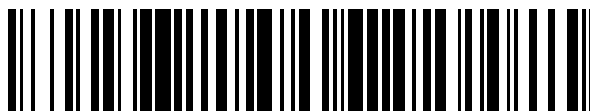


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 595**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.01.2012 PCT/EP2012/050189**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.07.2012 WO12093171**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.01.2012 E 12700029 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.07.2018 EP 2661251**

54 Título: **Procedimiento de preparación de suspensiones acuosas farmacéuticas que comprenden un medicamento eficaz en el tratamiento de rinitis**

30 Prioridad:

06.01.2011 FR 1150104

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

05.11.2018

73 Titular/es:

**SUBSTIPHARM DEVELOPPEMENT (100.0%)
24, rue Erlanger
75016 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**ANDRIEUX, FLORENCE y
TERRASSIN, LAURENT**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 688 595 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

Procedimiento de preparación de suspensiones acuosas farmacéuticas que comprenden un medicamento eficaz en el tratamiento de rinitis.

5

La invención, como se reivindica, tiene por objeto un procedimiento de preparación de suspensiones acuosas farmacéuticas que comprenden un medicamento eficaz en el tratamiento de las rinitis.

10

Para el tratamiento de la rinitis, se considera más particularmente el tratamiento de las diversas formas de rinitis, en particular de las rinitis alérgicas. Las rinitis son unas inflamaciones, hipersecreciones y/o secreciones, de origen viral o alérgico, que afectan a las mucosas de la nariz y de las vías respiratorias superiores, en particular las de la cavidad nasal y de la parte nasal de la faringe.

15

Las rinitis se tratan generalmente con la ayuda de agentes antiinflamatorios esteroideos, tales como el acetónido de triamcinolona, administrados por pulverización nasal. Una pulverización nasal de este tipo permite un depósito del agente antiinflamatorio esteroideo a nivel de las mucosas de las paredes nasales y este agente ejerce su acción farmacológica mientras que está en contacto con los tejidos corporales, en particular cuando está en contacto con las mucosas nasales.

20

Para una eficacia máxima, una composición farmacéutica que contiene un agente de este tipo debe ser formulada de manera que pueda asegurar una administración del medicamento a nivel del conjunto de las mucosas de las cavidades nasales (los tejidos diana) en las que ejerce su acción farmacológica. Además, el medicamento debe permanecer en contacto con los tejidos diana durante un periodo suficientemente largo para asegurar un tratamiento eficaz. Con el fin de permanecer en contacto con los tejidos diana, la composición farmacéutica debe presentar una viscosidad elevada. En paralelo, la composición debe presentar, en el momento de su pulverización, una viscosidad suficientemente baja para poder ser pulverizada. Así, la composición farmacéutica debe presentar las propiedades reológicas siguientes: viscosidad elevada en reposo, viscosidad baja bajo agitación (composición que tiene un comportamiento reofluidificante).

25

30

La composición farmacéutica debe presentar unas propiedades satisfactorias de estabilidad y de duración de conservación, y no debe incluir constituyentes que se consideren como perjudiciales para el medioambiente, por ejemplo, destructores del ozono. La composición no comprende por lo tanto ningún agente de propulsión (tal como los clorofluorocarburos, hidrofluorocarburos y perfluorocarburos).

35

La patente europea nº 938 345 describe una composición nasal que cumple con estos diferentes objetivos. La formulación desarrollada comprende:

40

- un 0,055% en peso de acetónido de triamcinolona micronizado (tamaño de partículas comprendido entre 1 y 20 micrones)

45

- un 2,0% en peso de una mezcla de celulosa microcristalina y de carboximetilcelulosa (agente de suspensión que contribuye a las propiedades tixotrópicas de la formulación)

- un 0,004% en peso de polisorbato 80 (agente dispersante)

- un 0,05% en peso de etilendiamina tetraacetato disódico - EDTA - (agente anti-microbiano y quelante)

- un 0,03% en peso de cloruro de benzalconio, solución al 50% (agente anti-microbiano)

50

- un 5,0% en peso de dextrosa (agente iso-osmótico)

- un 92,96% en peso de agua

55

Se prepara la formulación mediante un procedimiento que comprende las etapas siguientes:

A) formación de una solución acuosa del agente dispersante (polisorbato 80) y combinación de esta solución con las partículas sólidas de principio activo (acetónido de triamcinolona micronizado) para formar una dispersión de partículas. A esta dispersión se puede añadir el agente anti-microbiano;

60

B) adición del agente de suspensión (mezcla de celulosa microcristalina y de carboximetilcelulosa) a una solución acuosa ácida para formar una suspensión tixotrópica. A esta dispersión se puede añadir el agente iso-osmótico y el agente quelante; y

65

C) combinación de las dos suspensiones introduciendo una de las suspensiones (la que comprende las partículas sólidas de principio activo) por abajo en la otra suspensión.

Un procedimiento de este tipo necesita dos cubas distintas para preparar las dos suspensiones. Además, dicho procedimiento necesita, para la preparación de la suspensión tixotrópica por un lado un dispositivo de mezclado particular, a saber un mezclador oscilante de velocidad variable (costoso) y, por otro lado, unas condiciones de mezclado suaves. Así, a partir de la lectura del ejemplo 1 de la patente europea nº 938 345, se constata que la

etapa B) necesita varios dispositivos (un mezclador oscilante de velocidad variable, un agitador de velocidad variable y un dispersor de velocidad fija) y comprende varias fases de paradas y de reinicio de dichos dispositivos. Estas precauciones se toman para no romper la suspensión formada por el agente de suspensión con el fin de conservar sus propiedades tixotrópicas.

Por el contrario, los inventores han constatado que no era necesario respetar estas condiciones suaves de mezclado y que se podría utilizar un procedimiento más económico, pero más vigoroso. La suspensión acuosa obtenida mediante este procedimiento presenta unas propiedades reológicas apropiadas para su utilización final; a saber, una viscosidad elevada en reposo, pero una viscosidad baja bajo agitación.

La invención, tal como se reivindica, tiene por lo tanto como objeto un procedimiento industrial de preparación de una suspensión acuosa de un agente antiinflamatorio esteroideo que comprende un agente dispersante, un agente de suspensión y uno o varios excipientes seleccionados de entre el grupo constituido por unos agentes antimicrobianos, unos agentes quelantes, unos agentes iso-osmóticos, unos agentes antioxidantes, y sus mezclas, caracterizado por que comprende las etapas sucesivas siguientes:

a) preparar en un reactor (1) una dispersión que comprende

- agua
- la totalidad de dichos uno o más excipientes;
- el agente dispersante que es un agente tensioactivo hidrófilo y no iónico, y
- el agente antiinflamatorio esteroideo en forma de partículas;

b) añadir, a la dispersión obtenida tras la etapa a), el agente de suspensión tal cual en este mismo reactor (1);

c) llegado el caso, diluir, mediante adición de agua en este mismo reactor (1), y/o ajustar el pH de dicha suspensión obtenida tras la etapa b), y

d) recuperar la suspensión acuosa.

La etapa a) comprende ventajosamente tres etapas sucesivas distintas:

i) disolver en agua el agente dispersante y dichos uno o varios excipientes; y después

ii) añadir el agente antiinflamatorio esteroideo, en forma de partículas, a la solución obtenida tras la etapa i), y formar la dispersión; y

iii) homogeneizar la dispersión formada en la etapa ii).

El procedimiento según la invención se caracteriza por lo tanto por que se utiliza un único reactor. Contrariamente al procedimiento de la técnica anterior, el agente de suspensión no se disuelve previamente en una solución acuosa ácida. Así, contrariamente al procedimiento de la técnica anterior, las soluciones de dispersión y de suspensión no se preparan en dos reactores diferentes.

El agua está presente en la suspensión en una cantidad importante. El contenido en agua en la suspensión es ventajosamente superior al 85% en peso, con respecto al peso total de la suspensión, más ventajosamente de por lo menos un 90% en peso, con respecto al peso total de la suspensión acuosa. La mayoría del agua, ventajosamente más del 70% en peso con respecto al peso total del agua, se introduce a partir de la etapa a). La dispersión de la etapa a) comprende por lo tanto ventajosamente por lo menos un 85% en peso de agua, con respecto al peso total de la dispersión, más ventajosamente por lo menos un 90% en peso de agua, con respecto al peso total de la dispersión.

El agente antiinflamatorio esteroideo se selecciona ventajosamente de entre el grupo constituido por el acetónido de triamcinolona y la mometasona furoato monohidratada. El agente antiinflamatorio esteroideo es ventajosamente el acetónido de triamcinolona. Este agente antiinflamatorio esteroideo está designado también en la descripción por el uso de los términos tales como medicamento, principio activo, activo.

El acetónido de triamcinolona es una sustancia hidrófoba, que puede ponerse en dispersión en una solución acuosa utilizando el procedimiento según la invención. El acetónido de triamcinolona se utiliza en forma de partículas, teniendo dichas partículas un tamaño tal que el principio activo puede dispersarse fácilmente. Se utilizará preferentemente el acetónido de triamcinolona micronizado. Las partículas de principio activo tendrán

entonces ventajosamente un tamaño tal que el 99,0% en peso de las partículas pasen a través de un tamiz de 10 μm , y el 70% en peso de las partículas pasen a través de un tamiz de 5 μm .

El medicamento está presente en la suspensión en una concentración farmacéuticamente eficaz. Una concentración de este tipo cambiará según la condición a tratar y la naturaleza del individuo tratado. Generalmente, el contenido en agente antiinflamatorio esteroideo en la suspensión está comprendido entre el 0,001% y el 2% en peso, preferentemente entre el 0,01% y el 0,2% en peso, con respecto al peso total de la suspensión. Preferentemente, la suspensión contiene un 0,055% en peso de agente antiinflamatorio esteroideo, con respecto al peso total de la suspensión. En este caso y en lo sucesivo, salvo que se indique lo contrario, los contenidos de cada uno de los compuestos (principio activo y excipientes) se dan en peso, con respecto al peso total de la suspensión acuosa, que es la suspensión obtenida al final del procedimiento objeto de la invención.

Estas partículas de agente anti-inflamatorio esteroideo se dispersan uniformemente en la composición acuosa utilizando en particular un agente dispersante farmacéuticamente aceptable que, humectando las partículas de principio activo, facilita su dispersión en la fase acuosa. El contenido en agente dispersante puede estar ventajosamente comprendido entre el 0,001% y el 0,1% en peso, más ventajosamente entre el 0,001% y el 0,01% en peso, con respecto al peso total de la suspensión acuosa.

El agente dispersante es un agente tensioactivo hidrófilo y no iónico, tal como, por ejemplo, el monooleato de sorbitán de polioxietileno (polisorbato 80). Preferentemente, la suspensión contiene un 0,004% en peso de polisorbato 80, con respecto al peso total de la suspensión.

Las etapas de disolución (i), de dispersión (ii) y de homogeneización (iii) se realizan ventajosamente a temperatura ambiente y bajo presión atmosférica. Las condiciones de realización de la disolución, en la etapa i), después de dispersión, etapa ii) y finalmente de homogeneización, etapa iii), son las utilizadas habitualmente. En particular, la disolución, en la etapa i), se realiza ventajosamente por mezclado, a una velocidad comprendida entre 100 y 400 rpm, ventajosamente a una velocidad de aproximadamente 250 rpm. Después, se introduce el principio activo en dicho reactor (1) que contiene el agente dispersante disuelto en la composición acuosa, siendo el conjunto (composición acuosa, agente dispersante y principio activo introducido) sometido a una agitación vigorosa, a una velocidad que permite obtener un vórtice, ventajosamente alrededor de 300 rpm. El activo se añade en el reactor. Las partículas de activo se introducen en el reactor generalmente en menos de 5 minutos (en aproximadamente 1 minuto para 250 a 400 g de partículas de activo). Al final de la introducción, la dispersión se homogeneiza (etapa iii) bajo agitación. Ventajosamente, se utiliza un sistema roto/estator cuyo tamaño de hendiduras está comprendido entre 100 y 250 μm , ventajosamente alrededor de 200 μm . El tiempo de homogeneización es suficiente para obtener una suspensión homogénea; se determina visualmente. El tiempo de homogeneización es ventajosamente de por lo menos 15 minutos.

A la dispersión obtenida tras esta etapa de homogeneización, se introduce, tal cual, el agente de suspensión. Durante la etapa b) del procedimiento, el agente de suspensión se introduce en su forma comercializada, lo más frecuentemente un polvo. No es necesario dispersarlo previamente, en agua por ejemplo.

El agente de suspensión puede ser cualquier agente farmacéuticamente aceptable, capaz de mantener las partículas del principio activo dispersadas uniformemente en la formulación y de dar a la formulación las propiedades reológicas deseadas. A título de ejemplo de agente de suspensión, se puede citar la celulosa microcristalina, la carboximetilcelulosa, el silicato de aluminio y de magnesio, el adraganto, la bentonita, la metilcelulosa, los polietilenglicoles, y sus mezclas. Un agente de suspensión preferido es una mezcla de celulosa microcristalina y de carboximetilcelulosa sódica, pudiendo la celulosa microcristalina estar presente en una cantidad que varía del 85% al 95% en peso y la carboximetilcelulosa sódica en una cantidad que varía del 5% al 15% en peso, con respecto al peso total de la mezcla. El agente de suspensión puede ser un excipiente comercializado bajo la marca Avicel® CL 611, RC 591, RC 581, RC 501. La cantidad de agente de suspensión varía ventajosamente del 1% al 5% en peso, más ventajosamente del 1% al 3,5% en peso, con respecto al peso de la suspensión acuosa. La suspensión comprende preferentemente un 2,0% en peso de Avicel® CL 611 (Avicel® CL 611 es una mezcla de celulosa microcristalina - un 85% en peso con respecto al peso total de la mezcla- y de carmelosa sódica - un 15% en peso con respecto al peso total de la mezcla-), con respecto al peso total de la suspensión acuosa. El Avicel® CL 611 se caracteriza por su granulometría (no más del 0,1% en peso de partículas que pasan a través de un tamiz de 250 μm , no más del 50% en peso de partículas que pasan a través de un tamiz de 65 μm), su contenido en NaCMC (del 11,3% al 18,8%) y su viscosidad (0,05 - 0,118 Pa·s).

El agente de suspensión, tal cual, se introduce en la dispersión homogeneizada obtenida tras la etapa b), que se agita previamente a una velocidad superior o igual a la velocidad de homogeneización. Esta velocidad está ventajosamente comprendida entre 300 y 600 rpm, es más ventajosamente de 350 rpm. Ventajosamente, el agente de suspensión se añade rápidamente, por ejemplo en algunos minutos, ventajosamente en menos de 10 minutos (de 3 a 10 minutos para 6 a 20 kg). Indicar que el agente de suspensión se introduce tal cual significa que este agente de suspensión no se ha puesto previamente en suspensión en una composición acuosa. Durante la introducción, realizada a temperatura ambiente y bajo presión atmosférica, el conjunto (dispersión homogeneizada - composición acuosa, agente dispersante y principio activo - y agente de suspensión

introducido) es sometido a una viva agitación, comprendida entre 300 y 600 rpm, ventajosamente de aproximadamente 350 rpm.

Según una variante ventajosa de la invención, la suspensión obtenida tras esta etapa b) se diluye a continuación por adición de agua. La cantidad de agua añadida corresponde ventajosamente a por lo menos un 30% en peso, más ventajosamente del 15 al 25% en peso, del contenido total en agua en la suspensión obtenida al final del procedimiento según la invención. Después, el conjunto se mezcla (ventajosamente por lo menos 20 minutos) y se homogeneiza hasta la obtención de una suspensión homogénea. La velocidad de mezclado y de homogeneización está ventajosamente comprendida entre 200 y 400 rpm, más ventajosamente es de aproximadamente 250 rpm. Ventajosamente, para homogeneizar, se utiliza un sistema rotor/estator cuyo tamaño de hendiduras es de por lo menos 150 μm , más ventajosamente de aproximadamente 200 μm . El tiempo de homogeneización se determina visualmente: ausencia de residuo sobre la rejilla. Generalmente, la solución diluida se mezcla por lo menos 15 minutos y se homogeneiza por lo menos 5 minutos.

Se ajusta el pH ventajosamente de manera que esté comprendido entre 4,5 y 5,5. Lo más frecuentemente, el pH de la suspensión obtenida anteriormente es superior a 5,5, se añade por lo tanto en cantidad necesaria y suficiente un ácido, tal como el ácido clorhídrico, ventajosamente diluido en agua. Si el pH es inferior a 4,5, se ajusta mediante adición de una solución de hidróxido de sodio.

A continuación, se puede ajustar la masa final de suspensión por adición, si es necesario, de agua. Finalmente, se acondiciona la suspensión. Estas operaciones se efectúan ventajosamente bajo agitación, por ejemplo a una velocidad comprendida entre 100 y 400 rpm.

Todas las etapas se realizan ventajosamente a temperatura ambiente y bajo presión atmosférica.

A continuación, se describen las condiciones de realización de una variante preferida del procedimiento, en la que se utiliza un reactor de 600 litros (para una fabricación de aproximadamente 450 kg de suspensión), equipado con un mezclador de hélice y con un agitador por cizallamiento (tal como un agitador Ultra Turrax comercializado por SYLVERSON; homogeneizador).

En el reactor de 600 litros, se introducen 380 a 460 litros de agua y después 0,006 a 0,030 kg de agente dispersante. La etapa i) de disolución se realiza bajo agitación con la ayuda del mezclador de hélice. La velocidad de mezclado varía ventajosamente de 100 a 400 rpm (revoluciones por minuto) y el tiempo de mezclado es suficiente para obtener una solución límpida, es ventajosamente de por lo menos 10 minutos. Después, se activa el agitador por cizallamiento y el principio activo se introduce en algunos minutos en dicho reactor (1), ventajosamente en menos de un minuto. La velocidad del agitador es tal que se forma un vórtice sin formación de espuma, es ventajosamente de 300 rpm. Al final de la introducción, se mantiene la agitación, ventajosamente a la misma velocidad, para asegurar la homogeneización de la dispersión. El tamaño de las mallas del móvil de homogeneización está comprendido entre 100 y 250 μm . El tiempo de homogeneización es ventajosamente de por lo menos 15 minutos.

En el reactor (1) anterior, mantenido bajo agitación con el agitador Ultra Turrax, ventajosamente a una velocidad más elevada, comprendida entre 300 y 600 rpm, se introducen 6 a 20 kg de agente de suspensión. Ventajosamente, el agente de suspensión se introduce en de 3 a 10 minutos.

Después, se introduce en este mismo reactor, mantenido bajo agitación con el agitador Ultra Turrax, ventajosamente a la misma velocidad o a una velocidad reducida, comprendida entre 200 y 400 rpm, 80 a 140 litros de agua. El conjunto se mezcla (durante por lo menos 20 minutos) y después se homogeneiza (tamaño de las mallas de por lo menos 150 μm) hasta la obtención de una suspensión homogénea.

Se mide después el pH de la suspensión. Si está fuera de las especificaciones (pH comprendido entre 4,5 y 5,5), se ajusta el pH. Lo más frecuentemente, el pH de la suspensión es demasiado básico, se añade por lo tanto la cantidad necesaria y suficiente de ácido clorhídrico diluido en agua.

A continuación, se ajusta la masa final, llegado el caso, por adición de agua, bajo agitación de aproximadamente 200 rpm.

Finalmente, se acondiciona la suspensión. Se puede proceder en primer lugar a la distribución de la suspensión en frascos pulverizadores, con un volumen teórico de 15 ml (acondicionamiento primario) y después acondicionar estos frascos en estuches de cartón insertando un prospecto (acondicionamiento secundario).

Para proteger la formulación contra la contaminación y el crecimiento microbiano, se pueden introducir además unos agentes antimicrobianos farmacéuticamente aceptables. A título de ejemplo, se pueden citar en particular los compuestos de amonio cuaternario (el cloruro de benzalconio, el cloruro de benzetonio, la cetrimida, y el cloruro de cetilpiridinio), los compuestos del mercurio (nitrato fenilmercurio, acetato fenilmercurio, timerosal), los agentes alcohólicos (clorobutanol, alcohol feniletilico, alcohol bencilico), los ésteres antibacterianos (ésteres

de ácido parahidroxibenzoico) y otros agentes antimicrobianos tales como la clorhexidina, el clorocresol, y la polimixina. El contenido en agente antimicrobiano puede variar en aproximadamente del 0,001% a aproximadamente el 1%, más ventajosamente en aproximadamente del 0,001% a aproximadamente el 0,1% en peso del peso total de la suspensión acuosa.

Según una variante ventajosa, cuando el agente antimicrobiano es un compuesto de amonio cuaternario, se le asocia un agente quelante. Esto permite reforzar la estabilidad de la suspensión y librarse de la presencia de un agente antioxidante. De manera preferida, la suspensión contiene el cloruro de benzalconio y el tetraacetato disódico de etilendiamina (EDTA). La suspensión comprende ventajosamente del 0,001% a aproximadamente el 0,03% en peso del compuesto de amonio cuaternario y aproximadamente del 0,01% a aproximadamente el 0,1% en peso del agente quelante, con respecto al peso total de la suspensión acuosa. La suspensión comprende preferentemente un 0,015% en peso de cloruro de benzalconio y un 0,050% en peso de EDTA, con respecto al peso total de la suspensión acuosa.

La suspensión incluye ventajosamente además un agente iso-osmótico destinado a prevenir la irritación de las mucosas nasales por la suspensión. Este excipiente se podrá seleccionar de entre el grupo constituido por la glucosa anhidra, la dextrosa anhidra, el cloruro de sodio, el cloruro de calcio, y sus mezclas, ventajosamente la glucosa anhidra. El contenido en este excipiente en la suspensión podrá ir hasta aproximadamente el 8% en peso con respecto al peso de la suspensión acuosa. La suspensión comprende preferentemente un 5% en peso de glucosa anhidra, con respecto al peso total de la suspensión acuosa.

La suspensión puede comprender asimismo otros excipientes tales como un agente antioxidante. A título de ejemplo, se puede citar en particular el ácido ascórbico, el ascorbato de sodio, el bisulfito de sodio, el tiosulfato de sodio, la quinolina 8-hidroxi, la cisteína de N-acetilo, el alfa tocoferol, y sus mezclas.

Los excipientes, además del agente dispersante, que se pueden utilizar se seleccionan de entre el grupo constituido por un agente anti-microbiano, un agente quelante, un agente iso-osmótico, un agente anti-oxidante, y sus mezclas.

Todos estos excipientes se introducen desde el inicio del procedimiento, durante la etapa a), en particular durante la etapa i). Su introducción no necesita ninguna modificación del procedimiento según la invención descrito anteriormente. La etapa i) del procedimiento según la invención comprende por lo tanto, de manera ventajosa, la disolución en agua del agente dispersante y de todos los demás excipientes. En particular, en el procedimiento según la invención, la etapa a), en particular la etapa i), comprende además la disolución en agua de uno o varios excipientes seleccionados de entre el grupo constituido por un agente antimicrobiano, un agente quelante, un agente iso-osmótico, un agente antioxidante, y sus mezclas.

La suspensión obtenida por el procedimiento según la invención presenta un comportamiento reofluidificante. Los ensayos realizados sobre la suspensión del ejemplo 2 muestran un comportamiento reofluidificante (es decir la viscosidad disminuye con la velocidad de deformación) con un pequeño bucle de histéresis que sugiere unas propiedades tixotrópicas débiles.

Cuando se somete una suspensión a una tensión (o gradiente de velocidad), se dice que esta suspensión tiene un comportamiento reofluidificante cuando su viscosidad varía con una variación de la tensión aplicada. Una suspensión tiene un comportamiento denominado tixotrópico si su viscosidad, a velocidad de cizallamiento constante, disminuye con el tiempo, con la condición de que este fenómeno sea reversible.

La suspensión según la invención presenta una viscosidad elevada en reposo, que le permite adherirse a las paredes nasales. La viscosidad en reposo es ventajosamente superior a 120 mPa·s. Bajo agitación (cuando el recipiente que la contiene se agita), su viscosidad disminuye, lo cual permite su pulverización. La viscosidad bajo agitación es ventajosamente inferior a 90 mPa·s.

La suspensión obtenida mediante el procedimiento según la invención se puede suministrar mediante cualquier dispositivo bomba/difusor apropiado, tales como los comercializados por la compañía APTAR PHARMA (y descritos en la patente europea nº 0 938 345). Unos dispositivos de este tipo contienen un recipiente que contiene dicha suspensión acuosa y una bomba de pre-composición asociada al recipiente, capaz de proyectar por pulverización una dosis completa de la suspensión (ventajosamente 100 mg) en la nariz de una persona.

La bomba se asocia a un dispositivo de difusión ventajosamente de forma cónica. El dispositivo debe permitir obtener una pulverización para la cual se respetan las especificaciones siguientes:

- tamaño de las gotitas: a una distancia de 20 mm, un $Dv(10)$ comprendido entre 15 y 25 μm , un $Dv(50)$ comprendido entre 50 y 65 μm , un $Dv(90)$ comprendido entre 110 y 130 μm , y a una distancia de 50 mm, un $Dv(10)$ comprendido entre 15 y 25 μm , un $Dv(50)$ comprendido entre 40 y 55 μm , un $Dv(90)$ comprendido entre 85 y 115 μm ;

- el ángulo del cono de dispersión, en inglés “plume geometry”, está comprendido entre 40° y 55°;
- una forma de espray, en inglés “spray pattern” tal que la relación X/Y esté comprendida entre 1 y 1,5; en la que X representa la longitud máxima del eje mayor e Y representa la longitud máxima del eje menor, siendo X e Y los ejes de la elipse formada por el espray.

Lo ejemplos siguientes ilustran la invención, pero no son limitativos.

Ejemplo 1: Procedimiento de fabricación - ejemplo del acetónido de triamcinolona

El procedimiento de fabricación consiste en la preparación de una solución acuosa que contiene edetato disódico, polisorbato 80, cloruro de benzalconio y glucosa anhidra. El acetónido de triamcinolona está dispersado en esta solución. La suspensión así obtenida se espesa por adición de Avicel® CL 611. El procedimiento de fabricación continúa con el ajuste del pH y de la masa final.

La fabricación se realiza según las buenas prácticas de fabricación. El procedimiento de fabricación se detalla a continuación. Las cantidades indicadas se dan a título de ejemplo para una fabricación de 600 kg. Se verifica la limpieza del material y de la zona de trabajo. Se pesan después los constituyentes según los valores deseados.

En la cuba de fabricación provista de un mezclador de hélice, se introducen 450,0 l de agua purificada. Se añade después sucesivamente bajo agitación (dejando disolver totalmente después de cada adición):

- acetato disódico: 0,3000 kg
- polisorbato 80: 0,0240 kg
- cloruro de benzalconio: 0,1800 kg
- glucosa anhidra: 30,0000 kg

Se mezclan durante 15 minutos. Se obtiene una solución límpida.

En la cuba de fabricación anterior, se activa el agitador SYLVERSON (300 rpm) y se añaden 0,3300 kg de acetónido de triamcinolona micronizado. Se mantiene la agitación hasta la obtención de una suspensión homogénea (15 minutos mínimo). El tamaño de las hendiduras es de 200 µm. Se verifica visualmente que la suspensión ya no contenga residuos.

En la cuba de fabricación anterior, mantenido bajo agitación con el agitador SYLVERSON (300 rpm), se aumenta la velocidad de agitación (350 rpm) y después se introducen rápidamente (5 minutos) 12,000 kg de Avicel® CL 611. Al final de la adición, se reduce la velocidad de agitación (250 rpm) y después se introducen 100,0 kg de agua purificada. Se mezcla hasta la obtención de una suspensión homogénea (aproximadamente 20 minutos). El tamaño de las hendiduras es de 200 µm. Se verifica visualmente la ausencia de residuo.

Se mide el pH de la suspensión obtenida en la etapa anterior, este debe estar comprendido entre 4,5 y 5,5. Se ajusta el pH a la especificación requerida añadiendo lentamente una solución de ácido clorhídrico y/o una solución de hidróxido de sodio. Se mantiene la agitación hasta la obtención de una suspensión homogénea (10 minutos).

Se añade la cantidad de agua purificada para alcanzar un peso de 600,000 kg. Se mantiene la agitación (a aproximadamente 200 rpm) hasta el acondicionamiento.

Se procede después a la distribución de la suspensión en frascos pulverizadores con el llenado teórico (16,5 g de suspensión por frasco). Se acondicionan finalmente los frascos en estuches de cartón insertando un prospecto.

Ejemplo 2: Suspensión acuosa de acetónido de triamcinolona obtenida por el procedimiento según la invención

Mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1, se obtiene un frasco de suspensión acuosa cuya composición se da en la tabla 1:

Tabla 1

Nombre de los componentes	Cantidad para 100 g
Triamcinolona (acetónido de)	0,055
Edetato sódico	0,050
Glucosa anhidra	5,000
Cellulosa microcristalina y Carmelosa sódica: Avicel® CL 611*	2,000
Polisorbato 80	0,004

Nombre de los componentes	Cantidad para 100 g
Cloruro de benzalconio, solución al 50% (cloruro de benzalconio)	0,030 (0,015)
Ácido clorhídrico diluido al 10%	csp pH 5,0 ± 0,5
Agua purificada	csp 100,000 g (aproximadamente 93,00 g)

* Avicel® CL 611 es una mezcla de celulosa microcristalina (85% en peso) y de carmelosa sódica (15% en peso).

Se llevó a cabo un estudio reológico de las propiedades de flujo de esta suspensión A y del producto de referencia (Nasacort®, objeto de la patente EP 0 938 345).

Las mediciones de viscosidad se realizaron en un viscosímetro Brookfield a 30 rpm durante 30 segundos sobre los 2 productos antes y después de la agitación. Los resultados se detallan en la tabla 2 y en la figura 1.

Tabla 2

MUESTRA		Viscosidad Brookfield (mPa·s)	Desviación estándar
Nasacort®	No agitado	150,4	1,6
	Agitado	80,0	1,6
Suspension A	No agitado	224,0	2,1
	Agitado	86,4	1,6

La figura 1 representa la evolución de la viscosidad ETA (mPa·s) en función de la velocidad de rotación del móvil (RPM) para: Nasacort® no agitado (línea continua), el Nasacort® agitado (línea discontinua), la suspensión A no agitada (líneas de puntos), la suspensión A agitada (alternancia líneas de puntos-guiones).

La suspensión A presenta unas características de tixotropía comparables a las del producto de referencia, Nasacort®.

Ejemplo 3: Características de la bomba y del difusor

La bomba utilizada en este ejemplo es una bomba fabricada por APTAR PHARMA, bajo la referencia VP7/100S 18/415 con un difusor 32 NA/B/R + B63 y un clip.

Las características estudiadas y comparadas con las del producto de referencia (Nasacort®) son:

- ángulo del cono de dispersión (plume geometry);
- forma de spray (spray pattern);
- tamaño de las gotitas (doplet size distribution).

Estos estudios se realizaron siguiendo las directivas de la calidad farmacéutica de los productos destinados a una administración por inhalación y por vía nasal (EMA/CHMP/QWP/49313/2005)

■ ángulo del cono de dispersión (plume geometry)

Se ha estudiado el ángulo del cono de dispersión en la suspensión acuosa obtenida por el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (composición dada en el ejemplo 2) acondicionada con 3 lotes de bomba diferentes. Se ha realizado una comparación con el producto de referencia. Los análisis se realizaron utilizando un sistema automático de suministro de la dosis (Proveris de tipo NSX). Los resultados se adquieren mediante un programa adecuado. Los parámetros se detallan en la tabla 3 siguiente:

Tabla 3: parámetros

Parámetros de liberación	Parámetros de adquisición
Velocidad de liberación: 70 mm/s	Espray: vertical
Aceleración: 5000 mm/s ²	Frecuencia de adquisición: 100 imágenes/segundo
Tiempo de retención: 0,3 s	Umbral de ruido: 1

Los resultados se detallan en las tablas 4 y 5 siguientes.

Tablas 4 y 5: resultados para la suspensión A o para la referencia Nasacort®

Suspensión A	Ensayo	Ángulo (°)
A-1	1	50
	2	46

Suspensión A	Ensayo	Ángulo (°)
	3	50
A-2	1	42
	2	41
	3	41
A-3	1	46
	2	46
	3	47
Media		45
Desviación estándar		3

Nasacort®	Ensayo	Ángulo (°)
N-1	1	50
	2	49
	3	50
N-2	1	55
	2	55
	3	54
N-3	1	51
	2	50
	3	52
Media		52
Desviación estándar		2

El ángulo de cono de dispersión para la suspensión A es comparable con el obtenido para el producto de referencia.

■ forma de spray (Spray pattern)

La forma del espray se ha estudiado en la suspensión acuosa obtenida mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (composición dada en el ejemplo 2) acondicionada con 3 lotes de bomba diferentes. Se ha realizado una comparación con el producto de referencia. Los análisis se realizaron utilizando un sistema automático de suministro de la dosis (Proveris de tipo NSX). Los resultados se adquieren mediante un programa adecuado. Los parámetros se detallan en la tabla 6 siguiente:

Tabla 6: parámetros

Parámetro de liberación	Parámetros de adquisición
Velocidad de liberación: 70 mm/s	Distancia Láser - cabeza de la bomba: 5 cm y 3 cm
Aceleración: 5000 mm/s ²	Espray: vertical
Tiempo de retención: 0,3 s	Frecuencia de adquisición: 100 imágenes/segundo
	Umbral de ruido: 1

Resultados a 3 cm:

Tablas 7 y 8: resultados a 3 cm para la suspensión o para la referencia

A	Diám. Max (X mm)	Diám. Min (Y mm)	X/Y
A-1	28	25	1,2
	30	25	1,2
	29	25	1,1
A-2	27	23	1,2
	26	23	1,1
	26	23	1,1
A-3	28	24	1,2
	27	24	1,2
	28	24	1,2
Media	28	24	1,2
Desviación estándar	1	1	0,0

Nasacort®	Diám. Max (X mm)	Diám. Min (Y mm)	X/Y
N-1	29	23	1,2
	29	23	1,3

Nasacort®	Diám. Max (X mm)	Diám. Min (Y mm)	X/Y
	28	23	1,2
N-2	34	22	1,5
	32	21	1,5
	33	21	1,6
N-3	31	25	1,2
	31	25	1,2
	31	25	1,3
Media	31	23	1,3
Desviación estándar	2	2	0,1

Resultados a 5 cm:

Tablas 9 y 10: resultados a 5 cm para la suspensión o para la referencia

5

A	Diám. Max (X mm)	Diám. Min (Y mm)	X/Y
A-1	44	39	1,1
	43	39	1,1
	46	39	1,2
A-2	40	36	1,1
	40	34	1,2
	39	34	1,1
A-3	44	36	1,2
	43	37	1,2
	42	38	1,1
Media	42	37	1,2
Desviación estándar	2	2	0,0

Nasacort®	Diám. Max (X mm)	Diám. Min (Y mm)	X/Y
N-1	44	34	1,3
	42	35	1,2
	41	32	1,3
N-2	44	29	1,5
	44	90	1,4
	44	91	1,4
N-3	45	38	1,2
	45	37	1,2
	45	37	1,2
Media	44	34	1,3
Desviación estándar	2	3	0,1

Los valores medios X/Y para la suspensión A, obtenida por el procedimiento según la invención, son comparables a los obtenidos para el producto de referencia, para las distancias de 3 cm y 5 cm.

10

• tamaño de las gotitas (Droplet size distribution)

Se ha evaluado el tamaño de las gotitas a una distancia de 2 cm y de 5 cm para 3 lotes diferentes de frasco de suspensión acuosa obtenido mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (composición dada en el ejemplo 2). Los resultados se dan en la tabla 11 siguiente.

15

Tabla 11: resultados para la suspensión A obtenida mediante el procedimiento según la invención

Suspensión A		Distancia 20 mm			Distancia 50 mm		
Lote	ensayo	Dv(10) μm	Dv(50) μm	Dv(90) μm	Dv(10) μm	Dv(50) μm	Dv(90) μm
A-1	1	21,18	60,03	122,60	20,95	45,65	98,14
	2	21,92	58,27	119,40	21,91	45,15	92,27
	3	20,17	54,35	111,80	21,77	44,29	88,12
A-2	1	21,43	59,66	120,70	22,37	46,05	96,55
	2	23,63	64,54	128,20	21,73	48,51	105,00
	3	20,07	56,09	117,30	21,22	43,73	89,55
A-3	1	19,76	56,26	117,50	21,88	44,16	91,65
	2	20,31	58,39	120,40	20,37	43,99	94,79
	3	20,20	56,07	114,70	20,59	43,53	91,00

Dv(10): 10% de las partículas tienen un diámetro inferior a Dv en μm .

Dv(50): 50% de las partículas tienen un diámetro inferior a Dv en μm .

Dv(90): 90% de las partículas tienen un diámetro inferior a Dv en μm .

5

Los resultados obtenidos se comparan con los obtenidos para el producto de referencia (Nasacort®), dados en la tabla 12 siguiente.

Tabla 12: resultados para el producto de referencia Nasacort®

10

	Distancia 20 mm				Distancia 50 mm		
	Ensayo	Dv(10) μm	Dv(50) μm	Dv(90) μm	Dv(10) μm	Dv(50) μm	Dv(90) μm
Nasacort®	1	19,04	56,93	119,00	24,31	52,32	112,8
	2	22,81	64,35	129,20	23,51	50,21	104,7
	3	20,69	55,61	114,50	23,07	45,34	90,78

Los resultados obtenidos para la suspensión obtenida mediante el procedimiento según la invención y el producto de referencia son similares.

15

■ Conclusión sobre el estudio de la bomba/difusor

La bomba y el difusor utilizados permiten obtener con la suspensión A, obtenida mediante el procedimiento según la invención, las mismas características de spray que las obtenidas con el producto de referencia Nasacort®, a saber ángulo del cono de dispersión (plume geometry), forma de spray (spray pattern), y tamaño de las gotitas (droplet size distribution).

20

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento industrial de preparación de una suspensión acuosa de agente antiinflamatorio esteroideo que comprende un agente dispersante, un agente de suspensión, y uno o varios excipientes seleccionados de entre el grupo constituido por unos agentes antimicrobianos, unos agentes quelantes, unos agentes iso-osmóticos, unos agentes antioxidantes, y sus mezclas, caracterizado por que comprende las etapas sucesivas siguientes:
 - a) preparar en un reactor (1) una dispersión que comprende
 - agua,
 - la totalidad de dichos uno o varios excipientes;
 - el agente dispersante que es un agente tensioactivo hidrófilo y no iónico, y
 - el agente antiinflamatorio esteroideo en forma de partículas;
 - b) añadir, a la dispersión obtenida tras la etapa a), el agente de suspensión tal cual en este mismo reactor (1);
 - c) llegado el caso, diluir, por adición de agua en este mismo reactor (1), y/o ajustar el pH de dicha suspensión obtenida tras la etapa b), y recuperar la suspensión acuosa.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que la etapa a) comprende tres etapas sucesivas distintas:
 - i) disolver en agua el agente dispersante y la totalidad de dichos uno o varios excipientes; y después
 - ii) añadir el agente antiinflamatorio esteroideo a la solución obtenida tras la etapa i) y formar la dispersión; y
 - iii) homogeneizar la dispersión formada en la etapa ii).
3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por que el agente antiinflamatorio esteroideo se selecciona de entre el grupo constituido por el acetónido de triamcinolona y mometasona furoato monohidratada, preferentemente el acetónido de triamcinolona.
4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el contenido en agente antiinflamatorio esteroideo en la suspensión está comprendido entre el 0,001% y el 2% en peso, preferentemente entre el 0,01% y el 0,2% en peso, más preferentemente el 0,055% en peso, con respecto al peso total de la suspensión acuosa.
5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el contenido en agente dispersante está comprendido entre el 0,001% y el 0,1% en peso, ventajosamente entre el 0,001% y el 0,01% en peso, con respecto al peso total de la suspensión acuosa.
6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el agente dispersante es el polisorbato 80.
7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el agente de suspensión es una mezcla de celulosa microcristalina y de carboximetilcelulosa sódica, estando la celulosa microcristalina presente en una cantidad que varía del 85 al 95% en peso y la carboximetilcelulosa sódica en una cantidad que varía del 5 al 15% en peso, con respecto al peso total de la mezcla.
8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la cantidad de agente de suspensión varía del 1 al 5% en peso con respecto al peso total de la suspensión acuosa.
9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que el agente antimicrobiano es el cloruro de benzalconio.
10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que el agente quelante es el EDTA.
11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que el agente iso-osmótico es la glucosa anhidra.

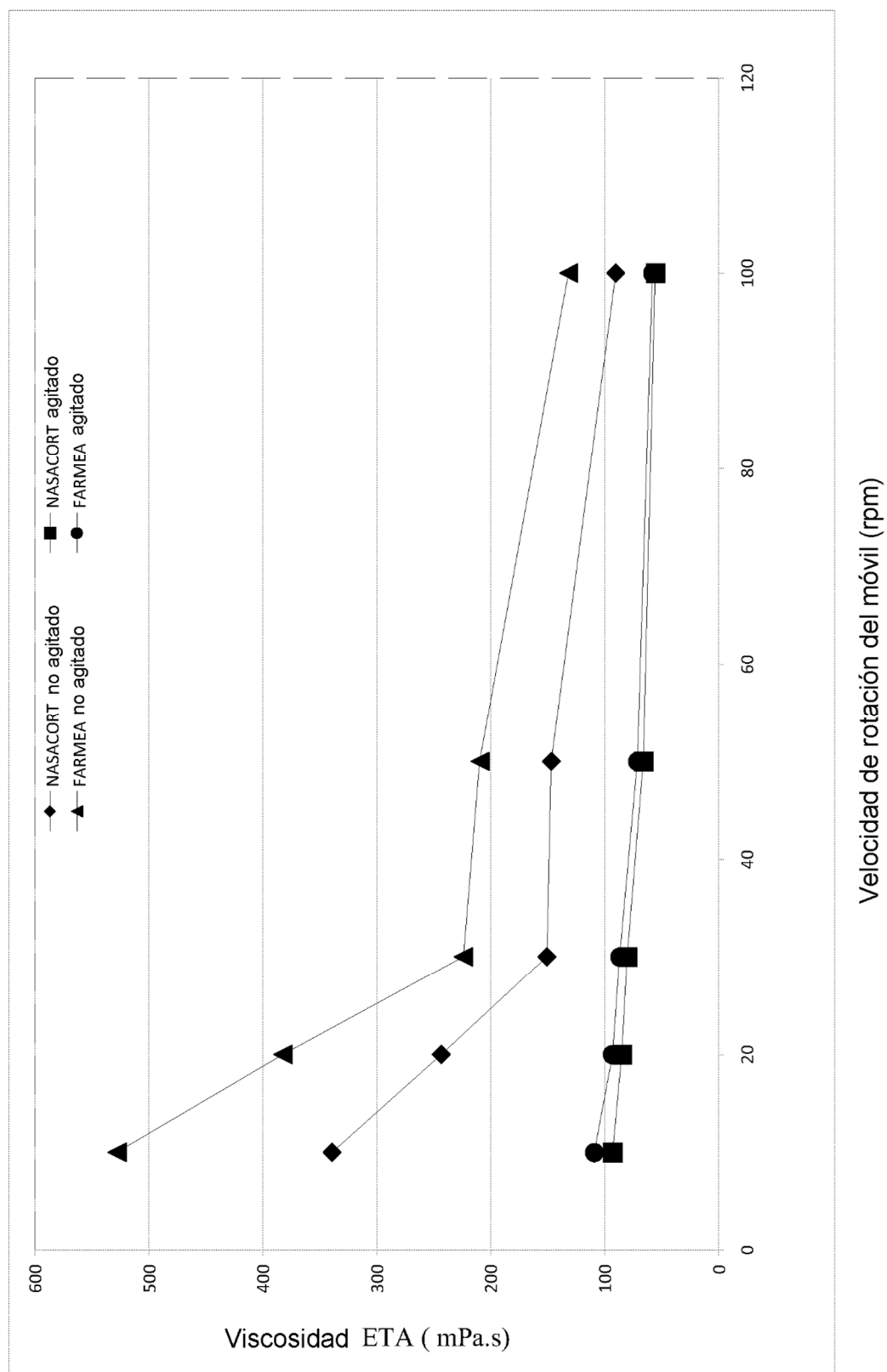


Figura 1