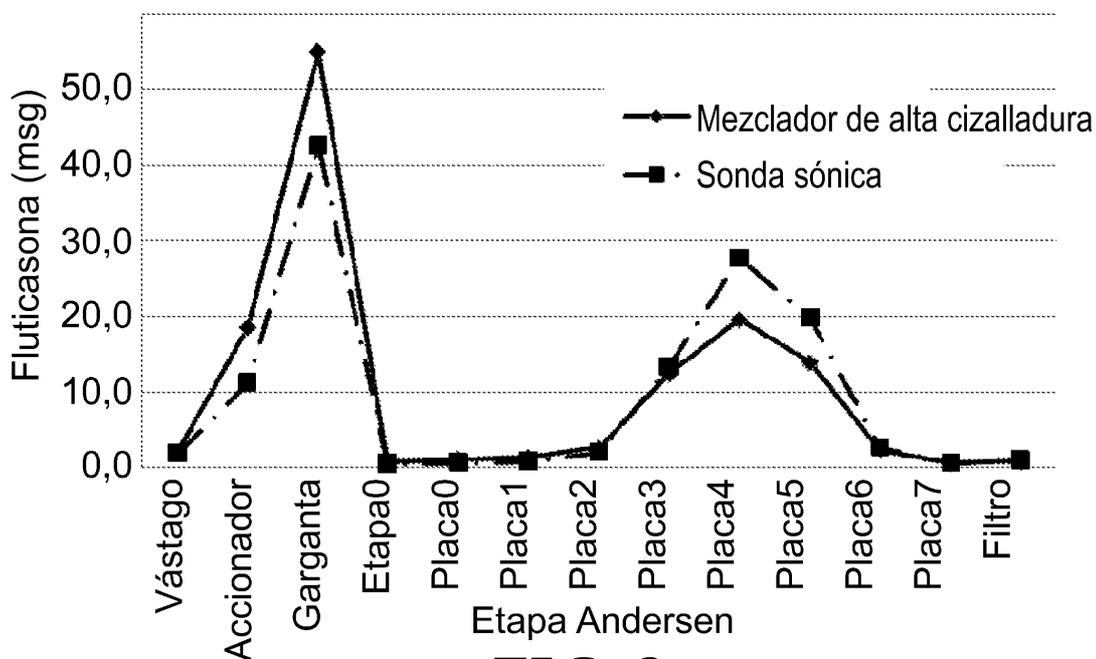


FIG. 3

Perfil Andersen para IDM fabricados usando un ingrediente activo en partículas del que se sabe que tiene aglomerados, fabricado usando mezclado de alta cizalladura o sonda ultrasónica sumergida

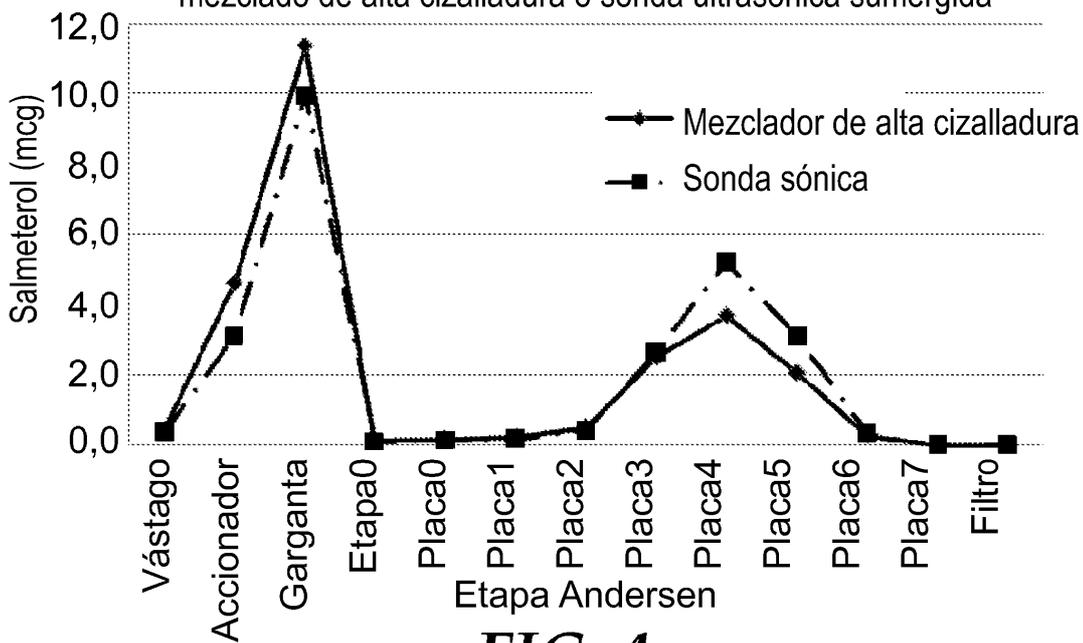


FIG. 4

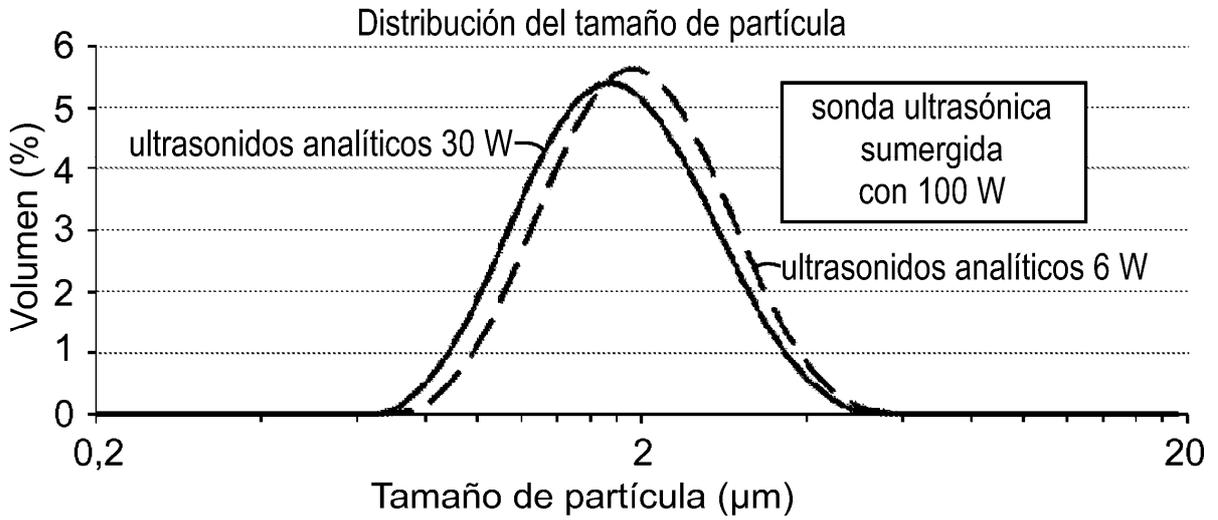


FIG. 5

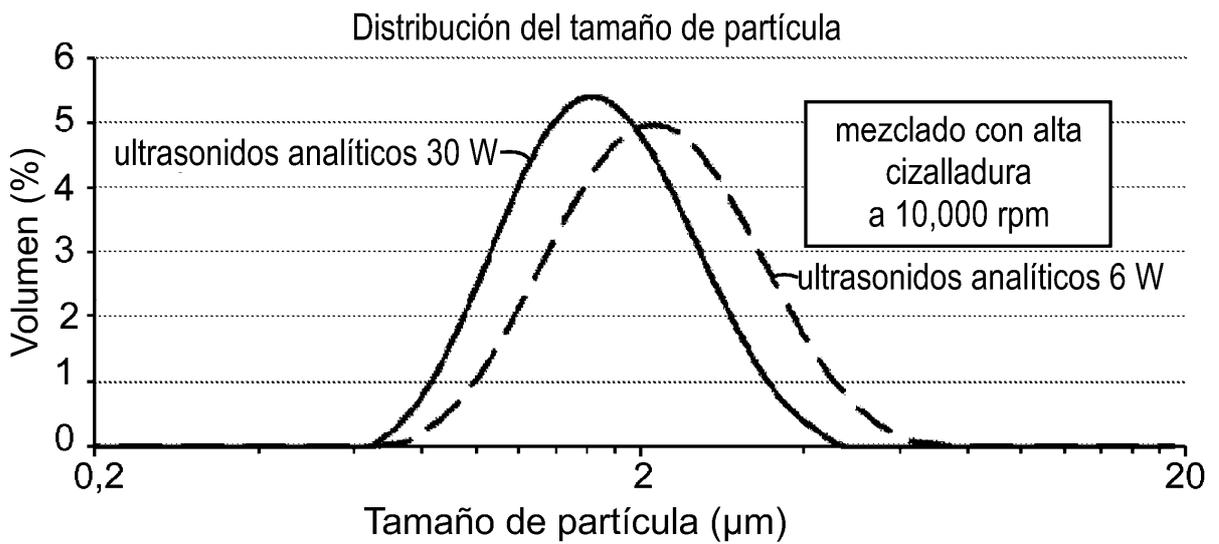


FIG. 6

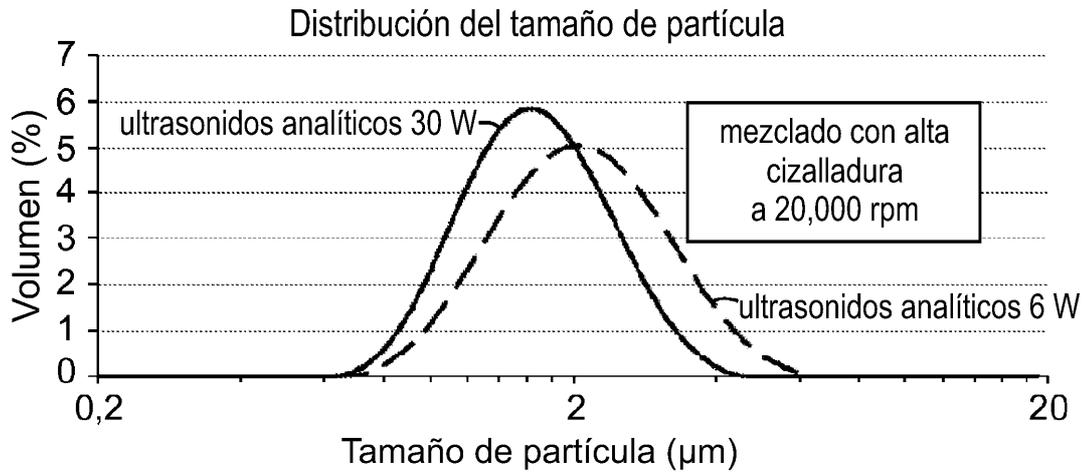


FIG. 7

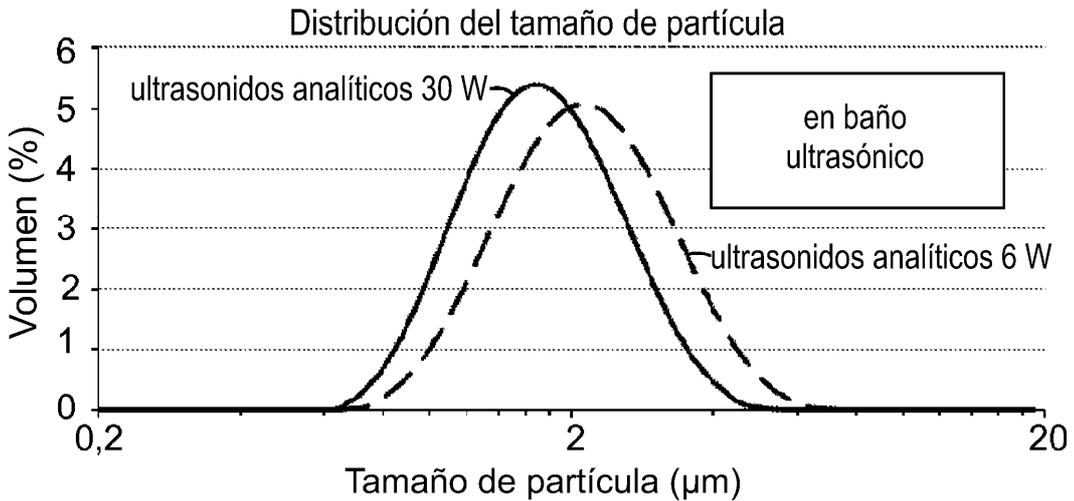


FIG. 8

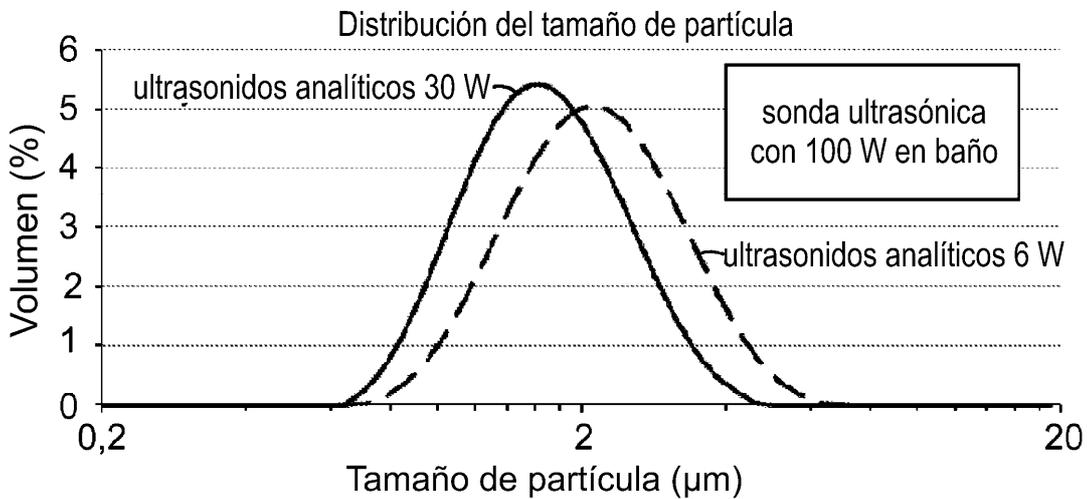


FIG. 9

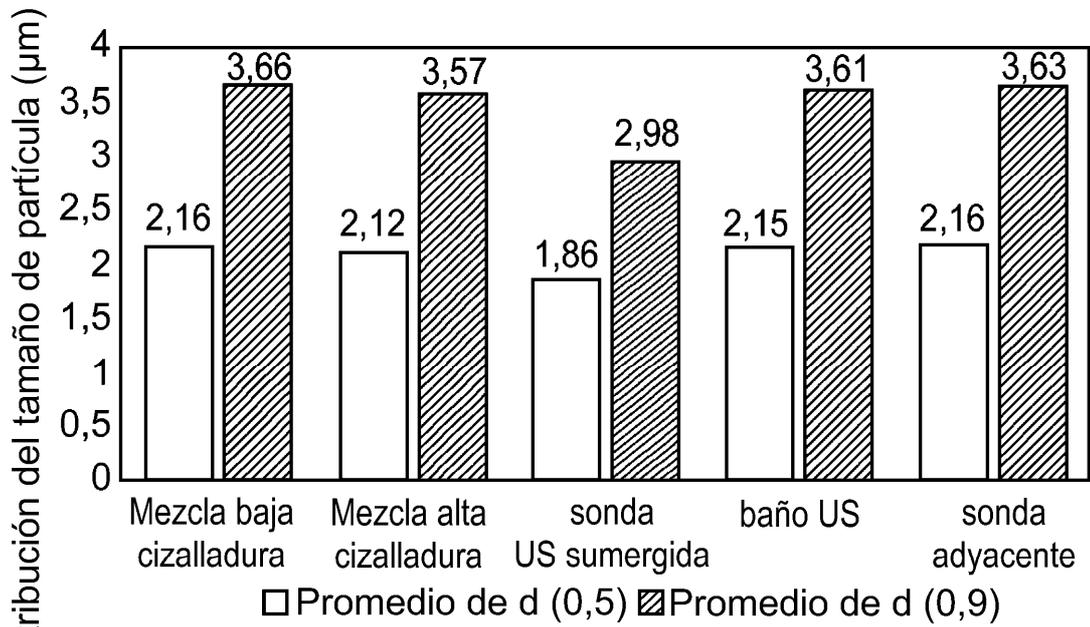


FIG. 10

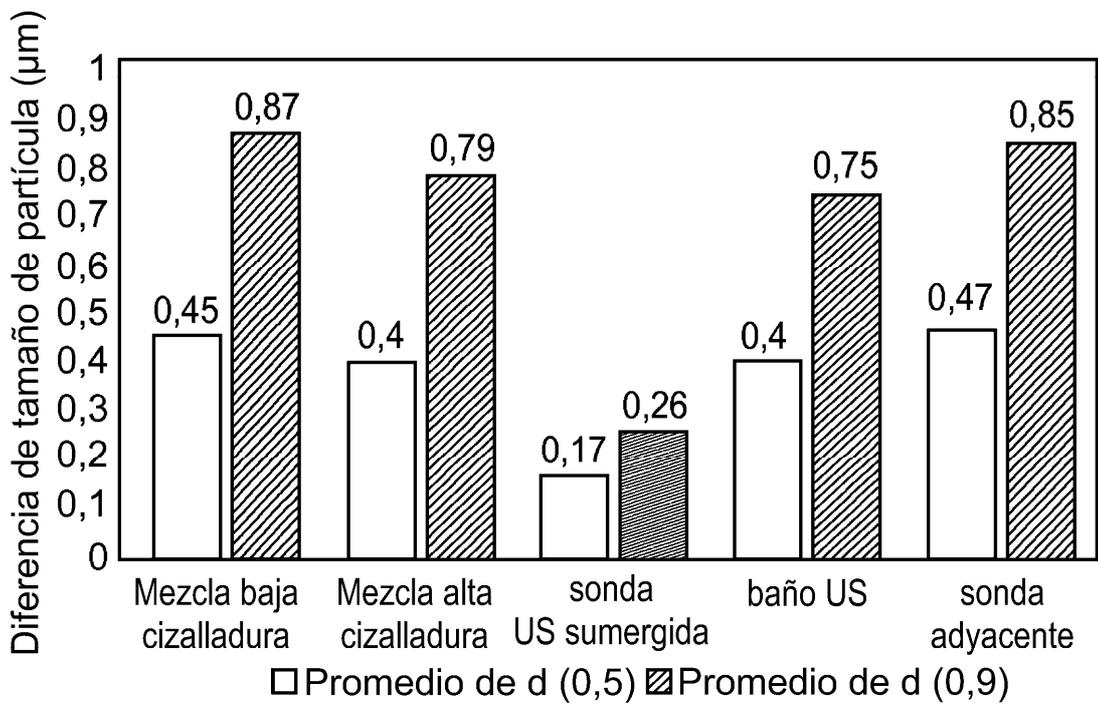


FIG. 11

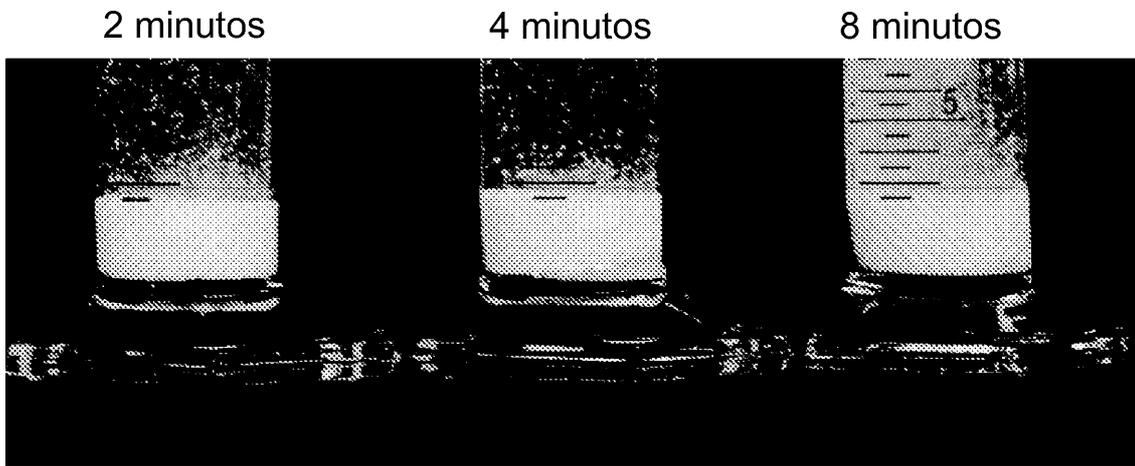


FIG. 12a

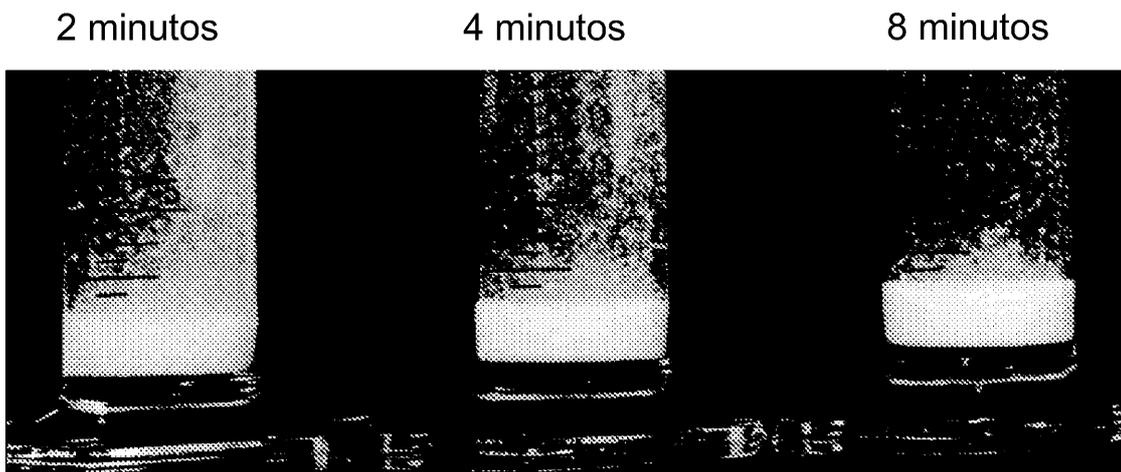


FIG. 12b

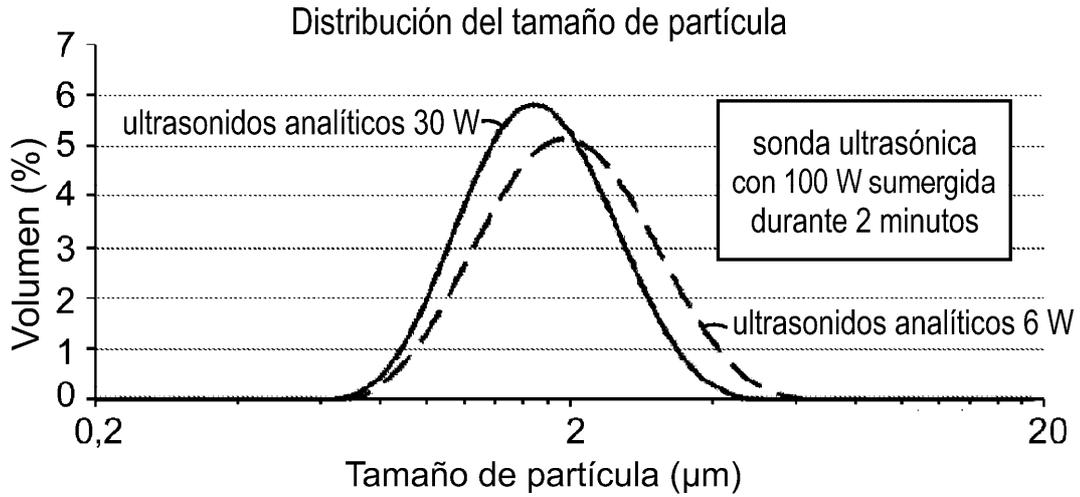


FIG. 13a

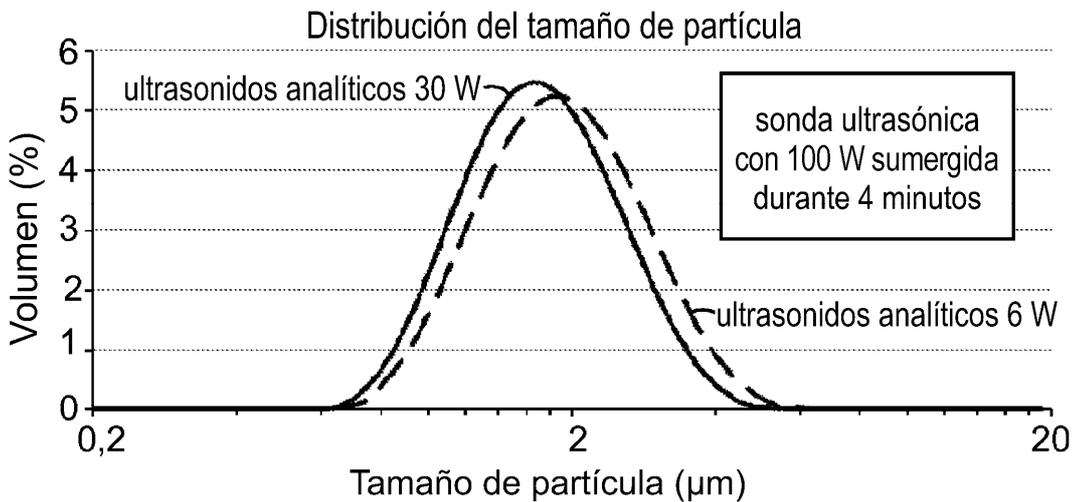


FIG. 13b

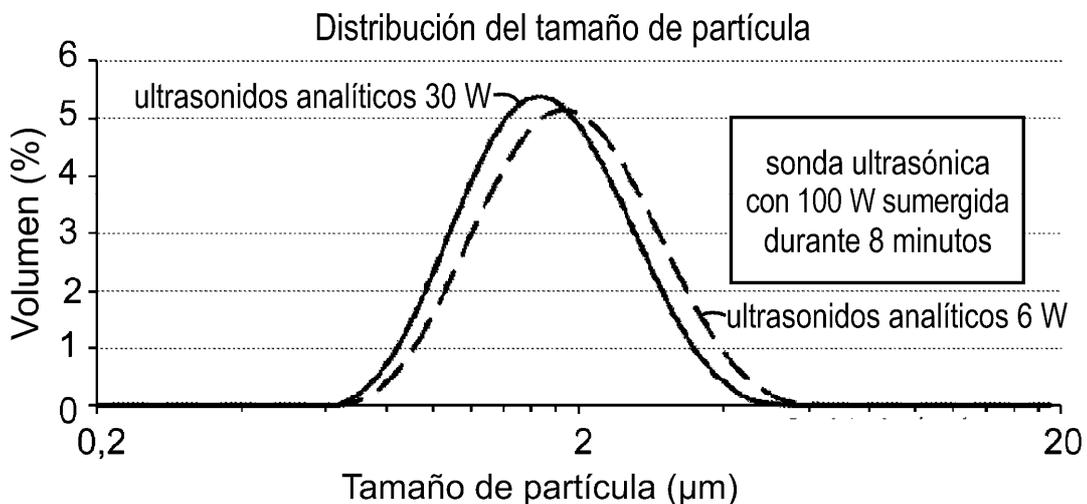


FIG. 13c

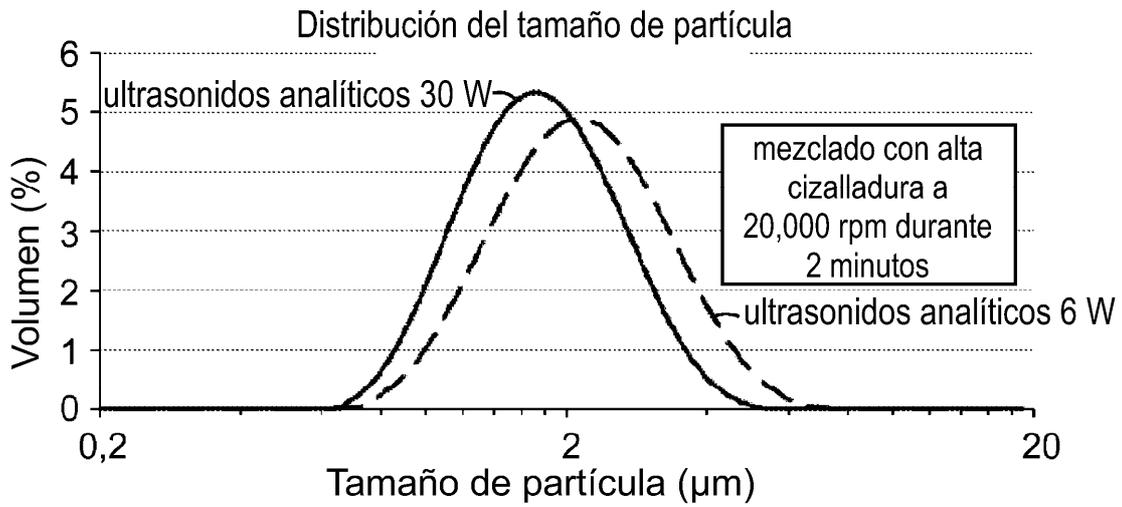


FIG. 14a

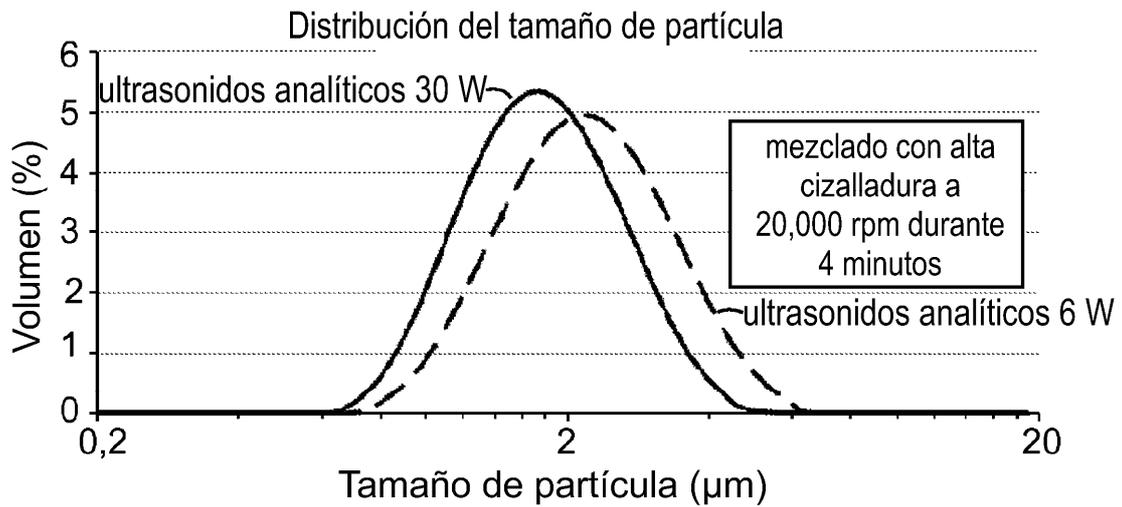


FIG. 14b

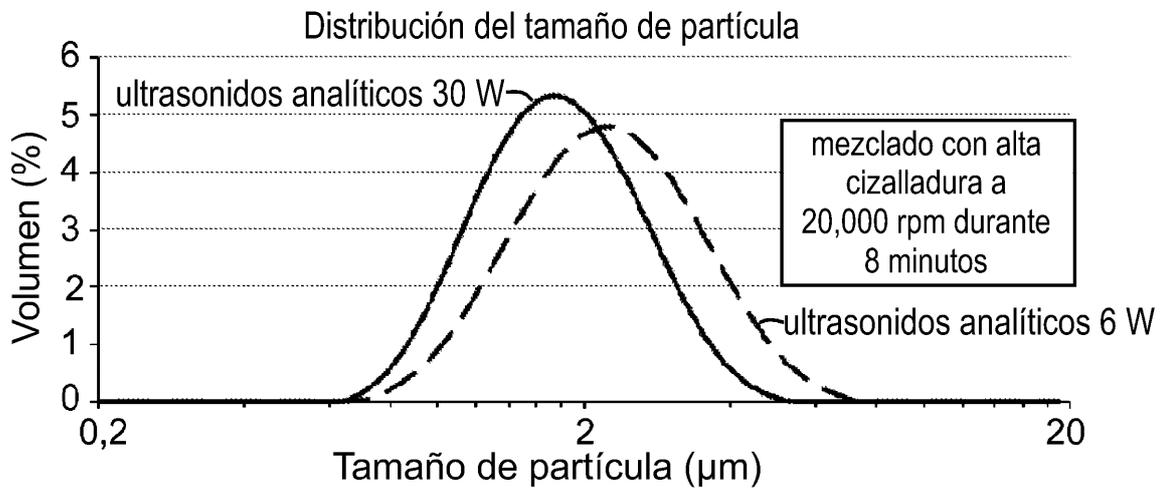


FIG. 14c

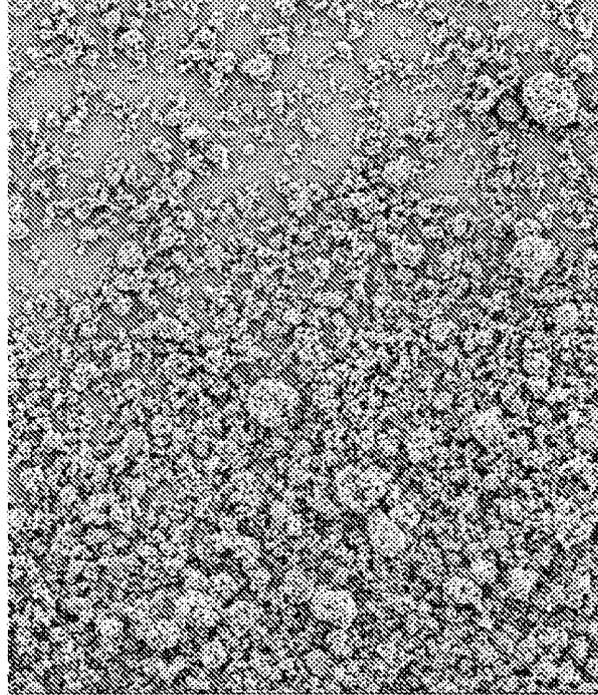


FIG. 15a $\overline{10 \mu\text{m}}$

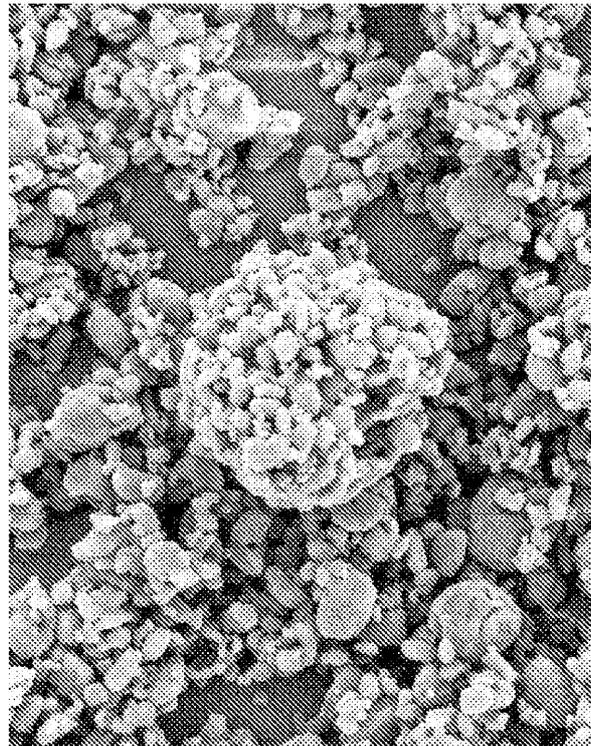


FIG. 15b $\overline{2 \mu\text{m}}$

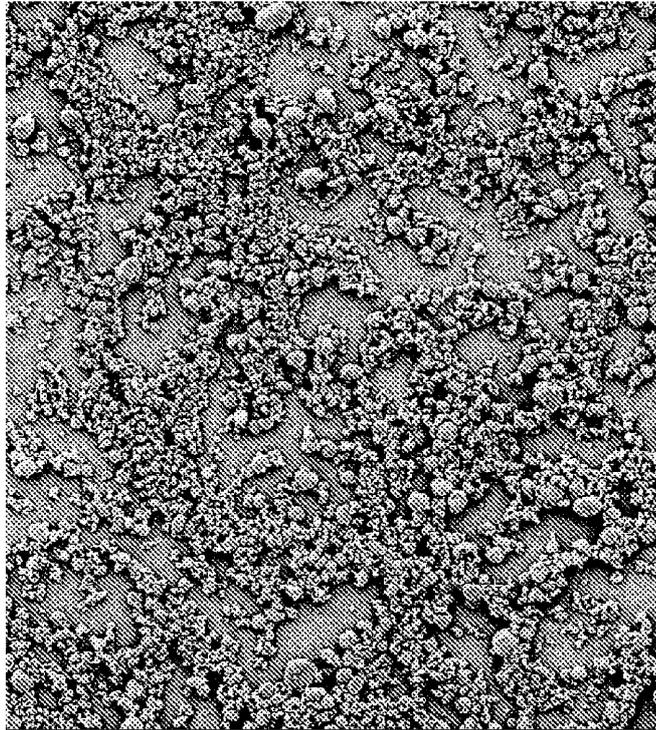


FIG. 16a $\overline{10 \mu\text{m}}$

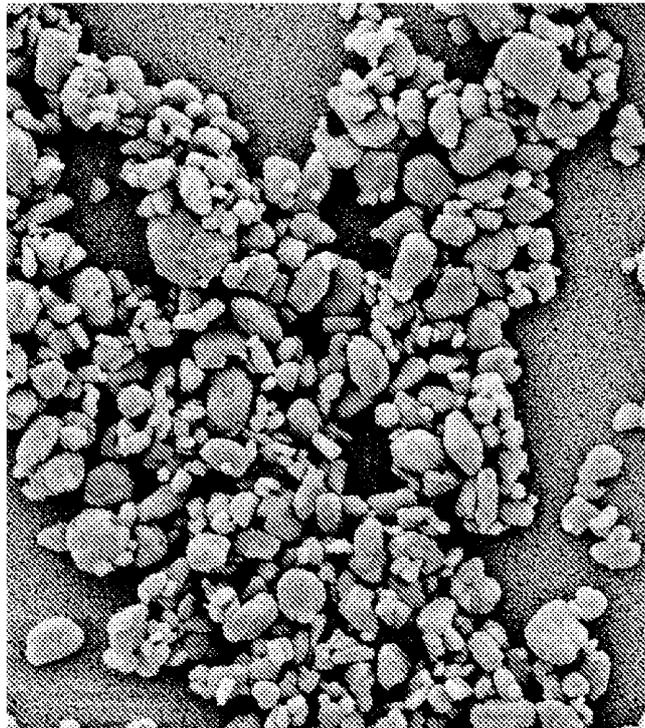


FIG. 16b $\overline{2 \mu\text{m}}$