(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 668 780**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/12 (2006.01)
B65D 83/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.08.2004** **PCT/US2004/027539**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **17.03.2005** **WO05023330**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.08.2004** **E 04782101 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.03.2018** **EP 1658105**

(54) Título: **Inhalador de dosificación farmacéutica medida y procedimientos relacionados con el mismo**

(30) Prioridad:

29.08.2003 US 499250 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.05.2018

(73) Titular/es:

GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB

(72) Inventor/es:

MILLER, JOHN F.;
SOMMERVILLE, MARK L. y
SCHULTZ, ROBERT D.

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 668 780 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhalador de dosificación farmacéutica medida y procedimientos relacionados con el mismo

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con dispositivos médicos útiles en el tratamiento de trastornos respiratorios.

Antecedentes de la invención

El uso de aerosoles para administrar medicamentos se conoce desde hace varias décadas. Dichos aerosoles generalmente comprenden uno o más medicamentos, uno o más propulsores y opcionalmente uno o más aditivos, por ejemplo un tensioactivo o un cosolvente, tal como etanol. Históricamente, los propulsores de aerosol más comúnmente usados para medicamentos han sido propulsor 11 (CCl_3F), propulsor 114 (CF_2ClCF_2Cl), propulsor 12 (CCl_2F_2) o combinaciones de estos. Sin embargo, ahora se cree que la liberación de esos propulsores a la atmósfera contribuye a la degradación del ozono estratosférico y, por lo tanto, existe la necesidad de proporcionar formulaciones en aerosol para medicamentos que empleen los llamados propulsores "amigables con el ozono".

Los recipientes para formulaciones de aerosol comúnmente comprenden un cuerpo de vial (por ejemplo, un bote o recipiente) acoplado a una válvula. La válvula comprende un vástago de válvula a través del cual se dispensan las formulaciones. Generalmente, la válvula incluye uno o más sellos de válvula de caucho destinados a permitir el movimiento recíproco del vástago de la válvula que evita la fuga del propulsor del recipiente. Los inhaladores de dosificación medida comprenden una válvula que está diseñada para suministrar una cantidad medida de una formulación de aerosol al receptor por accionamiento. Dicha válvula de medición generalmente comprende una cámara de medición que es de un volumen predeterminado y que hace que la dosificación por accionamiento sea una cantidad precisa, predeterminada.

La válvula de medición se acopla típicamente en un recipiente al bote con contacto a través de una empaquetadura de sellamiento para evitar la fuga de propulsor y/o sustancia farmacológica fuera del recipiente en la unión. La empaquetadura comprende típicamente un material elastomérico, por ejemplo, polietileno de baja densidad, clorobutilo, cauchos de acrilonitrilo butadieno, caucho de butilo, un polímero de monómero de dieno propileno de etileno (EPDM), neopreno o cloropreno. Dichos materiales elastoméricos pueden ser carbón negro o mineral lleno.

Las válvulas para uso en MDI están disponibles a partir de diferentes fabricantes conocidos en la industria de aerosol; por ejemplo, de Valois, Francia (por ejemplo, DF10, DF30, DF60), Bespak plc, Reino Unido (por ejemplo, BK300, BK356, BK357) o 3M-Neotechnic Limited, Reino Unido (por ejemplo, SpraymiserTM). Las válvulas de medición se usan en asociación con latas disponibles comercialmente, por ejemplo bidones de metal, por ejemplo bidones de aluminio, adecuadas para suministrar formulaciones farmacéuticas en aerosol.

Los MDI que incorporan un sello de válvula o una empaquetadura de sellado como se divulgó anteriormente generalmente funcionan de manera adecuada con propulsores de CFC, tales como propulsor 11 (CCl_3F), propulsor 114 (CF_2ClCF_2Cl), propulsor 12 (CCl_2F_2). Sin embargo, como se mencionó anteriormente, existe la necesidad de sustituir los denominados propulsores amigables con el ozono por los propulsores de CFC en aerosoles. Una clase de propulsores que se cree que tienen efectos mínimos de agotamiento del ozono en comparación con los clorofluorocarbonos convencionales comprende fluorocarbonos y clorofluorocarbonos que contienen hidrógeno. Esa clase incluye, pero no se limita a, hidrofluoroalcanos (HFA), por ejemplo, 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA134a), 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano (HFA) 227) y mezclas de los mismos. Sin embargo, han surgido diversos problemas con formulaciones farmacéuticas en aerosol preparadas usando propulsores HFA, en particular con respecto a la estabilidad de las formulaciones.

Las formulaciones en aerosoles farmacéuticos generalmente comprenden una solución o una suspensión. También es posible una mezcla de suspensión y una pequeña cantidad de medicamento disuelto, pero generalmente indeseable (como se describe a continuación). Algunas formulaciones en solución tienen la desventaja de que la sustancia farmacológica contenida en ellas es más susceptible a la degradación que cuando está en forma sólida. Además, las formulaciones en solución pueden asociarse con problemas para controlar el tamaño de las gotas, lo que a su vez afecta el perfil terapéutico. Por lo tanto, generalmente se prefieren las formulaciones en suspensión.

Para obtener la aprobación regulatoria, los productos de formulación farmacéutica en aerosol deben cumplir especificaciones estrictas. Un parámetro que generalmente debe satisfacerse, y para el cual generalmente se especifica un nivel, es la masa de partículas finas (FPM). La FPM es una medida de la cantidad de medicamento que tiene el potencial de alcanzar los pulmones internos (los bronquiolos pequeños y los alvéolos) con base en la proporción de partículas de medicamento con un diámetro dentro de un cierto intervalo, generalmente inferior a 5 micrómetros. La FPM de un accionamiento de un MDI generalmente se calcula sobre la base de la suma de la cantidad de medicamento depositada en las etapas 3, 4 y 5 de un apilamiento de impacto en cascada de Andersen según lo determinado por el análisis de HPLC estándar. Los efectos secundarios potenciales se minimizan y se

desperdicia una cantidad menor de sustancia farmacológica si la FPM constituye un porcentaje tan alto como sea posible de la masa total del medicamento.

En formulaciones en suspensión, se controla generalmente el tamaño de partícula de la dosificación emitida durante la fabricación por el tamaño al que se reduce el medicamento sólido, usualmente por micronización. Durante el almacenamiento de algunas suspensiones de medicamentos en un HFA, sin embargo, se han encontrado varios cambios que tienen el efecto de reducir la FPM. Una caída en FPM indica que se reduce la cantidad efectiva de medicamento terapéuticamente disponible para el paciente. Eso es indeseable y, en última instancia, puede tener un impacto en la efectividad del medicamento. Ese problema es particularmente agudo cuando la dosificación que debe dispensarse es baja, que es el caso de ciertos medicamentos potentes, como los beta agonistas de acción prolongada, que son broncodilatadores.

Se han propuesto diferentes mecanismos mediante los cuales puede estar teniendo lugar la reducción en FPM: puede producirse crecimiento de tamaño de partícula si el medicamento suspendido tiene una solubilidad suficiente en el propulsor, un proceso conocido como Maduración de Ostwald. Alternativamente, o adicionalmente, las partículas pequeñas pueden tener la tendencia a agregarse o adherirse a partes del interior del MDI, por ejemplo, el bote o válvula. Las partículas pequeñas también pueden ser absorbidas o adsorbidas en los componentes de goma de la válvula. Dado que los procesos de adherencia y absorción son más prevalentes entre partículas pequeñas, esos procesos pueden conducir a una disminución en FPM como una fracción del medicamento administrado, así como a una reducción en el contenido total de medicamento (TDC) del bote disponible para el paciente. Se ha encontrado además que los procesos de adherencia y absorción pueden no solo dar como resultado la pérdida del medicamento disponible, sino que también pueden afectar negativamente a la función del dispositivo, que resulta en que la válvula se adhiera o se bloqueen los orificios.

Es esencial que la dosificación prescrita de medicamento en aerosol entregado desde el MDI al paciente cumpla consistentemente con las especificaciones reivindicadas por el fabricante y cumpla con los requisitos de la FDA y otras autoridades reguladoras. Es decir, cada dosificación dispensada desde el MDI debe ser la misma dentro de tolerancias cercanas. Por lo tanto, es importante que la formulación sea sustancialmente homogénea en todo el bote y la dosificación administrada en el momento del accionamiento de la válvula de medición y que permanezca sustancialmente igual incluso después del almacenamiento.

Se han tomado varios enfoques para abordar los problemas mencionados anteriormente. Un enfoque es la adición de uno o más adyuvantes a la suspensión de medicamento; por ejemplo, adyuvantes seleccionados entre alcoholes, alcanos, dimetil éter, tensioactivos (por ejemplo, tensioactivos fluorados o no fluorados, ácidos carboxílicos, polietoxilados, etc.) e incluso propulsores de clorofluorocarbono convencionales en pequeñas cantidades (a niveles destinados a mantener un mínimo daño potencial al ozono) han demostrado tener algún efecto en la mitigación de los problemas de FPM. Se han divulgado tales enfoques, por ejemplo, en los documentos EP0372777, WO91/04011, WO91/11173, WO91/11495 y WO91/14422. El documento WO92/00061 divulga tensioactivos no fluorados para uso con propulsores fluorocarbonados. Los tensioactivos fluorados se pueden usar para estabilizar suspensiones de medicamentos micronizadas en propulsores de fluorocarbono tales como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (P134a) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano (P227), véase, por ejemplo, los documentos US4.352.789, US5.126.123, US5.376.359, solicitud de los Estados Unidos 09/580.008, WO91/11173, WO91/14422, WO92/00062 y WO96/09816.

En los documentos WO96/32345, WO96/32151, WO96/32150 y WO96/32099 se divulgan bidones de aerosol recubiertos con uno o más polímeros fluorocarbonados, opcionalmente en combinación con uno o más polímeros no fluorocarbonados, que reducen la deposición en las paredes de bidones de partículas de medicamento de la formulación en aerosol de propulsor alternativo farmacéutico contenido en ellas.

En el documento WO 03/049786 se divulga que la deposición del fármaco sobre un sello elastomérico, y varios otros problemas asociados con la lubricación, la flexibilidad y la capacidad de sellado de un sello elastomérico pueden superarse mediante la adición de un recubrimiento de barrera de baja fricción de organotitanio a la superficie de sello. Un paso de pretratamiento en la que el sello elastomérico se trata como sigue se divulga también en ella: se proporciona el sustrato elastomérico en un baño que comprende un alcohol y un material alcalino a una temperatura de baño efectiva para el tratamiento, se proporciona energía ultrasónica al baño a una frecuencia de tratamiento efectiva y nivel de potencia durante un tiempo suficiente para tratar el sustrato elastomérico, se enjuaga el sustrato elastomérico tratado con agua desionizada; y se seca el sustrato elastomérico tratado y enjuagado. Se dice que el paso de pretratamiento permite una adhesión y unión superiores del recubrimiento con base en organotitanio. En general, sin embargo, los pasos de recubrimiento de material adicional se suman a los gastos de fabricación del producto farmacéutico final y la presencia de un recubrimiento puede causar toxicidad adicional y hacer necesarias pruebas de seguridad.

La presente invención se refiere a dispositivos médicos, tales como inhaladores de dosificaciones medidas, que pueden proporcionar una estabilidad mejorada de las formulaciones farmacéuticas contenidas en los mismos.

Sumario de la invención

Los solicitantes han descubierto sorprendentemente que cuando el sello de cuello (o tapa) de un inhalador de dosificaciones medidas (MDI) comprende un material elastomérico diferente que el material usado para un sellado del vástago en la válvula de medición del (MDI), una formulación farmacéutica contenida en el MDI puede exhibir una estabilidad mejorada (por ejemplo, una disminución en la caída de FPM después del almacenamiento) en comparación con un MDI en el que el sello de la tapa y el sello del vástago comprenden el mismo material elastomérico.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un dispensador de medicamento de acuerdo con la reivindicación 1 adjunta a la misma. Las otras reivindicaciones adjuntas establecen características o realizaciones preferidas de la invención.

De acuerdo con realizaciones de la presente invención, un inhalador de dosificación medida incluye un dispensador de medicamento de acuerdo con la presente invención, y un actuador acoplado al dispensador de medicamento y configurado para dispensar la composición farmacéutica desde el dispensador de medicamento.

De acuerdo con las realizaciones de la presente invención, un material de empaque que forma un volumen cerrado contiene el inhalador de dosificación medida.

Breve divulgación de los dibujos

La **Figura 1** ilustra un recipiente sellado de acuerdo con realizaciones de la presente invención;

La **Figura 2** ilustra una vista en sección tomada a lo largo de la línea I-I de una porción del recipiente sellado ilustrado en la **Figura 1**;

La **Figura 3** ilustra una vista en sección de una porción de un recipiente sellado de acuerdo con las realizaciones de la presente invención; y

La **Figura 4** ilustra un inhalador de dosificación medida de acuerdo con las realizaciones de la presente invención.

Divulgación de las realizaciones preferidas de la presente invención

Se divulgará ahora la invención con respecto a las realizaciones preferidas divulgadas aquí. Sin embargo, debe apreciarse que estas realizaciones tienen el propósito de ilustrar la invención, y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones. Los numerales de referencia similares se refieren en todo momento a elementos similares.

Con referencia primero a la **Figura 1**, se divulgará un recipiente **210** sellado de acuerdo con realizaciones de la presente invención. El recipiente **210** sellado incluye un recipiente **20**. Mientras que el recipiente **20** como se ilustra en la **Figura 1** tiene forma de lata o bote, aquellos expertos en la técnica entenderán que el recipiente **20** puede tener otras formas diferentes que incluyen, pero no se limitan a, esféricas y oblongas. El recipiente **20** puede estar fabricado de diversos materiales como entenderán los expertos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, plásticos, vidrio recubierto de plástico y metal. El metal puede ser de diferentes metales, como se entenderá en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, aluminio y acero inoxidable. El metal es preferiblemente aluminio o una aleación del mismo que puede anodizarse opcionalmente, recubrirse con laca y/o recubrirse con plástico (por ejemplo, como se divulga en las patentes de los Estados Unidos Nos 6.131.566, 6.143.277, 6.149.892, 6.253.762, 6.511.652, 6.511.653, 6.524.555, 6.532.955, y 6.546.928 en las que parte o la totalidad de las superficies internas de la lata están recubiertas con uno o más polímeros de fluorocarbono opcionalmente en combinación con uno o más polímeros sin fluorocarbono). El recipiente **210** sellado se usa para contener una formulación farmacéutica en aerosol, por ejemplo en una aplicación de inhalador de dosificación medida, y está fabricado de un material capaz de resistir la presión de vapor del propulsor usado. Dichos materiales incluyen plásticos, vidrio recubierto con plástico y materiales metálicos como se divulgó anteriormente.

El recipiente **20** tiene una abertura allí mismo con una tapa **2** que cubre la abertura en el recipiente **20**. Una válvula de medición que tiene un vástago de válvula está posicionada dentro del recipiente **210** sellado. Una porción 8 del vástago de válvula sobresale de la tapa **2**. La tapa **2** puede estar hecha de diversos materiales como se entenderá en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, plástico y metal. La tapa está hecha preferiblemente de un material metálico tal como acero inoxidable, aluminio o una aleación de aluminio. La tapa se puede fijar al bote por medio de soldadura, tal como soldadura ultrasónica o soldadura por láser, atornillado o engrapado. Preferiblemente, el recipiente **20** está equipado con un conjunto de tapa, en el que una válvula de medición está situada en la tapa **2**, y la tapa **2** está engrapada en su sitio.

En algunas realizaciones, el dispensador de medicamento de la presente invención incluye el recipiente **210** sellado.

En la presente invención, la formulación farmacéutica en aerosol incluye una combinación de los medicamentos salmeterol xinafoato y fluticasona propionato.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica incluye una combinación de xinafoato de salmeterol y propionato de fluticasona y no están presentes otras sustancias de medicamentos.

El medicamento está presente preferiblemente en la formulación farmacéutica como un medicamento en partículas. El tamaño de partícula del medicamento en partículas (por ejemplo micronizado) debería ser tal que permita la inhalación de sustancialmente todo el medicamento en los pulmones tras la administración de la formulación en aerosol y por lo tanto será menor que 100 micrómetros, deseablemente menor que 20 micrómetros, y preferiblemente en el intervalo de 1-10 micrómetros, por ejemplo 1-5 micrómetros.

La concentración de medicamento en la formulación generalmente será de 0,01-10 % tal como 0,01-2 %, particularmente 0,01-1 %, especialmente 0,03-0,25 % p/p.

La formulación farmacéutica en aerosol en la presente invención incluye un propulsor. El propulsor es un propulsor de hidrofluorocarbono seleccionado del grupo que consiste en 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a), 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano (HFA 227) y mezclas de los mismos En algunas realizaciones, el propulsor es un propulsor único seleccionado de HFA 134a y HFA 227. En otras realizaciones, el propulsor es HFA 134a. Es deseable que las formulaciones estén sustancialmente libres de clorofluorocarbonos tales como CCl3F, CCl2F2 y CF3CCl3. Se prefieren las formulaciones que están sustancialmente libres de adyuvantes volátiles. En ciertos casos, puede ser deseable incluir cantidades apropiadas de agua, que pueden ser ventajosas para modificar las propiedades dieléctricas del propulsor.

En algunas realizaciones, es deseable que las formulaciones de la invención estén sustancialmente libres de adyuvantes polares. "Sustancialmente libre" generalmente se entenderá que indica que contiene menos de 0.01 % de adyuvantes polares especialmente menos de 0,0001 % con base en el peso de la formulación.

Es preferible que las formulaciones de la invención estén sustancialmente libres de tensioactivo.

Las formulaciones para uso en la invención pueden prepararse por dispersión del medicamento en el propulsor seleccionado en un recipiente apropiado, por ejemplo, con la ayuda de aplicación de ultrasonido o un mezclador de alto cizallamiento. El proceso se lleva a cabo deseablemente bajo condiciones de humedad controlada.

Se puede realizar la operación de llenado para llenar un recipiente sellado, tal como el recipiente 20 sellado, con la formulación farmacéutica en aerosol usando procedimientos convencionales de fabricación a granel y maquinaria bien conocidos por aquellos expertos en la técnica de fabricación de aerosoles farmacéuticos para la preparación de lotes a gran escala para la producción comercial de bidones llenos. El medicamento en partículas se agrega a un recipiente de carga y el propulsor licuado se llena a presión a través del recipiente de carga en un recipiente de fabricación, junto con el propulsor licuado que contiene el tensioactivo. La suspensión de medicamento se mezcla antes de la recirculación a una máquina de llenado y luego se llena una alícuota de la suspensión de medicamento a través de la válvula de medición en el recipiente sellado.

En un proceso alternativo, se agrega una alícuota de la formulación licuada a un recipiente abierto bajo condiciones que son suficientemente frías de manera que la formulación no se vaporiza, y luego se engrapa una válvula de medición sobre el bote.

Típicamente, en lotes preparados para uso farmacéutico, se verifica el peso de cada bote lleno, se codifica con un número de lote y se empaca en una bandeja para su almacenamiento antes de la prueba de liberación.

Con referencia ahora a la **Figura 2**, se divulgará una vista en sección tomada a lo largo de la línea I-I ilustrada en la **Figura 1** de una porción inferior de un recipiente sellado de acuerdo con la presente invención. Una tapa **2** cubre el extremo abierto de un recipiente **20**. Una tapa **3** sellada se coloca entre el extremo abierto del recipiente **20** y la tapa **2**. Como se usa aquí, el término "sellado" se usa indistintamente con los términos "empaquetadura de sellado" o " empaquetadura". Un cuerpo de válvula **1** está posicionado adyacente a la tapa **2**. El cuerpo **1** de válvula está formado de manera que su parte inferior define una cámara **4** de medición, y su parte superior define una cámara **5** de muestreo, que también actúa como una carcasa para un resorte **6** de retorno. Las palabras "superior" e "inferior" son usadas para el recipiente cuando está en una orientación de uso con el cuello del recipiente **20** y la válvula en el extremo inferior del recipiente que corresponde a la orientación de la válvula como se muestra en la Figura **2**. La cámara de medición preferiblemente tiene un volumen entre 10 y 100 μl, más preferiblemente entre 20 y 80 μl. El cuerpo de la válvula puede comprender diversos materiales como entenderán los expertos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, materiales de plástico y metal. Dentro del cuerpo de válvula está dispuesto un vástago **7** de válvula, cuya parte **8** se extiende fuera de la válvula a través del sello **9** del vástago inferior y la tapa **2**. La parte superior del vástago **7** de válvula tiene un diámetro tal que se puede deslizar a través de una abertura en un sello **12** del vástago superior y se acoplará a la periferia de esa abertura de modo suficiente para proporcionar un sello. El vástago de válvula puede comprender diversos materiales como entenderán aquellos expertos en la técnica que incluyen, pero no se limitan a, materiales plásticos y metálicos.

De acuerdo con una realización de la presente invención, el sello **3** de tapa comprende un primer material elastomérico y el sello **9** del vástago inferior y/o el sello **12** del vástago superior comprenden un segundo material elastomérico diferente del primer material elastomérico. El primer material elastomérico comprende un polímero de

monómero de etileno propileno dieno (EPDM). El segundo material elastomérico comprende cauchos de acrilonitrilo butadieno.

En algunas realizaciones de la presente invención, el sello de tapa comprende el primer material elastomérico, y el sello del vástago superior y el sello del vástago inferior comprenden cada uno el segundo material elastomérico. En otras palabras, en una realización preferida, el sello de tapa comprende un polímero de EPDM y el sello del vástago superior y el sello del vástago inferior comprenden cada uno un polímero de nitrilo, tal como caucho de acrilonitrilo butadieno.

Aún con referencia a la **Figura 2,** el sello **12** superior del vástago se mantiene en posición contra un paso **13** formado en el cuerpo **1** de válvula entre las partes inferior y superior mediante un manguito **14** que define la cámara **4** de medición entre el sello 9 del vástago inferior y el sello **12** del vástago superior. La parte **8** del vástago está formada con un canal **10** axial o longitudinal interno que se abre en el extremo exterior del vástago y en comunicación con un pasaje **11** radial. El vástago **7** de válvula tiene un pasaje **15** que, cuando el vástago está en la posición inoperativa mostrada, proporciona comunicación de fluido entre la cámara **4** de medición y la cámara **5** de muestreo a través de los orificios **30** y **31**, respectivamente. La cámara **5** de muestreo está en comunicación fluida con el interior del recipiente **20** a través del orificio **26** formado en el lado del cuerpo de la válvula.

El vástago **7** de válvula está desviado hacia abajo a la posición no inoperativa por el resorte **6** de retorno y está provisto con un hombro **17** que se apoya contra el sello **9** del vástago inferior. En la posición inoperativa como se muestra en la **Figura 2**, el hombro **17** se apoya contra el sello **9** del vástago inferior y el pasaje **11** radial se abre debajo del sello **9** del vástago inferior, de modo que la cámara **4** de medición está aislada del canal **10** y la formulación farmacéutica contenida dentro del recipiente **20** no puede escapar.

Un anillo **18** que tiene una corte transversal en forma de "U" que se extiende en una dirección radial está dispuesto alrededor del cuerpo de válvula debajo del orificio **26** con el fin de formar un canal **19** alrededor del cuerpo de la válvula. Como se ve en la **Figura 2**, el anillo está formado como un componente separado que tiene un borde de contacto anular interno de un diámetro adecuado para proporcionar un ajuste de fricción sobre la parte superior del cuerpo **1** de válvula. El anillo se asienta contra el paso **13** debajo del orificio **26**. Mientras el anillo **18** se ilustra en la **Figura 2** como separado del cuerpo **1** de válvula, los expertos en la técnica entenderán que el anillo **18** puede formarse alternativamente como una parte moldeada integralmente del cuerpo **1** de válvula. En algunas realizaciones, el vástago de válvula, el cuerpo de válvula y/o al menos una porción de la paredes de cámaras de medición presentan una superficie a la formulación farmacéutica a la el que uno o más medicamentos en la formulación farmacéutica no son adherentes (por ejemplo, como se divulga en el documento WO99/42154, WO97/16360 y WO99/50156). Por ejemplo, la cámara de medición (especialmente cuando se compone de un material plástico) puede tratarse superficialmente para presentar una superficie sustancialmente fluorada a la formulación. Alternativamente, la cámara de medición (especialmente cuando se compone de un material plástico) se puede tratar superficialmente con un siloxano tal como dimetil siloxano. Como una alternativa adicional, la cámara de medición presenta una superficie sustancialmente fluorada a la formulación en virtud de estar compuesta de un material substancialmente fluorado adecuado. Las cámaras de medición adecuadas y los tratamientos superficiales para las cámaras de medición se divulgan en el documento WO 02/51483 en la página 7, línea 15 a la página 11, línea 18, por ejemplo. Los vástagos de válvulas y tratamientos superficiales adecuados para vástagos de válvula se divulgan en WO 02/51483 en la página 11, línea 21 a página 12, línea 3, por ejemplo.

Para usar el dispositivo ilustrado en la **Figura 2**, el recipiente sellado se agita primero para homogeneizar la suspensión dentro del recipiente **20**. El usuario entonces presiona el vástago **7** de la válvula contra la fuerza del resorte **6**. Cuando se presiona el vástago de la válvula, el hombro **32** en el vástago **7** de la válvula descansa sobre una superficie **33** del manguito **14**. El orificio **30** descansa sobre el lado del sello **12** del vástago superior remoto de la cámara **4** de medición, que aísla así la cámara **4** de medición de la cámara **5** de muestreo. El pasaje **11** radial se mueve hacia la cámara **4** de medición, que crea una comunicación fluida entre la cámara **4** de medición y el canal **10** de salida en el vástago **7** de válvula. Por lo tanto, la dosificación medida que se mantiene en la cámara **4** de medición puede salir a través del pasaje **11** radial y el canal **10** de salida.

La liberación del vástago **7** de válvula causa que vuelva a la posición ilustrada bajo la fuerza del resorte **6**. El paso **15** proporciona una vez más una comunicación fluida entre la cámara **4** de medición y la cámara **5** de muestreo. Por consiguiente, en esta etapa, la formulación farmacéutica líquida pasa bajo presión desde el recipiente **20** a través del orificio **26**, a través del orificio **31**, a través del pasaje **15**, a través del orificio **30**, y a la cámara **4** de medición para llenar la cámara **4** de medición.

Las válvulas de medición para uso en la presente invención se pueden preparar mediante diversos procedimientos, como entenderán los expertos en la técnica.

Haciendo referencia ahora a la **Figura 3**, se divulgará una vista en sección de una porción inferior de un recipiente sellado de acuerdo con la presente invención. Los elementos a los que se hace referencia con los numerales de referencia **102, 103, 104, 105, 107, 108, 109, 111, 112, 114, 117, 120, 130, 131, 132** y **133** son similares a los elementos a los que se hace referencia con los numerales de referencia **2 , 3, 4, 5, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 17, 20, 30, 31, 32** y **33** divulgados anteriormente en la **Figura 2** y no se divulgarán adicionalmente. Un cuerpo **101** de válvula está

formado de manera que su parte inferior define la cámara **104** de medición, su parte superior define la cámara **105** de muestreo, que también actúa como una carcasa para un miembro **106** elástico, y una porción del cuerpo **122** de válvula que soporta el sello **103** de capa. El cuerpo de válvula puede comprender diversos materiales tales como aquellos divulgados anteriormente con referencia al cuerpo **1** de válvula en la **Figura 2**. El miembro **106** elástico se usa para empujar el vástago **107** de válvula hacia la superficie superior del sello **109** del vástago inferior. El miembro **106** elástico puede comprender varios miembros elásticos como entenderán aquellos expertos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, un resorte y un cojinete flexible.

Con referencia ahora a la **Figura 4**, se divulgara un inhalador **400** de dosificación medida de acuerdo con las realizaciones de la presente invención. El inhalador **400** de dosificación medida incluye un dispensador de medicamento que comprende un recipiente **410** sellado que está instalado dentro de una carcasa **440** de actuador. El recipiente **410** sellado incluye un recipiente **420** que tiene una abertura allí dentro con una tapa **402** que cubre la abertura en el recipiente **420**. Una válvula de medición que tiene un vástago **408** de válvula está posicionada dentro del recipiente **410** sellado. El vástago **408** de válvula está enganchado con un bloque **442** de boquilla, que está formado integralmente con la carcasa **440** de actuador. Mientras el bloque **442** de boquilla se ilustra en la **Figura 4** como estando formado integralmente con la carcasa **440** de actuador, los expertos en la técnica entenderán que se puede formar el bloque de boquilla por separado de la carcasa del actuador. La carcasa **440** de actuador se ilustra como una carcasa del actuador de inhalación oral. Los inhaladores de dosificación medida de acuerdo con las realizaciones de la presente invención están diseñados para administrar una dosificación unitaria fija de medicamento por actuación o "inhalación", por ejemplo, en el intervalo de 2,5 a 5.000 microgramos de medicamento por inhalación, preferiblemente en el intervalo de 5,0 a 2.500 microgramos por inhalación.

Los MDI que se enseñan aquí se pueden preparar mediante diversos procedimientos, como entenderán aquellos expertos en la técnica (por ejemplo, véase Byron, anteriormente y el documento WO/96/32150).

Con referencia a la **Figura 4**, se puede administrar una dosificación medida de la formulación farmacéutica desde el inhalador **400** de dosificación medida colocando el paciente su boca sobre la abertura en el actuador **444** y presionando el recipiente **410** sellado en la carcasa **440** de actuador a lo largo de la dirección **A** mientras inhala. Al presionar el recipiente **410** sellado en la carcasa **440** de actuador causará que el extremo del vástago **408** de válvula se acople al bloque de boquilla, que acciona así la válvula de medición en el recipiente **410** sellado. Una dosificación medida de la formulación farmacéutica saldrá del entonces bloque de boquilla a través de orificio **443**, abandona el actuador a través de un pasase **445** cilíndrico o cónico a través del cual se puede entregar medicamento desde el bote lleno a través de la válvula de medición a la boca del paciente a lo largo de la dirección **B** y se puede pasar hacia los pulmones del paciente.

La administración de medicamento en un recipiente o MDI de acuerdo con las realizaciones de la presente invención puede estar indicada para el tratamiento de síntomas agudos o crónicos leves, moderados, graves o para el tratamiento profiláctico. Se apreciará que la dosificación precisa administrada dependerá de la edad y la condición del paciente, el medicamento en partículas particular usado y la frecuencia de administración y, en última instancia, estará a la discreción del médico que atiende. Cuando se emplean combinaciones de medicamentos, la dosificación de cada componente de la combinación será, en general, aquella empleada para cada componente cuando se usa solo.

Las dosificaciones diarias adecuadas, pueden estar, por ejemplo, en el intervalo de 50 a 200 microgramos de salmeterol o de 50 a 2000 microgramos de propionato de fluticasona, que dependen de la gravedad de la enfermedad. Por lo tanto, por ejemplo, cada accionamiento de la válvula puede suministrar 25 microgramos de salmeterol o 25, 50, 125 o 250 microgramos de propionato de fluticasona. Típicamente, cada bote lleno para uso en un inhalador de dosificación medida contiene 60, 100, 120, 160 o 240 dosificaciones o inhalaciones medidas de medicamento.

De acuerdo con aún otras realizaciones de la presente invención, un material empacado que forma un volumen cerrado contiene el inhalador de dosificación medida.

El material empacado puede ser de diversos materiales de empacado, como entenderán aquellos expertos en la técnica, que incluyen, entre otros, cartones y envoltorios flexibles. En algunas realizaciones, el material de empacado es una envoltura flexible que comprende un material que es sustancialmente impermeable a la entrada de humedad atmosférica y, opcionalmente, sustancialmente permeable a la salida del gas de propulsor (por ejemplo, como se divulga en las patentes de los Estados Unidos Nos. 6.119.853, 6.179.118, 6.315.112, 6.352.152 y 6.390.291). Preferiblemente, el paquete también contendrá dentro de él un material desecante como entenderán aquellos expertos en la técnica. El material desecante puede estar dentro del MDI y/o fuera del MDI.

La operación de empacado puede realizarse por diversos procesos como entenderán aquellos expertos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, los divulgados en las patentes de Estados Unidos Nos. 6.119.853, 6.179.118, 6.315.112, 6.352.152 y 6.390.291.

Se ha encontrado que las mediciones absolutas de FPM (antes o después del almacenamiento) son más altas en un dispensador de medicamento (y/o un MDI) de acuerdo con las realizaciones de la presente invención que en un dispensador de medicamento convencional (y/o un MDI), que usan el mismo material elastomérico para el sello de lata y uno o más sellos del vástago. Sin limitarse a ninguna teoría particular, se formula, en el momento del llenado, la hipótesis de que las realizaciones de la presente invención proporcionan una estabilización ventajosa de la formulación en aerosol mediante uno o más de los siguientes efectos: reducción de la deposición de medicamento, mejora de la estabilidad de FPM incluso después almacenamiento, disminución del aumento en el diámetro aerodinámico de la masa promedio (MMAD) durante el almacenamiento, y/o disminución del GSD (Desviación Estándar geométrica).

En realizaciones de la invención, se proporciona un inhalador de dosificación medida que tiene una vida útil que es más larga que la vida útil de un inhalador de dosificación medida convencional que incluye un sello de tapa y un sello del vástago que comprende el mismo material elastomérico. En algunas realizaciones, la vida útil se mide determinando la FPM de la formulación farmacéutica después del almacenamiento bajo condiciones tales como 25, 30 o 40°C y 50, 60, 75 u 85 % de humedad relativa (RH) (las condiciones preferidas son 25°C/60 % de RH, 25°C/75 % de RH, 30°C/50 % de RH, 30°C/60 % de RH, 40°C/75 % de RH, o 40°C/85 % de RH) para un período de tiempo como 1, 4, 12, 26 o 52 semanas y comparando la FPM determinada con la FPM inicial. En estas realizaciones, la vida útil es más larga si, en las mismas o similares condiciones de almacenamiento, se necesita un período de tiempo más largo antes de que la FPM determinada alcance un nivel dado. Por ejemplo, si un MDI convencional exhibe una caída en FPM del 20 % después del almacenamiento a 20 ºC/75 % de HR durante 4 semanas y un MDI de la presente invención muestra una caída en FPM del 20 % después del almacenamiento a 20 ºC/75 % de RH durante 26 semanas, el MDI de la presente invención tendrá una vida útil prolongada. En algunas realizaciones, la vida útil se prolonga por al menos 1, 2, 4, 8 o 12 semanas.

De acuerdo con otras realizaciones de la presente invención, la FPM del medicamento en partículas se mantiene dentro del 15 %, más preferiblemente dentro del 10 % y especialmente dentro del 5 % de su nivel original después de 4, 8 y preferiblemente 12 semanas de almacenamiento a 40 °C y 75 % de humedad relativa.

La estabilidad química y física y la aceptabilidad farmacéutica de las formulaciones de aerosol de acuerdo con la invención se pueden determinar mediante técnicas bien conocidas por aquellos expertos en la técnica. Por lo tanto, la estabilidad química de los componentes puede determinarse mediante análisis de HPLC, por ejemplo, después de un almacenamiento prolongado del producto. Pueden obtenerse datos de estabilidad física a partir de otras técnicas analíticas convencionales tales como pruebas de fugas, mediante ensayo de suministro de válvula (pesos promedio de disparo por accionamiento), por medio de ensayo de reproducibilidad de dosificación (ingrediente activo por actuación) y análisis de distribución de atomización.

La estabilidad en suspensión de las formulaciones en aerosol de acuerdo con la invención se puede medir mediante técnicas convencionales, por ejemplo, midiendo la distribución del tamaño de la floculación que usa un instrumento de dispersión de luz posterior o midiendo la distribución del tamaño de partícula aerodinámica mediante impacto en cascada, impactador de próxima generación, impactador líquido de múltiples etapas, o por el proceso analítico de "impactador gemelo". Tal como se usa aquí, la referencia al ensayo de " impactador gemelo" indica "Determinación de la deposición de la dosificación emitida en inhalaciones presurizadas que usan el aparato A" como se define en British Pharmacopaeia 1988, páginas A204-207, Apéndice XVII C. Tales técnicas permiten calcular la "fracción respirable" de las formulaciones en aerosol. Un procedimiento usado para calcular la "fracción respirable" es por referencia a "fracción de partículas finas" que es la cantidad de ingrediente activo recolectada en la cámara de inferior de impacto por actuación expresada como un porcentaje de la cantidad total de ingrediente activo administrado por actuación que usa el procedimiento impactador gemelo divulgado anteriormente. Como se discutió anteriormente, la "masa de partículas finas" absoluta (FPM) es un parámetro importante en relación con la presente invención. La FPM puede evaluarse usando el mismo aparato que la fracción de partículas finas.

Salvo que se indique lo contrario, todas las referencias que incluyen patentes y solicitudes de patentes publicadas a las que se hace referencia aquí se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

La invención se divulgará ahora adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos que sirven para ilustrar la invención, pero que no están destinados a ser limitantes.

Ejemplos

Ejemplo I

Se ensamblaron los recipientes sellados que incluyen un bote de aluminio de 8 ml (fabricado por Presspart Inc., de Cary, Carolina del Norte) recubiertos con un recubrimiento de PTFE-PES suministrado por CCL Container de Harrisonburg, Virginia, un sello de cuello (o tapa), una tapa (o férula) y una válvula de medición DF60 Mk42, artículo no. 803309, (fabricado por Valois Pharm, de Le Vaudreuil, Francia) que tiene un sello del vástago inferior y un sello del vástago superior usando técnicas convencionales conocidas en la técnica. Se variaron los materiales usados para el sello del cuello, el sello del vástago inferior y el sello del vástago superior en cada uno de los recipientes sellados de acuerdo con la siguiente matriz.

* Solo con fines comparativos. No es parte de la presente invención.

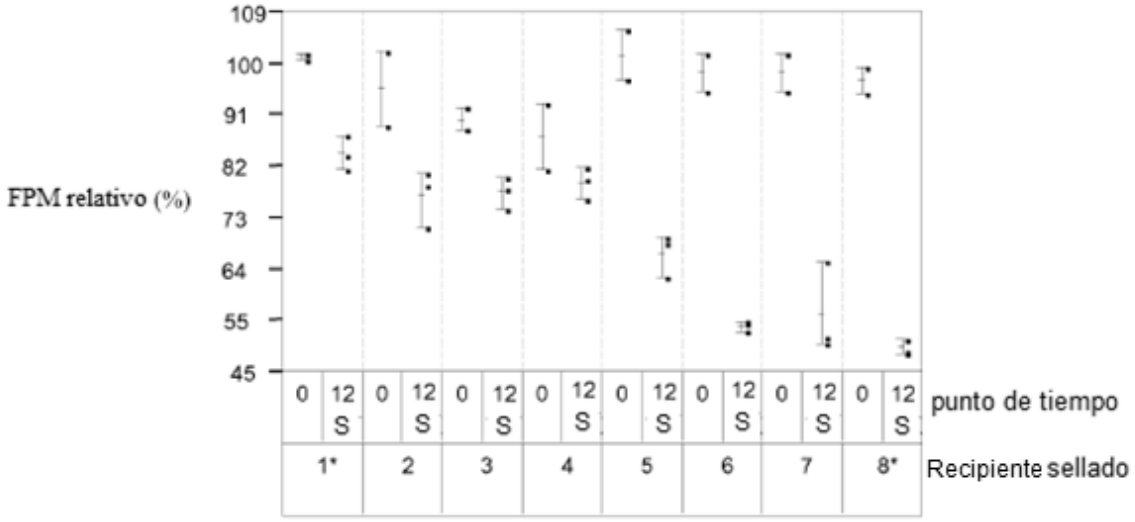
Recipiente sellado	Sello de cuello	Sello de vástago inferior	Sello de vástago superior
1*	EPDM	EPDM	EPDM
2	EPDM	EPDM	Nitrilo
3	EPDM	Nitrilo	EPDM
4	EPDM	Nitrilo	Nitrilo
5	Nitrilo	EPDM	EPDM
6	Nitrilo	EPDM	Nitrilo
7	Nitrilo	Nitrilo	EPDM
8*	Nitrilo	Nitrilo	Nitrilo

Los sellos de EPDM fueron los sellos de modelo no. 808TS1 y/o 808TS1 EX2 obtenidos de Valois Pharm y se habían extraído con etanol. Los sellos de nitrilo eran sellos de caucho de acrilonitrilo butadieno, modelo no. 403B y/o 404B, obtenido de Valois Pharm.

Se llenaron luego los recipientes sellados a través de la válvula de medición con una formulación farmacéutica que contenía 8 mg de propionato de fluticasona y 5,8 mg de xinafoato de salmeterol en 12 gramos de propulsor 134a. Después del llenado, se dispararon los recipientes sellados y se determinó la masa de partícula fina inicial (FPM) de la formulación para cada recipiente que usa impacto en casada de Anderson, con la FPM que es la suma de los valores de las etapas 3, 4 y 5.

Después de determinar la FPM inicial, se almacenaron los recipientes sellados a 40°C/75 % de RH durante 12 semanas. La FPM se determinó nuevamente usando el procedimiento divulgado anteriormente. Los resultados relativos de FPM (con variabilidad) se ilustran en la Tabla 1 a continuación:

Gráfica 1



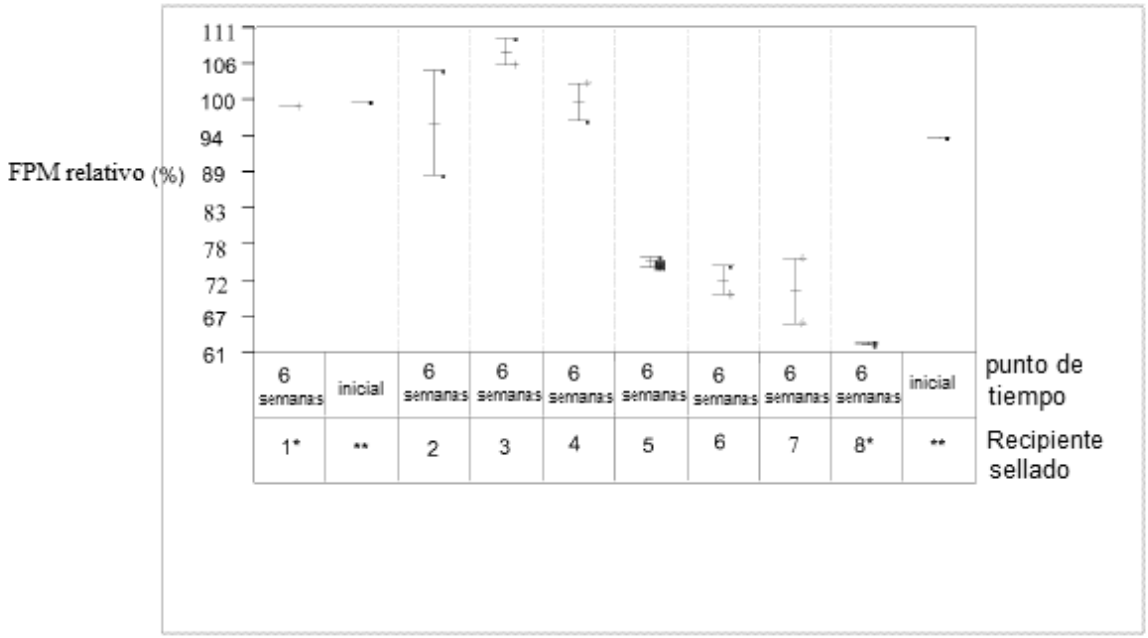
* Mostrado solo para fines comparativos. No es parte de la presente invención.

Como se puede ver en la Tabla 1, los recipientes 2, 3 y 4 sellados que tienen un sello de cuello fabricado de EPDM y al menos un sello del vástago fabricado de nitrilo exhibieron estabilidad mejorada (por ejemplo, menores caídas en FPM después del almacenamiento) en comparación con el recipiente 8 sellado convencional que tiene todos los sellos de nitrilo.

Ejemplo II

Se repitieron los procedimientos realizados en el Ejemplo I anterior usando una formulación farmacéutica similar a la usada en el Ejemplo I y usando recipientes sellados similares a aquellos usados en el Ejemplo I, con la excepción de que las válvulas eran válvulas de medición DF60 Mk42, artículo no. 10002715, (fabricado por Valois Pharm, de Le Vaudreuil, Francia). Los resultados relativos de FPM (con variabilidad) se ilustran en la Tabla 2 dada a continuación:

Gráfica 2



* Mostrado solo para fines comparativos. No forma parte de la presente invención.

** Se obtuvo una medición de FMP inicial para los recipiente 1-4 sellados y solo se obtuvo una FMP inicial para los recipientes 5-8 sellados. Se usó el recipiente 1 para determinar la FMP inicial para los recipientes 1-4 sellados y se usó el recipiente 8 para determinar la FMP inicial para recipientes 1-4 sellados.

Como puede apreciarse en el Gráfico 2, los recipientes 2, 3 y 4 sellados que tienen un sello de cuello fabricado de EPDM y al menos un sello del vástago fabricado de nitrilo exhibieron estabilidad mejorada (por ejemplo, menor o ninguna caída medible en FPM después del almacenamiento) cuando se compara con el recipiente 8 sellado convencional que tiene todos los sellos de nitrilo.

REIVINDICACIONES

1. Un dispensador de medicamento que comprende:

un recipiente (210; 410) sellado que comprende:

un recipiente (20; 120; 420) que tiene una abertura en el mismo;

una tapa (2; 102; 402) que cubre la abertura en el recipiente;

una válvula (1; 101) de medición adyacente a la tapa, donde dicha válvula de medición comprende al menos un sello (9, 12; 109, 112) del vástago;

y

un sello (3; 103) de tapa colocado entre la tapa y el recipiente para proporcionar un recipiente sellado que contiene una formulación farmacéutica de aerosol,

caracterizado porque:

dicho al menos un sello del vástago comprende un polímero de nitrilo;

dicho sello de tapa comprende un polímero de monómero de etileno propileno dieno (EPDM); y una formulación farmacéutica en aerosol contenida dentro del recipiente sellado que comprende xinafoato de salmeterol, propionato de fluticasona y un propulsor seleccionado del grupo que consiste en 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a), 1,1,1,2,3,3, 3-heptafluoro-n-propano (HFA 227) y mezclas de los mismos.

2. El dispensador de medicamento de la reivindicación 1, en el que la válvula de medición comprende un primer sello (9; 109) del vástago y un segundo sello (12; 112) del vástago y en el que al menos uno de dichos sellos del vástagos primer y segundo comprenden polímero de nitrilo.

3. El dispensador de medicamento de la reivindicación 2, en el que el primer sello del vástago y el segundo sello del vástago comprenden cada uno polímero de nitrilo.

4. El dispensador de medicamento de la reivindicación 3, en el que el primer sello del vástago y el segundo sello del vástago tienen cada uno perfiles de extractor similares.

5. Un inhalador (400) de dosificación medida que comprende:

el dispensador de medicamento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4; y

un actuador (440) que se acopla al dispensador de medicamento y configurado para dispensar la formulación farmacéutica desde el dispensador de medicamento.

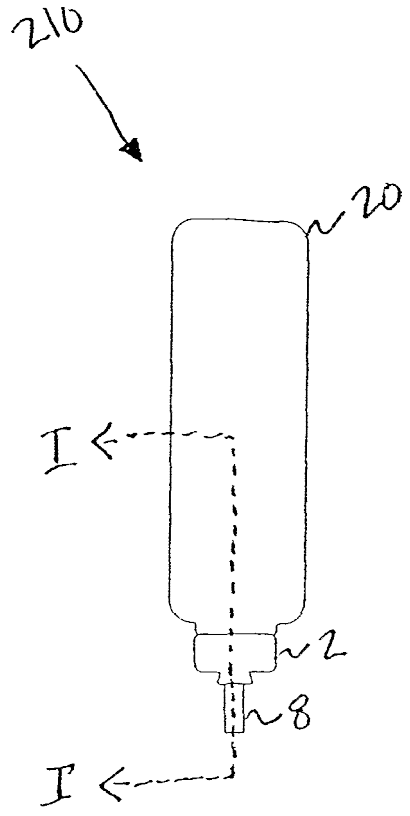


FIG 1

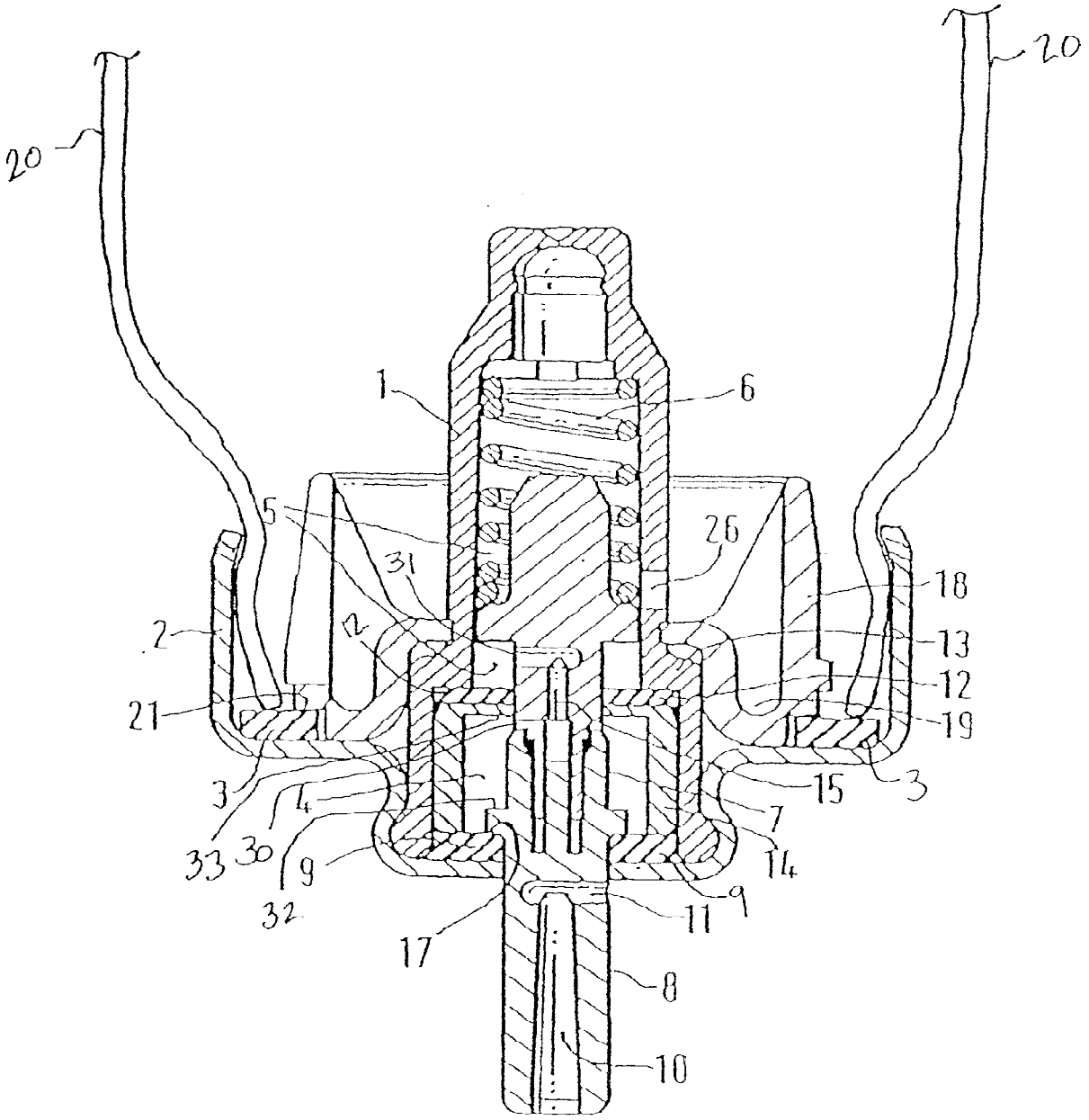


FIG 2

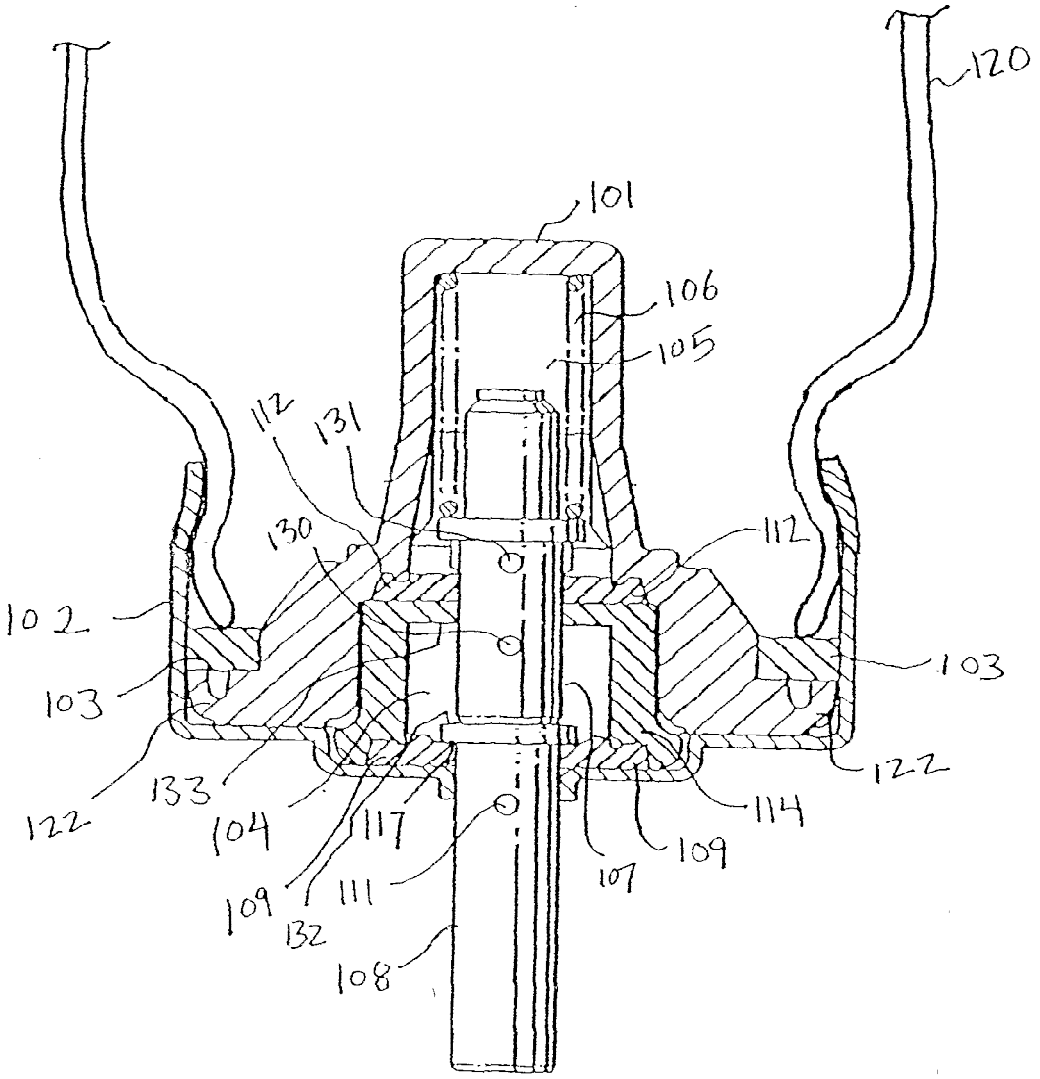

120
101
106
105
112
131
130
112
102
103
103
122
133
104
117
122
114
109
107
109
111
132
108

FIG 3

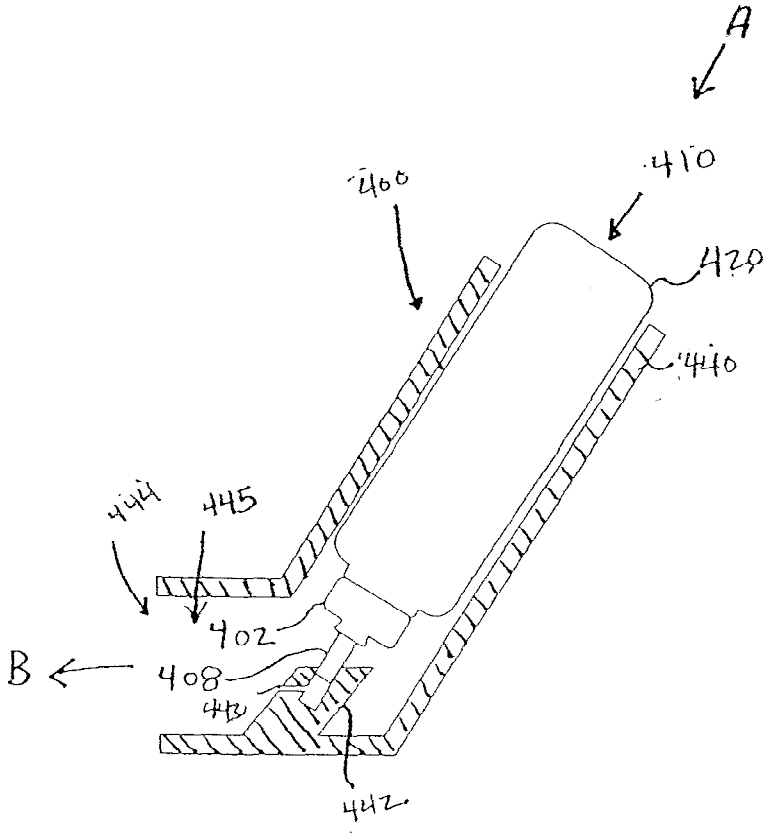


FIG 4