

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 454**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61M 15/00** (2006.01)

**B65D 83/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.09.2010 PCT/EP2010/064381**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.04.2011 WO11039196**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2010 E 10757436 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 2482797**

54 Título: **Mejoras para inhaladores de dosis medida presurizados**

30 Prioridad:

**29.09.2009 US 246611 P**

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

**11.02.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**TRILL, HELEN MARY y  
SPANO, WILLIAM FRÉDRICK**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 699 454 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

Mejoras para inhaladores de dosis medida presurizados

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a un inhalador de dosis medida presurizado (IDMp) y, en particular, a componentes del mismo.

**Antecedentes de la invención**

Un IDMp es un dispositivo de inhalación para administrar un fármaco al pulmón de un paciente, normalmente para tratamiento tópico de una enfermedad respiratoria, tal como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aunque también para administración sistémica de un fármaco.

10 Un IDMp comprende a sistema de recipiente cerrado y un accionador del mismo. La figura 1 es una vista de sección esquemática de un ejemplo bien conocido de un IDMp 100 que comprende un accionador hueco 80, normalmente de plástico, y un sistema 90 de recipiente cerrado montado para movimiento en el accionador 80.

15 El sistema de recipiente cerrado de un IDMp comprende un bote (por ejemplo 60, figura 1), normalmente hecho de un metal tal como aluminio, y un conjunto de válvula dosificadora (por ejemplo 50, figuras 1 y 2) que tapa herméticamente el extremo abierto del bote, por ejemplo mediante engarce.

20 En uso, el bote del sistema de recipiente cerrado contiene una formulación de fármaco para inhalación presurizada (por ejemplo 70, figura 1). La formulación comprende el fármaco y un propulsor fluido, y opcionalmente uno o más excipientes y/o adyuvantes. El fármaco está normalmente en solución o suspensión en la formulación. Hoy en día, el propulsor es normalmente a propulsor sin CFC, adecuado en forma de gas licuado, de los cuales los hidrofluoroalcanos (HFA), especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA-134a) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA-227), son los mejor establecidos para IDMp.

25 La función del conjunto de válvula dosificadora es descargar una dosis del fármaco desde el sistema de recipiente cerrado a demanda. Con este fin, el conjunto de válvula dosificadora normalmente incluye un miembro de dispensado hueco o vástago de válvula (por ejemplo 7, figura 1) que está montado para movimiento deslizante con respecto al bote entre una posición extendida, a la que el miembro de dispensado está solicitado por un mecanismo de sollicitación (por ejemplo el muelle de retorno 6, figura 2) en el conjunto de válvula, y una posición hundida. El movimiento del miembro de dispensado desde la posición extendida hasta la posición hundida da como resultado que una dosis del fármaco es dispensada desde el bote a través del miembro de dispensado.

30 Normalmente, el conjunto de válvula dosificadora está dotado de una cámara dosificadora de volumen definido. En la posición extendida del miembro de dispensado, la formulación de fármaco presurizada a granel en el bote se coloca en comunicación fluida con la cámara dosificadora a través del miembro de dispensado, de modo que la cámara dosificadora se llene con formulación de fármaco presurizada. Cuando el miembro de dispensado es hundido, la formulación de fármaco presurizada en la cámara dosificadora se aísla del bote y se coloca en comunicación fluida con el entorno externo a través del miembro de dispensado. Por lo tanto, el volumen de formulación presurizada en la cámara dosificadora (que incluye una cantidad medida del fármaco) se descarga al entorno externo mediante el miembro de dispensado. A medida que el volumen medido de la suspensión/solución de fármaco es empujado desde la cámara dosificadora a través del vástago de válvula por la elevada presión de vapor del propulsor, el propulsor se vaporiza rápidamente dejando una nube de partículas de fármaco que se mueve rápido (la dosis de fármaco emitida).

40 Para garantizar que la cámara dosificadora se rellena con la cantidad correcta del principio activo, en particular para formulaciones en suspensión, el IDMp se agita para homogeneizar la distribución del fármaco en la formulación a granel antes de que el IDMp sea accionado para dispensar la dosis de fármaco pendiente en la cámara dosificadora.

45 Conjuntos de válvula dosificadora del tipo descrito son bien conocidos en la técnica y pueden obtenerse de, entre otros, Bepak Plc (King's Lynn, Norfolk, Reino Unido), Valois S.A.S. (Le Neubourg, Francia) y otras compañías conocidas en la técnica. Otras formas de conjuntos de válvula dosificadora también se conocen en la técnica.

50 Es conocido revestir las superficies internas del bote y/o el conjunto de válvula dosificadora que entran en contacto con la formulación de fármaco con un material antiadherente, por ejemplo un fluoropolímero, para impedir que el fármaco se adhiera a las superficies internas. Como ejemplo, es conocido revestir las superficies interiores del bote con una mezcla de politetrafluoroetileno (PTFE) y polietersulfona (PES), por ejemplo como se describe en la patente de Estados Unidos N° 6.131.566. También es conocido revestir la cámara dosificadora del conjunto de válvula dosificadora con una capa de fluoropolímero, tal como de perfluorohexano, por ejemplo mediante polimerización por plasma frío, como se desvela en el documento WO-A-99/42154. Sin embargo, en los ejemplos específicos de la invención a describir en lo sucesivo, el conjunto de válvula dosificadora no está revestido, aunque el uso de un revestimiento de este tipo está dentro del alcance de la invención.

El accionador de un IDMp tiene una construcción hueca, de modo que el sistema de recipiente cerrado sea capaz de ser montado en su interior, tal como se muestra en la figura 1. El accionador está generalmente formado por un material plástico, por ejemplo por moldeo. Un bloque del vástago del accionador (por ejemplo 85, figura 1) recibe el miembro de dispensado del sistema de recipiente cerrado. El bloque del vástago tiene un pasaje (por ejemplo 88, figura 1) con un extremo de entrada (por ejemplo 87, figura 1) para recibir el miembro de dispensado y un extremo de salida (por ejemplo 89, figura 1), que está enfrentado a una salida de dispensado del accionador, normalmente una boquilla (por ejemplo 83, figura 1). Habitualmente, como en la figura 1, el bloque del vástago mantiene el miembro de dispensado estacionario en el accionador y el bote se mueve con respecto a este para hacer que el miembro de dispensado se desplace desde la posición extendida hasta la posición hundida, de modo que el volumen presurizado de la formulación con dosis de fármaco en la cámara dosificadora se dispense fuera de la salida de dispensado del accionador mediante el pasaje interno del bloque del vástago. Otras disposiciones del accionador para causar el movimiento relativo del miembro de dispensado también se conocen en la técnica.

En uso, un paciente que necesita una dosis del fármaco coge el IDMp, con el sistema de recipiente cerrado montado en el accionador, e inhala de forma concurrente en la salida de dispensado mientras hace que el bote se mueva con respecto al miembro de dispensado para abrir el conjunto de válvula y liberar un volumen medido de la formulación de fármaco. Las partículas de fármaco descargadas a través de la salida de dispensado son arrastradas al interior de las vías respiratorias del paciente por su flujo de aire de inspiración.

En la forma bien conocida de IDMp 100 mostrada en la figura 1, la base 61 del bote 60 sobresale desde, o está en proximidad cercana a, una abertura en el accionador 80 y el paciente acciona el IDMp 100 pulsando (flecha F, figura 1) sobre la base 61 del bote para mover el bote 60 con respecto al miembro de dispensado 7, que se mantiene estacionario en el bloque 85 del vástago. Como resultado, el conjunto de válvula dosificadora se abre para descargar un volumen medido de la formulación de fármaco. La formulación de fármaco es descargada al interior del conducto 88 del bloque del vástago y es dirigida a través de la boquilla 89 por el extremo de salida 89, que actúa como un orificio de pulverización. El IDMp 100 es del tipo conocido como un IDMp "coordinado con la respiración" (o "pulsar y respirar"), dado que el paciente tiene que coordinar su inhalación con el accionamiento manual del sistema de recipiente cerrado.

En otros IDMp, el accionador está dotado de un mecanismo de disparo para causar el movimiento relativo entre el miembro de dispensado y el bote tras el accionamiento por el paciente del mecanismo de disparo. En una forma, el paciente acciona un miembro disparador manual, por ejemplo palanca, del mecanismo de disparo para accionar manualmente el mecanismo de disparo. En este caso, el mecanismo de disparo puede proporcionar una ventaja mecánica, aunque el IDMp aún está coordinado con la respiración. Sin embargo, en otra forma, el flujo de aire de inspiración producido por el propio paciente es el disparador que acciona el mecanismo de disparo (un llamado "IDMp accionado por la respiración"). Esto tiene la ventaja de que el accionamiento del IDMp está libre de coordinación.

Normalmente, los IDMp son de mano (por ejemplo portátiles), tales como el IDMp 100 de la figura 1 y los de tipo general descritos en los párrafos anteriores.

Para que un IDMp sea aprobado para uso por un paciente, un IDMp tiene que cumplir ciertos requisitos de regulación. Un requisito de regulación es que cada vez que el conjunto de válvula dosificadora es accionado mida sustancialmente la misma cantidad de fármaco (dosis medida); la llamada "uniformidad del contenido de la dosis". Así mismo, la proporción de cada dosis medida que consiste partículas de fármaco del tamaño correcto (diámetro de partícula aerodinámico) para depósito en el sitio requerido en los pulmones también necesita ser uniforme (estable); es decir, dentro de límites especificados. Esta proporción es conocida como la masa de partículas finas (MPF), y representa la proporción de la dosis medida compuesta por partículas de fármaco con un diámetro de partícula aerodinámico en el intervalo de aproximadamente 1 micra a aproximadamente 5 micras. Como es bien conocido en la técnica, la MPF de un IDMp puede determinarse en un impactador de cascada, tal como el impactador de cascada de Anderson (ICA). La MPF es esa cantidad de la dosis medida recogida en fases particulares del impactador de cascada (por ejemplo ICA).

Las partículas de fármaco de la dosis medida no en la MPF son o demasiado grandes, y se depositan en la garganta del paciente o partes superiores del pulmón, o demasiado pequeñas, y van directas al torrente sanguíneo o son expulsadas del cuerpo del paciente al exhalar.

Un problema que se puede plantear con un IDMp es la entrada de humedad en el sistema de recipiente cerrado, por ejemplo en la junta (por ejemplo 3, figura 2) entre el conjunto de válvula dosificadora y el bote, y el efecto adverso que esto tiene sobre la estabilidad de la formulación de fármaco en el sistema, tal como la pérdida de consistencia (inestabilidad) de la MPF.

Una solución propuesta previamente a este problema en encerrar el IDMp en una envoltura impermeable a la humedad posteriormente a la fabricación, por ejemplo como se usa en productos de IDM comercializados en los Estados Unidos de América (véase también la patente de Estados Unidos N° 6.119.853). La envoltura impide la entrada de humedad en el sistema de recipiente cerrado, pero solamente hasta que el IDMp se retira de esta, cuando el paciente desea usar en primer lugar el IDMp. Durante el resto del periodo cuando el IDM está siendo

usado, no se proporciona protección alguna contra la humedad.

Como antecedentes adicionales, se pueden mencionar los documentos WO02/30498, WO02/30499 y WO03/024623, que mencionan cada uno el uso de medios de absorción de humedad en IDMp y el documento WO97/32663 que menciona polímeros con desecante incorporado que absorben la humedad.

5 La presente invención propone medios para estabilizar la MPF de un IDMp.

### **Sumario de la invención**

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un material con desecante incorporado del tipo definido en un sistema de recipiente cerrado de IDMp como se expone en la reivindicación 1.

10 Un "material con desecante incorporado del tipo definido" es un material que comprende un cuerpo polimérico permeable al agua que contiene un desecante para capturar moléculas de agua dentro del cuerpo. El material con desecante incorporado es del tipo formado mezclando, por ejemplo combinando, el polímero de base, el desecante y el agente de canalización que facilita la transmisión de agua al interior del cuerpo. Dicho material se desvela en el documento US-A-5911937 de Capitol Speciality Plastics, Inc. (CSP), donde el agente de canalización se combina con el polímero de base y el desecante. Este tipo de material también es comercializado por CSP Technologies (Auburn, Alabama, EE. UU.).

15 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona una válvula dosificadora de IDMp para un sistema de recipiente cerrado de IDMp como se expone en la reivindicación 12.

20 En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un sistema de recipiente cerrado de IDMp como se expone en la reivindicación 13. El sistema de recipiente cerrado puede estar conteniendo una formulación de fármaco para inhalación.

25 En aún un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un procedimiento de estabilización de la masa de partículas finas (MPF) de una formulación de fármaco para inhalación emitida por un sistema de recipiente cerrado de IDMp como se expone en la reivindicación 14. En una realización, la MPF es estable después de almacenamiento durante un periodo de (i) al menos 6 meses a una temperatura de 40 °C y al 75 % de humedad relativa (HR), o (ii) al menos 9 meses, opcionalmente al menos 12 meses, a una temperatura de 30 °C y al 65 % de HR, según lo determinado con un impactador de cascada de Anderson.

30 El fin del material con desecante incorporado es estabilizar (mantener la consistencia de) la masa de partículas finas (MPF) de una formulación de fármaco para inhalación emitida por el sistema de recipiente cerrado capturando la humedad presente (ya sea inicialmente y/o mediante entrada) en el sistema de recipiente cerrado que, de lo contrario, estaría presente en la formulación. En realizaciones de la invención, el uso del material con desecante incorporado estabiliza la MPF sin el uso de una envoltura impermeable a la humedad para el IDMp, es decir sin proteger. En realizaciones de la invención, la MPF es estable después de almacenamiento sin proteger durante un periodo de al menos 6 meses a una temperatura de 40 °C y al 75 % de humedad relativa (HR) o durante un periodo de al menos 9 meses, opcionalmente al menos 12 meses, a una temperatura de 30 °C y al 65 % de HR.

35 Para la Administración de Alimentos y Medicamentos estadounidense (FDA), las condiciones normales de almacenamiento para ensayos de estabilidad de IDMp son 25 °C/60 % de HR, pero está permitido llevar a cabo ensayos acelerados en condiciones de almacenamiento más severas. A este respecto, se asume que los resultados de estabilidad obtenidos para IDMp después de almacenamiento durante un tiempo dado T a 40 °C/75 % de HR son los resultados que se obtendrían en las condiciones normales de almacenamiento en el punto temporal 3xT. Las condiciones de almacenamiento de 30 °C/65 % de HR son normales para ensayos de estabilidad de IDMp para muchas autoridades reguladoras del "resto del mundo".

40 Como se ha descrito anteriormente, la MPF es esa fracción de la dosis de fármaco administrada desde el sistema cuyas partículas tienen un diámetro de partícula aerodinámico para permitirles depositarse en el sitio diana en los pulmones de un paciente. En otras palabras, el efecto deseado de la formulación de fármaco para inhalación se proporciona mediante la MPF de la dosis administrada. Normalmente, las partículas de fármaco en la MPF tienen un diámetro de partícula aerodinámico en el intervalo de 1-5 micras. La MPF administrada por un sistema de recipiente cerrado de IDM puede ser determinada ensayando con un impactador de cascada de Anderson (ICA), la MPF que corresponde a la fracción de partículas de fármaco recogidas en las fases 3-5 (incluidas) del ICA para las solicitudes enviadas a las autoridades sanitarias estadounidenses (norma de EE. UU.) o fases 2-6 del ICA para las solicitudes enviadas a las autoridades sanitarias del resto del mundo (RdM) (norma del RdM), como es bien conocido en la técnica.

45 Se cree que la MPF para formulaciones de fármaco para inhalación puede desestabilizarse (es decir, ser menos consistente) a lo largo de la vida útil mediante un aumento del contenido de humedad en la formulación, por ejemplo a través de entrada de humedad en el sistema de recipiente cerrado de IDM y/o la humedad presente en los componentes del sistema de recipiente cerrado de IDM (por ejemplo piezas de válvula) que se transfiere al interior de la formulación durante la vida útil.

55

La MPF administrada por un sistema de recipiente cerrado de IDM tienen que ser consistente durante la vida útil del sistema; es decir, la MPF de cada dosis administrada tiene que ser consistente, por ejemplo dentro de un intervalo definido, durante la vida útil del sistema. Esto puede determinarse mediante un ensayo de estabilidad usando un ICA con la norma de EE. UU., o la norma del RdM.

- 5 Por lo tanto, gestionando los niveles de humedad en la formulación, la MPF se puede mantener más consistente (es decir estabilizada) de una dosis a otra a lo largo de la vida útil del sistema.

10 En realizaciones de la invención, después del almacenamiento del sistema de recipiente cerrado a 40 °C y el 75 % de humedad relativa (HR) durante al menos 6 meses después del llenado con una formulación de fármaco para inhalación, la MPF es estable según lo determinado con un ICA usando la norma de EE. UU. Esto es equivalente a una MPF estable durante una vida útil de 18 meses en las condiciones normales de almacenamiento aprobadas por la FDA de 25 °C/60 % de HR, según lo determinado en un ICA usando la norma de EE. UU.

15 En realizaciones de la invención, el material con desecante incorporado está comprendido en la válvula dosificadora del sistema de recipiente cerrado. Por ejemplo, un componente de válvula existente comprende el material con desecante incorporado (es decir comprendido en un componente de válvula de sustitución) o un componente que comprende el material con desecante incorporado se añade a la válvula (es decir como un nuevo accesorio de válvula). El material con desecante incorporado puede estar comprendido en un anillo de válvula, tal como del tipo general o específico desvelado en la patente de Estados Unidos N° 6.170.717, en cuyo caso puede ser ventajoso que el polímero de base del material con desecante incorporado sea de nylon, un material usado actualmente para el anillo en IDMP aprobados. El anillo de válvula se puede alargar, de modo que más área superficial presentada por el material con desecante incorporado esté en contacto con la formulación. Como alternativa o adicionalmente, el material con desecante incorporado puede estar comprendido en un componente de válvula seleccionado entre el grupo que consiste en el cuerpo de válvula, la cámara dosificadora, junta o juntas de vástago, empaquetadura de válvula-bote y cualquier combinación de los mismos. Convenientemente, el componente de válvula de sustitución o accesorio de válvula está hecho del material con desecante incorporado, por ejemplo moldeado a partir del mismo.

25 En realizaciones de la invención, el material con desecante incorporado está comprendido en un componente del sistema de recipiente cerrado que está en contacto con una formulación de fármaco para inhalación cuando está presente en su interior.

30 En realizaciones de la invención, el material con desecante incorporado está comprendido en un componente del sistema de recipiente cerrado que está suelto dentro del bote, por ejemplo una pastilla. En realizaciones de la invención, para maximizar la cantidad de la superficie externa del componente suelto que contacta con la formulación, el componente suelto es más denso que la formulación de fármaco para inhalación que estará presente en el sistema de recipiente cerrado para hundirse en su interior. De esta manera, la cantidad máxima (sino la totalidad) del componente suelto se sumergirá en la formulación.

35 En realizaciones de la invención, el material con desecante incorporado está comprendido en un manguito, anillo o serpentín ubicado en el bote. El manguito puede tener una construcción de malla abierta o cerrada. El anillo puede ser un anillo dividido (es decir para dar una forma de C en sección transversal diametral (es decir perpendicular al eje del anillo)). El manguito, anillo o serpentín pueden estar adaptados para deslizarse arriba y abajo en el bote al agitarlo, tal como para retirar partículas de fármaco depositadas sobre superficies internas del bote.

40 En realizaciones de la invención, el material con desecante incorporado comprende un agente de canalización para formar una red de canales de transmisión de agua.

La fórmula química de PEG es  $H(OCH_2CH_2)_nOH$ , donde n es el número promedio de grupos de oxietileno que se repiten

45 En realizaciones de la invención, el PEG del agente de canalización se selecciona para no producir un lixiviable en una cantidad en o por encima del umbral de calificación (QT) para la formulación de fármaco para inhalación particularmente que se usará en el sistema de recipiente cerrado de IDMP.

50 El uso para el agente de canalización de PEG de al menos 8000 (por ejemplo PEG con  $n \geq 180$ , tal como al menos PEG 10000) es para reducir la probabilidad de lixiviado del PEG en una formulación de fármaco para inhalación cuando está presente en el sistema. En realizaciones de la invención, el PEG del agente de canalización es de un peso molecular promedio que es de al menos aproximadamente 16000 (por ejemplo PEG con  $n \geq 360$ , tal como al menos PEG 20000), y opcionalmente mayor que 8000 y no superior a 350000 (por ejemplo PEG con  $7950 \geq n > 180$ , tal como mayor que PEG 10000 pero no superior a PEG 300000).

En realizaciones de la invención, el agente de canalización está presente en una cantidad de hasta el 15 % en masa del material con desecante incorporado, opcionalmente en el intervalo del 1-10 % en masa y opcionalmente además en el intervalo del 3-10 % en masa.

55 Cuando se expresa un constituyente del material con desecante incorporado como "% en masa" significa el porcentaje de la masa total del material con desecante incorporado (es decir de la masa total de la composición

global de material con desecante incorporado) que está compuesto por ese constituyente. Normalmente, este es el porcentaje de masa de partida de ese constituyente en la composición global usada para formar el material.

5 En realizaciones de la invención, el polímero de base del material con desecante incorporado es un material plástico, por ejemplo un polímero termoplástico. En realizaciones de la invención, el polímero de base es acetal, un material plástico bien establecido y bien tolerado para piezas de válvula. En realizaciones alternativas de la invención, el polímero de base es polipropileno.

En realizaciones de la invención, el polímero de base está presente en el intervalo del 30-70 % en masa del material con desecante incorporado, opcionalmente en el intervalo del 35-60 % en masa, incluso opcionalmente además en el intervalo del 40-60 % en masa y más opcionalmente en el intervalo del 40-50 % en masa.

10 En realizaciones de la invención, el desecante es un adsorbente de moléculas de agua, por ejemplo un tamiz molecular. Un tamiz molecular tiene la ventaja de que su captación de moléculas de agua es un proceso unidireccional. Un tamiz molecular es un material que contiene poros diminutos que se usan como un adsorbente. El tamaño de poro es tal que las moléculas de agua son suficientemente pequeñas para pasar a través de los poros y ser adsorbidas. En realizaciones de la invención, el tamiz molecular tiene un tamaño de poro de 4 Angstroms.

15 En realizaciones de la invención, el desecante está presente en el intervalo del 30-70 % en masa del material con desecante incorporado, opcionalmente en el intervalo del 40-60 % en masa, más opcionalmente en el intervalo del 45-60 % en masa, opcionalmente además en el intervalo del 45-55 % en masa, incluso opcionalmente además en el intervalo del 45-50 % en masa. El desecante también puede estar presente en el intervalo del 50-60 % en masa.

20 En realizaciones de la invención, el material con desecante incorporado comprende el polímero de base en el intervalo del 35-60 % en masa, opcionalmente en el intervalo del 40-60 %, el desecante en el intervalo del 40-60 % en masa, opcionalmente en el intervalo del 45-60 % en masa, y el agente de canalización en el intervalo del 1-15 % en masa, opcionalmente el 3-10 % en masa.

En realizaciones de la invención, el material con desecante incorporado es una mezcla de polipropileno, el PEG, y un tamiz molecular, opcionalmente con un tamaño de poro de 4 Angstroms.

25 El sistema puede contener una formulación de fármaco para inhalación que comprende al menos un fármaco y un propulsor, opcionalmente con uno o más excipientes y/o uno o más adyuvantes. En realizaciones de la invención, la formulación consiste esencialmente en el al menos un fármaco y el propulsor. La formulación puede ser una formulación en suspensión o en solución. En realizaciones de la invención, la formulación es una formulación en suspensión.

30 En realizaciones de la invención, el propulsor es un propulsor sin CFC, normalmente HFA-134 o HFA-227 o mezclas de los mismos. En realizaciones de la invención, el propulsor sin CFC es HFA-134a.

En realizaciones de la invención, el al menos un fármaco es para el tratamiento de una enfermedad respiratoria, por ejemplo asma y/o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

35 En realizaciones de la invención, la formulación comprende al menos un fármaco seleccionado entre el grupo que consiste en salbutamol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, salmeterol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo (por ejemplo xinafoato), fluticasona y un éster de fluticasona (por ejemplo propionato de fluticasona o furoato de fluticasona). En realizaciones de la invención, la formulación comprende salmeterol o una sal del mismo y un éster de fluticasona. En realizaciones de la invención, la formulación comprende xinafoato de salmeterol y propionato de fluticasona. En realizaciones de la invención, el al menos un fármaco está en forma  
40 particulada en la formulación (es decir una suspensión).

En realizaciones de la invención, la formulación comprende salbutamol (también conocido como albuterol) o una sal fisiológicamente aceptable del mismo. En realizaciones de la invención, la sal de salbutamol es sulfato de salbutamol. En realizaciones de la invención, la formulación comprende salbutamol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo (por ejemplo sulfato) y un propulsor sin CFC, por ejemplo seleccionado entre HFA134a y  
45 HFA227 y mezclas de los mismos. La formulación puede consistir esencialmente en salbutamol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo (por ejemplo sulfato) y el propulsor sin CFC, por ejemplo sulfato de salbutamol y HFA134a. En realizaciones de la invención, el salbutamol o sal del mismo está en forma particulada en la formulación.

50 En realizaciones de la invención, el agente de canalización es PEG de al menos 8000 (por ejemplo  $n \geq 180$ , tal como al menos PEG 10000) y más opcionalmente de al menos aproximadamente 16000 (por ejemplo PEG con  $n \geq 360$ , tal como al menos PEG 20000), y la formulación de fármaco comprende sulfato de salbutamol y un propulsor sin CFC. El propulsor sin CFC puede ser HFA-134a. El sulfato de salbutamol puede ser una suspensión en la formulación. La formulación puede consistir esencialmente en el sulfato de salbutamol y el propulsor:

55 En realizaciones de la invención, los ensayos de MPF en el ICA se llevan a cabo con el sistema de recipiente cerrado montado en un accionador de IDMp.

Otros aspectos, realizaciones y características de acuerdo con la invención se desvelan en los ejemplos adjuntos que siguen.

De acuerdo con la presente invención, cada aspecto de la misma puede incorporar una o más características cualesquiera de uno o más de los ejemplos y/o realizaciones y/u otros aspectos cualesquiera.

#### 5 **Breve descripción de las figuras de los dibujos**

La figura 1 es una vista de sección esquemática de un IDMp;

La figura 2 es una vista de sección transversal de un conjunto de válvula dosificadora, en una orientación invertida (en uso), como se usa en los ejemplos;

La figura 3 muestra los resultados de MPF y humedad del ejemplo 1;

10 La figura 4 es un espectro de cromatografía de líquidos-espectroscopia de masas (LC-MS) para extraíbles de PEG del ejemplo 1;

La figura 4A muestra un gráfico de variabilidad de lixiviables de PEG del ejemplo 1; Las figuras 5 a 8 muestran los resultados de MPF y el nivel de humedad del ejemplo 2 en diferentes condiciones de almacenamiento;

La figura 9 es un gráfico de variabilidad de lixiviables de PEG del ejemplo 2; y

15 Las figuras 10 a 15 muestran los resultados de MPF y el nivel de humedad del ejemplo 3 en diferentes condiciones de almacenamiento.

#### **Ejemplos de la invención**

20 En la figura 2 se muestra un conjunto 50 de válvula dosificadora de IDMp para su uso en un IDMp, tal como del tipo estándar mostrado en la figura 1 al que se hace referencia en la siguiente descripción. El conjunto de válvula dosificadora es como se describe en la patente de Estados Unidos N° 6.170.717. El uso de términos relativos tales como "inferior", "superior" y similares son con respecto a la orientación de uso invertida del conjunto de válvula dosificadora mostrado en la figura 1.

25 El conjunto 50 de válvula dosificadora tiene un cuerpo 1 de válvula que está formado en su parte inferior con una cámara dosificadora anular 4, y en su parte superior con una cámara de muestreo anular 5 que también actúa como una carcasa para un muelle de retorno 6. Dentro del cuerpo 1 de válvula está dispuesto un vástago 7 de válvula, una parte inferior 8 del cual se extiende fuera de la válvula a través de una abertura en una junta 9 de vástago inferior anular y un casquillo 2. La parte 8 de vástago inferior está formada con un canal axial o longitudinal interno 10 que termina en una abertura en el extremo externo del vástago 7 de válvula y que se interseca con un pasaje radial 11 en su extremo interno.

30 El vástago 7 de válvula comprende además una parte superior 8a que pasa a través de la abertura en una junta 12 de vástago superior anular. El vástago 7 de válvula está montado de forma deslizante en la válvula dosificadora y las partes 8, 8a de vástago inferior y superior tienen un diámetro tal que se acoplan de forma deslizante y sellante respectivamente con la periferia circunferencial de las aberturas de las juntas 9, 12 de vástago inferior y superior. En otras palabras, se efectúa una junta dinámica entre el vástago 7 de válvula y las juntas 9, 12 de vástago.

35 La junta 12 de vástago superior es mantenida en posición contra un escalón 13 formado en el cuerpo 1 de válvula entre sus partes inferior y superior por un manguito 14 que define la cámara dosificadora 4 entre la junta 9 de vástago inferior y al junta 12 de vástago superior. La cámara dosificadora 4 no está revestida como se mencionó anteriormente, pero puede estarlo si se desea. El vástago 7 de válvula tiene un pasaje 15 que, cuando el vástago es solicitado por el muelle de retorno 6 a su posición de retorno, como se muestra, proporciona comunicación entre la cámara dosificadora 4 y la cámara de muestreo 5, que, a su vez, comunica con el interior del bote 60 en el que está montada, mediante uno o más orificios 26 formados en el lado del cuerpo 1 de válvula. El o los orificios 26 permiten que la formulación de fármaco para inhalación presurizada 70 en el bote 60 fluya libremente al interior de la cámara de muestreo 5.

45 El vástago 7 de válvula está dotado de un resalte 17 que hace tope contra la junta 9 de vástago inferior en la posición de retorno o de reposo del vástago 7 de válvula. En la posición de reposo, el pasaje radial 11 se abre por debajo de la junta 9 de vástago inferior, de modo que la cámara dosificadora 4 esté aislada del canal 10 y la formulación de fármaco en la cámara dosificadora 4 no pueda escapar al entorno exterior.

50 Un anillo de recolección de plástico 18 formado por separado está montado mediante ajuste por fricción en el cuerpo 1 de válvula por debajo del o los orificios 26. El anillo 18 tiene una pared 18a de anillo externa, una pluralidad de paredes radiales 18b que se extienden radialmente desde la pared 18a de anillo externa, y un segmento de cubeta en forma de U 19 entre cada par adyacente de paredes radiales 18b.

La pared 18a de anillo externa está formada con un número de ranuras separadas de forma equiangular 18c (solo se

muestra una) para dividir la pared 18a de anillo externa en una pluralidad de álabes 20 (véase la patente de Estados Unidos Nº 6.170.717, figura 3).

La parte inferior del anillo 18 está dotada además de un asiento 21 para una empaquetadura 3. La empaquetadura 3 forma la junta entre el conjunto 50 de válvula dosificadora y el bote 60 cuando el conjunto 50 de válvula dosificadora está engarzado al bote a través del casquillo 2, como es conocido en la técnica. El asiento 21 ayuda a ubicar la empaquetadura 3 en la posición correcta durante el ensamblaje y también permite que el diámetro interno de la empaquetadura 3 aumente, reduciendo de este modo la masa de la empaquetadura 3 y el área superficial de la empaquetadura expuesta a la formulación de fármaco dentro del bote 60.

Para dispensar una dosis de la formulación de fármaco desde el sistema 90 de recipiente cerrado, el usuario hunde el vástago 7 de válvula hacia dentro contra la fuerza del muelle de retorno 6. En funcionamiento del IDMp 100, esto se consigue mediante el vástago 7 de válvula que es mantenido estacionario en el bloque 85 del vástago del accionador 80 y el bote 60 que es empujado hacia el bloque 85 del vástago.

Como resultado, en primer lugar ambas aberturas al pasaje 15 se encuentran en el lado superior de la junta 12 de vástago superior distante de la cámara dosificadora 4 y a continuación el pasaje radial 11 se mueve al interior de la cámara dosificadora 4. Por lo tanto, el volumen medido de la formulación de fármaco en la cámara dosificadora 4 sale del conjunto de válvula 50 bajo presión a través del vástago 7 de válvula mediante el pasaje radial 11 y el canal de salida 10.

Al liberarse la fuerza F usada para hundir el vástago 7 de válvula, el muelle de retorno 6 actúa para devolver el vástago 7 de válvula a la posición de retorno ilustrada de modo que el pasaje 15 proporcione una vez más comunicación de flujo entre la cámara dosificadora 4 y la cámara de muestreo 5. En consecuencia, la formulación de fármaco fluye al interior de la cámara dosificadora 4 para rellenarla lista para el siguiente accionamiento del conjunto 50 de válvula dosificadora.

### Ejemplos

En los siguientes ejemplos, lotes de sistemas de recipiente cerrado de IDMp, incluyendo controles y placebos, se fabricaron y estaban compuestos por sublotes como se detalla en el presente documento. Los sistemas de recipiente cerrado consistían en:

- un bote de aluminio (Presspart GmbH & Co. KG, Marsberg, Alemania), aplicado como revestimiento por pulverización sobre la superficie interior con una mezcla de politetrafluoroetileno (PTFE) y polietersulfona (PES) (E.I. Du Pont de Nemours and Company, EE. UU.) y como se detalla adicionalmente en la patente de Estados Unidos Nº 6.131.566; y
- engarzado al bote, un conjunto de válvula dosificadora (Valois SAS, Le Neubourg, Francia) que tiene la estructura mostrada y descrita anteriormente con referencia a la figura 2, excepto como se describe de otro modo en el presente documento, y una cámara dosificadora con un volumen de 63 microlitros.

Excepto donde se afirma lo contrario, cada lote se llenó con una formulación de fármaco para inhalación que consistía solamente en una suspensión de sulfato de salbutamol (también conocido como sulfato de albuterol) y propulsor HFA 134a. Los IDMp con esta formulación de fármaco son comercializados por el grupo de compañías GlaxoSmithKline con, por ejemplo, el nombre comercial Ventolin™ (en lo sucesivo denominado IDM Ventolin™ HFA o similar). Cada lote que contenía sulfato de salbutamol se fabricó para proporcionar 200 accionamientos de 100 microgramos/accionamiento de sulfato de salbutamol desde la válvula (es decir "ex-válvula").

Excepto si se afirma lo contrario, por "control" se entiende un sistema de recipiente cerrado de IDMp lleno con la formulación de IDM Ventolin™ HFA como se mencionó anteriormente pero que no incluye ningún material con desecante incorporado del tipo definido, y por "placebo" se entiende un sistema de recipiente cerrado de IDMp lleno solamente con propulsor HFA134a.

Cada lote se almacenó a continuación sin proteger (es decir sin envoltura como se mencionó anteriormente) en diferentes condiciones ambientales en una orientación invertida (la válvula hacia abajo), como se establece para ensayos regulatorios de IDMp. En diversos intervalos de tiempo, una serie de muestras de cada sublote se retiraron de almacenamiento para determinar (i) la MPF mediante un impactador de cascada de Anderson (ICA) (cubierto en distribución aerodinámica del tamaño de partícula en escala Mono-log - USP 601), y (ii) el nivel de humedad dentro de los sistemas de recipiente cerrado mediante una prueba de Karl Fischer (Mono-log de determinación de agua - USP 921). A menos que se afirme lo contrario, los ensayos de ICA y de humedad se llevaron a cabo usando cinco muestras de cada sublote.

Los resultados de MPF notificados en el presente documento indican la cantidad del fármaco que constituye la MPF (microgramos). En otras palabras, la cantidad capturada en las fases relevantes del ICA. Los resultados de humedad notificados en el presente documento son como partes por millón (ppm).

Los ensayos de ICA en el presente documento se llevaron a cabo bien de acuerdo con una norma de EE. UU., o bien con una norma del resto del mundo (RdM), como se identifica en el presente documento. Como entenderá el

experto en la materia, los ensayos de ICA se llevó a cabo usando las siguientes condiciones:

- norma de EE. UU.: un caudal de 28,3 l/min de aire a través del ICA, una temperatura de 23 °C (+/-5 °C) y una humedad del 90 % de HR (+/- 5 % de HR).
- 5 • norma del RdM: un caudal de 28,3 l/min de aire a través del ICA, una temperatura de 20 °C (+/-5 °C) y una humedad del 50 % de HR (+/- 5 % de HR).

Los sistemas de recipiente cerrado también se cargaron en un accionador de plástico adecuado para los ensayos de ICA, del tipo mostrado en la figura 1 del presente documento (es decir las dosis emitidas se administraron al interior del ICA a través de la boquilla del accionador).

### Ejemplo 1

- 10 En este ejemplo, los sistemas de recipiente cerrado de IDMP en el lote respectivo usaron un conjunto de válvula dosificadora denominado la válvula "Mark A" o "Mk A". A diferencia de la válvula mostrada en la figura 2, la válvula Mk A tiene un cuerpo 1 de válvula con 3 ranuras cortas en lugar de orificios 26, como se entenderá mediante referencia a la figura 1 de la patente de Estados Unidos N° 6.170.717 como se mencionó anteriormente. Los componentes de la válvula Mk A están hechos de los siguientes materiales:

Componente (N° de ref. en la figura 2)	Material
Cuerpo de válvula (1)	Acetal
Muelle (6)	Acero inoxidable
Vástago de válvula inferior (8)	Acetal
Vástago de válvula superior (8a)	Mezcla de acetal y PTFE
Casquillo (2)	Aluminio
Manguito (14)	Acetal
Juntas de vástago (9, 12)	Caucho de EPDM*
Empaquetadura (3)	Caucho de EPDM*
Anillo (18)	Véase a continuación

\* Caucho de EPDM = caucho de monómero de etileno-propileno-dieno

- 15 En este ejemplo, había 3 sublotes llamados "Mk A Actl", "MK A Cntl" y "Mk A Des". En el sub lote Mk A Cntl, el anillo 18 estaba hecho de nylon con seis ranuras 18c. El sub lote Mk A Actl usaba un anillo de acetal 18. El sub lote Mk A Des usaba un anillo 18 hecho de un material con desecante incorporado del tipo definido y disponible de CSP Technologies (Auburn, Alabama, EE. UU.). El anillo 18 en el sub lote Mk A Des fue de un material con desecante incorporado hecho de una mezcla solidificada de acetal (Ticona Celcon) (35 % en masa) como resina de base, tamiz molecular Ceca 4A\* (60 % en masa) como desecante, y polietilenglicol (PEG) de un peso molecular promedio en el intervalo de 3600-4400 (5 % en masa) como agente de canalización. El agente de canalización fue PEG 4000, comercializado por The Dow Chemical Company como Carbowax 4000P. Este material con desecante incorporado se denomina la "mezcla X1763". Los anillos 18 hechos de acetal y la mezcla X1763 no eran ranurados, sino de una simple forma de anillo macizo.

- 25 \* La anotación "4A" indica que el tamiz molecular tiene un tamaño de poro de 4 Ångströms.

Los porcentajes en masa de los ingredientes de la mezcla X1763 (y los otros materiales con desecante incorporado en los ejemplos en el presente documento) son los porcentajes en masa de partida para fabricar la mezcla, pero también corresponden a los respectivos porcentajes en masa en la mezcla solidificada final.

- 30 Los sublotes se almacenaron invertidos, sin proteger (es decir sin envoltura como se mencionó anteriormente) a 40 °C/75 % de HR durante hasta 112 días.

Los resultados de MPF y humedad se dan en la figura 3. En este ejemplo, el ensayo de rendimiento de MPF se llevó a cabo en el ICA y se notificó como la suma de las fases 2-6, incluidas, del ICA (es decir ensayo de ICA en la norma del RdM).

- 35 Los resultados muestran que el sub lote Mk A Des exhibía menor humedad y, en consecuencia, una MPF elevada y estable durante los 112 días, en comparación con los dos sublotes de control Mk A Cntl y Mk A Actl. Por lo tanto, el uso del material con desecante incorporado dio una marcada mejora en la estabilidad de MPF en comparación con los botes de control.

### Estudio de extracción

- 40 La materia prima de acetal usada en la mezcla X1763 se molió usando un molino congelador criogénico y se tamizó para lograr un intervalo de tamaño consistente de menos de 425 µm. El PEG 4000 y los materiales de tamiz

5 molecular de la mezcla X1763 no requerían molienda, ya que estas materias primas se suministraban en forma de polvo. Después de la molienda, cada una de las materias primas se sometió a una técnica automatizada de extracción acelerada con disolventes (ASE). Las muestras se extrajeron con el disolvente diclorometano (DCM). Las muestras también se extrajeron en hexano y alcohol isopropílico (IPA). Los extractos se analizaron mediante múltiples técnicas de amplio espectro para garantizar una evaluación completa de los perfiles extraíbles. Se usaron cromatografía líquida de alto rendimiento-Espectroscopia de masas (HPLC-MS), incluyendo ionización química a presión atmosférica (APCI), ionización por electropulverización (ESI), y también cromatografía de gases-espectroscopia de masas (GC-MS). Antes del análisis, se purgaron los disolventes y el extracto se resuspendió en disolventes adecuados para el análisis mediante las técnicas analíticas mencionadas anteriormente.

10 El análisis cualitativo mediante LC-MS, APCI y ESI se realizó en modo de barrido usando ionización tanto positiva como negativa. El extraíble más abundante, sin embargo, fue el de los extractos de PEG 4000. Se descubrieron varios picos de PEG en el IPA (7 en total de intervalos de masa variables) y tres picos de PEG en el extracto de DCM, con series de oligómeros característicos de 44 subunidades presentes en los espectros cuando se analizaron por LC-MS (APCI de ionización positiva). Un ejemplo de espectro de MS se da en la figura 4.

### 15 Identificación de PEG 4000

Se prepararon sistemas de recipiente cerrado de placebo para poder proporcionar 200 accionamientos de propulsor HFA 134a. Los placebos se equiparon con válvulas Mk C (los detalles se dan en el ejemplo 2 más adelante) que tenían un simple anillo macizo (sin ranurar) 18 hecho de la mezcla X1763. Los placebos se colocaron en estabilidad (sin proteger/invertidos) durante 3 meses a 40 °C/75 % de HR. Después del almacenamiento, se descubrió un polvo blanco en los placebos una vez que se habían abierto y el propulsor HFA 134a se había evaporado. No se observó ningún residuo similar en sistemas de recipiente cerrado de control que correspondían a los placebos diferentes de que el anillo 18 fuera un anillo ranurado hecho de nylon. La identificación inicial de este polvo se emprendió por Infrarrojos (IR) y espectroscopias de masas con tiempo de vuelo (QTOF-MS). El espectro de IR del residuo desconocido coincidía con el de PEG 4000

25 Se observaron tiempos de retención y respuestas espectrales similares mediante análisis por QTOF-MS para la muestra de polvo blanco desconocida y el estándar de PEG 4000, confirmando que el material es PEG 4000, como se sospechaba desde el estudio de extracción.

Habiendo identificado el polvo como un lixiviable de PEG 4000 desde el anillo de recolección de plástico desecante 18, se desarrolló un procedimiento de lixiviables usando LC-MS de cuatropolo. La ionización del PEG como lixiviable se consiguió usando ESI, ya que ESI es adecuado para materiales de mayor peso molecular, ya que tiene un amplio intervalo de relación de masa:carga (m/z) (hasta 2500). Con el fin de asegurarse de que todo el material de PEG 4000 estaba siendo detectado por el ESI de cuatropolo, se confirmó mediante ESI QTOFMS que el material era de carga múltiple y estaba dentro del alcance del detector.

35 Como el material PEG 4000 estaba presente en una abundancia tan alta en comparación con otros lixiviables comparablemente insignificantes, se usó un procedimiento de análisis por inyección de flujo (FIA) que usa una fase móvil isocrática de 1THF:1H<sub>2</sub>O y monitorización selectiva de iones (SIM) con detección de ESI para identificar los iones más abundantes.

40 Se determinó que después de 3 meses a 40 °C/75 % de HR, 2,7 mg/sistema de recipiente cerrado de IDMp de PEG 4000 se habían lixiviado a la suspensión desde el anillo de recolección de plástico desecante 18 fabricado con la mezcla de X1763.

45 En relación con las cantidades de lixiviables en un IDMp, la recomendación del Instituto para la Investigación de la Calidad del Producto (PQRI) a la FDA (8 de septiembre de 2006) fue para un umbral de seguridad (SCT) de 0,15 µg por día y un umbral de calificación (QT) de 5 µg por día para un lixiviable individual. El SCT es el umbral diario por debajo del cual un lixiviable tendría una dosis tan baja como para presentar un problema insignificante sobre seguridad por efectos tóxicos cancerígenos y no cancerígenos. El QT es el umbral diario por debajo del cual un producto lixiviable determinado no se considera para la calificación de seguridad (evaluaciones toxicológicas) a menos que el lixiviable presente problemas de relación de estructura-actividad (SAR).

50 Dado que estos umbrales de seguridad se expresan en ingesta total diaria (exposición total por día), deben convertirse en cantidades relativas expresadas en términos tales como cantidad de un lixiviable individual en un medicamento particular (µg por sistema de recipiente cerrado de IDMp). Esta conversión se realiza usando información sobre el medicamento tal como el número total de accionamientos de un IDMp, el número total de accionamientos que debe realizar el IDMp por día, etc., que forman parte de las especificaciones declaradas para un IDMp, como es conocido en la técnica. El SCT convertido se denomina umbral de evaluación analítica (AET). El AET se define como el umbral en o por encima del cual un lixiviable y/o extraíble particular debe identificarse y notificarse para una posible evaluación toxicológica.

55 El AET para cualquier IDMp dado (µg/sistema de recipiente cerrado de IDMp) puede determinarse de la siguiente manera:

$$AET = (SCT/(\text{accionamientos de IDMp/día})) \times \text{accionamientos de IDMp totales}$$

Para un IDM Ventolin™ HFA, el número total de accionamientos de IDMp es de 200, y el número de accionamientos de IDMp por día es de 12. Por lo tanto, el AET es 2,5 µg/sistema de recipiente cerrado de IDMp.

5 El QT para cualquier IDMp dado (µg/sistema de recipiente cerrado de IDMp) puede determinarse de la siguiente manera:

$$QT = (QT \text{ diario}/\text{accionamientos/día}) \times \text{accionamientos de IDMp totales}$$

El QT para IDM Ventolin™ HFA es, por lo tanto, 83,3 µg/sistema de recipiente cerrado de IDMp

10 El nivel observado de 2,7 mg/sistema de recipiente cerrado de IDMp para lixiviable de PEG 4000 desde la mezcla de plástico desecante X1763 después de 3 meses a 40 °C/75 % de HR no está dentro del AET y el QT, y, por lo tanto, probablemente se requeriría una evaluación de seguridad toxicológica si se fuera a usar la mezcla X1763 en IDM Ventolin™ HFA.

#### Estudio de adición con PEG 4000

15 El fin de este estudio era entender si la mejora de la estabilidad de MPF en el sublot MKA Des se debía a que el material con desecante incorporado del anillo de recolección 18 reducía el nivel de humedad en la suspensión, o por que el lixiviable de PEG 4000 se comportaba de forma similar a un tensioactivo.

20 Se fabricó un lote de 100 µg/accionamiento (200 accionamientos) de IDM Ventolin™ HFA equipados con válvulas Mk C (véase el ejemplo 2). La formulación en tres sublotos se adicionó con diferentes niveles de PEG 4000 y no se adicionó en otros tres sublotos de control (0A, 0D, 0N), como se identifica en la tabla 1. La tabla 1 también identifica el material del anillo de recolección 18 en cada sublote. A continuación se almacenaron muestras de cada uno de estos sublotos a 30 °C/65 % de HR y 40 °C/75 % de HR y se ensayó para MPF mediante ICA y para lixiviables de PEG al inicio y después de 3 meses de almacenamiento

**Tabla 1**

Sublote	PEG adicionado (mg)	Material del anillo de recolección
1,0A	1,0	Acetal (no ranurado)
2,7A	2,7	Acetal (no ranurado)
5,0A	5,0	Acetal (no ranurado)
0A	0,0	Acetal (no ranurado)
0D	0,0	Desecante X1763 (no ranurado)
0N	0,0	Nylon (ranurado)

25 No se detectó ninguna diferencia de rendimiento entre los sublotos con los tres niveles diferentes de PEG 4000 adicionado, y estos sublotos también exhibían una reducción de MPF después de 3 meses de almacenamiento. A partir de esto se puede concluir que el lixiviable de PEG 4000 proveniente del anillo de mezcla X1763 no es responsable de la estabilización observada en MPF en el sublote MKA Des, pero el resultado de captación de humedad por la mezcla X1763 en el anillo de recolección 18. La figura 4A resume los resultados de lixiviables de PEG 4000 después del almacenamiento en dos condiciones de almacenamiento diferentes para los sublotos de control con válvulas Mk C que tenían un anillo simple y macizo (no ranurado) 18 hecho bien de acetal (0A) o bien de la mezcla X1763 (0D). En ambas condiciones, no hay PEG 4000 presente en el sublote 0A, como se esperaba, 30 mientras que para el sublote X1763 (0D), PEG 4000 está presente como un lixiviable al inicio (-50 µg/inhalador) y aumenta después de 3 meses de almacenamiento, particularmente a 40 °C/75 % de HR, donde se detecta por encima de 3,5 mg/sistema de recipiente cerrado de IDMp. Esto indica que la temperatura y/o la humedad influyen en gran medida en el nivel de PEG 4000 que se lixivia y entra en la suspensión.

#### 35 **Ejemplo 2**

En el ejemplo 2, los componentes del conjunto de válvula dosificadora del lote de sistema de recipiente cerrado de IDMp se fabricaron (con la excepción del sublote de control C más adelante) de los siguientes materiales:

Componente (nº de ref. en la figura 2)	Material
Cuerpo de válvula (1)	Acetal (dos orificios 26)
Muelle (6)	Acero inoxidable
Vástago de válvula, partes superior+inferior (8,8a)	Acetal
Casquillo (2)	Aluminio
Manguito (14)	Acetal

## ES 2 699 454 T3

Juntas de vástago (9, 12)	Caucho de nitrilo
Empaquetadura (3)	Caucho de nitrilo
Anillo (18)	Nylon (seis ranuras 18c)

Esto se denomina en lo sucesivo la válvula "Mark B" o "Mk B". La válvula Mk B tiene a cuerpo 1 de válvula con orificios 26 como se muestra en la figura 2, sin ranuras como en la válvula Mk A usada en el ejemplo 1.

La tabla 2 da detalles de los sublotes para el ejemplo 2. Antes del llenado, en el bote de cada sublote (diferentes de los sublotes de control B y C) se insertó una pastilla de los materiales dados en la tabla 2.

- 5 Con más detalle, la pastilla de cada sublote de la serie X fue de una composición de mezcla solidificada de un agente de canalización, resina de base y desecante en las proporciones mostradas. En otras palabras, como el anillo de recolección 18 en el sublote Mk A Des en el ejemplo 1, los sublotes de la serie X en el ejemplo 2 contenían una pastilla hecha de un material con desecante incorporado del tipo definido y disponible de CSP Technologies (Auburn, Alabama, EE. UU.).
- 10 Como controles, los sublotes NC, MC y PC se dotaron de pastillas hechas de nylon (NC) o polipropileno (MC y PC). El control MC usó un grado de polipropileno Metocene™, mientras que el control PC usó un grado farmacéutico de polipropileno Purell™. Como se recopilará, estos controles usaron pastillas de las diferentes resinas de base en los sublotes de la serie X.
- 15 Como controles adicionales, los sublotes B y C no contenían ninguna pastilla. El sublote B usaba la válvula Mark B, como los sublotes NC, MC y PC de la serie X. Sin embargo, el sublote C usaba una válvula que correspondía a la válvula Mark B, diferente de la empaquetadura 3, estaba hecha de caucho de monómero de etileno-propileno-dieno (EPDM). Esto se denomina en lo sucesivo la válvula "Mark C" o "Mk C".

**Tabla 2**

Número de sublote	COMPOSICIÓN DE PASTILLA					
	Agente de canalización (peso molecular promedio)	% (en masa)	Resina de base	% (en masa)	Desecante	% (en masa)
X1966	PEG 20000 <sup>^</sup> (16000-24000)	1	Nylon*	59	Tamiz molecular Ceca 4A	40
X1967	PEG 20000 <sup>^</sup> (16000-24000)	3	Nylon*	57	Tamiz molecular Ceca 4A	40
X1968	PEG 20000 <sup>^</sup> (16000-24000)	1	Polipropileno** (Metocene™)	59	Tamiz molecular Ceca 4A	40
X1969	PEG 20000 <sup>^</sup> (16000-24000)	3	Polipropileno** (Metocene™)	57	Tamiz molecular Ceca 4A	40
X1970	PEG 20000 <sup>^</sup> (16000-24000)	1	Polipropileno*** (Purell™)	59	Tamiz molecular Ceca 4A	40
X1971	PEG 20000 <sup>^</sup> (16000-24000)	3	Polipropileno*** (Purell™)	57	Tamiz molecular Ceca 4A	40
X1972	EVA	1	Polipropileno*** (Purell™)	59	Tamiz molecular Ceca 4A	40
X1973	EVA	3	Polipropileno*** (Purell™)	57	Tamiz molecular Ceca 4A	40
NC			Nylon*	100		
MC			Polipropileno** (Metocene™)	100		
PC			Polipropileno*** (Purell™)	100		
Control B (Sin pastilla)						
Control C (Sin pastilla)						

Clave: <sup>^</sup> polietilenglicol (polyglykol 20000S, Clariant)

EVA = Acetato de etilenvinilo (Elvax™ 880, E. I. Du Pont de Nemours and Company) \* Zytel™ 101, E. I. Du Pont de Nemours and Company, EE. UU.

\*\* PP = Metocene™ HM560P, LyondellBasell.

\*\*\*PP = Purell™ HP570R, LyondellBasell.

Una serie de sistemas de recipiente cerrado en cada sublotte se almacenaron invertidos a 30 °C/65 % de HR y 40 °C/75 % de HR durante hasta 12 meses. En diferentes puntos temporales en el periodo de almacenamiento, cinco sistemas de recipiente cerrado de cada sublotte en las diferentes condiciones de almacenamiento se retiraron y se ensayaron para MPF y nivel de humedad. La MPF se ensayó de acuerdo con la norma de EE. UU., lo que significa que MPF es la suma de las fases 3-5, incluidas, del ICA.

Los resultados a 30 °C/65 % de HR se muestran en la figuras 5 y 6 y a 40 °C/75 % de HR en la figuras 7 y 8.

A partir de las figuras 5 y 6, puede verse que para los sublotes de la serie X, X1968-1971, y especialmente el sublotte X1971, la MPF disminuía durante el periodo de 12 meses mucho menos que los controles a pesar de la captación de humedad continuada por la suspensión.

Dado que los sublotes X1972 y X1973 correspondían a los sublotes X1970 y X1971 diferentes del agente de canalización, los resultados sugieren que PEG es un mejor agente de canalización que EVA. Del mismo modo, los resultados sugieren que el polipropileno es mejor como resina de base que el nylon, dado que esta fue la única diferencia entre los sublotes X1966/X1967 y los sublotes X1970/X1971.

A partir de las figuras 7 y 8, puede verse que en las condiciones de almacenamiento más severas de 40 °C/75 % de HR la MPF decrece después de 6 meses para todos los sublotes ensayados, excepto el sublotte de control C que exhibía un rebote después de 3 meses. El nivel de humedad en la suspensión aumentó en todos los sublotes durante el periodo de almacenamiento de 6 meses a 40 °C/75 % de HR.

Los resultados del ejemplo 2 muestran que las mezclas X1968 a X1971, todas las cuales son variaciones de mezcla de polipropileno, PEG con un peso molecular promedio en el intervalo de 16000-24000 (PEG 20000) y el tamiz molecular Ceca 4A, ofrecen una mejora para la estabilidad de MPF a 30 °C/65 % de HR, a pesar de un aumento del nivel de humedad de la suspensión. El sublotte X1971 parece haber rendido mejor. Así mismo, los diferentes grados de polímero de base de polipropileno producen resultados de rendimiento del producto comparables. La estabilidad de MPF en las mezclas X1968 a X1971 es improbable que se deba a un lixiviable de polipropileno, dado que la MPF disminuye en los sublotes de control MC y PC que contienen las pastillas de control de polipropileno.

### **Medición de PEG 20000 como un lixiviable**

Todos los sublotes de la serie X del ejemplo 2, diferentes de X1972 y X1973, usaban PEG 20000 como agente de canalización, en lugar de PEG 4000 usado en la mezcla X1763 del ejemplo 1. Se formuló la hipótesis de que PEG 20000 puede lixiviar desde la pastilla de plástico desecante al interior de la formulación a una velocidad menor debido al mayor peso molecular. Con el fin de evaluar PEG 20000 como un posible lixiviable, se desarrolló un procedimiento de LC-MS.

El procedimiento de medición de PEG 4000 se usó como punto de partida para el desarrollo de un procedimiento de LC(ESI)-MS para detectar PEG 20000. Existían dificultades similares en el uso de LC-MS con PEG 20000 como en PEG 4000. La ionización se consiguió con ESI, pero la carga múltiple fue mucho mayor que lo observado anteriormente para PEG 4000 y, por lo tanto, no fue posible seleccionar iones para el análisis SIM. En su lugar, el procedimiento se optimizó para detectar PEG 20000 en el intervalo de barrido m/z positivo de 700 a 1200. Se desarrolló y se validó un ensayo de límite experimental para PEG 20000. El límite se estableció en 62,5 µg/inhalador, que es 20,8 µg/inhalador menor que el QT para IDM Ventolin™ HFA (véase el ejemplo 1).

Un lote de sistemas de recipiente cerrado de placebo (200 accionamiento) se componía de sublotes que contenían las seis mezclas diferentes de pastilla de este ejemplo que contenían PEG 20000 como agente de canalización, y un sublotte de control B que no contenía pastilla. Estos se almacenaron durante 3 meses a 40 °C/75 % de HR. Después del almacenamiento, las muestras se analizaron para la presencia de PEG 20000 como un lixiviable (véase la figura 9; el eje Y es el área del pico (área bajo la línea en cromatografía) que determina la cantidad del lixiviable). Los datos muestran que los sublotes X1966, X1967, X1970 y X1971 tenían niveles de PEG 20000 de menos de 62,5 µg/inhalador, mientras que los sublotes X1968 y X1969 tenían más de 62,5 µg/inhalador. Aumentando el peso molecular promedio del PEG cambiando de PEG 4000 a PEG 20000 se redujo el nivel de lixiviable de PEG de -2,7 mg/inhalador a -50 µg/inhalador. Por lo tanto, los niveles de PEG 20000 como lixiviable son significativamente menores que el nivel de lixiviable de PEG 4000, lo que significa que sería menos probable que una evaluación de toxicología se requiriera para PEG 20000 (es decir PEG con un peso molecular promedio en el intervalo de 16000-24000). También se podría formular la hipótesis de que este sería el caso para PEG como pesos moleculares promedio aún mayores.

### **Ejemplo 3**

El ejemplo 3 se llevó a cabo con los sublotes mencionados en la tabla 3. Los sublotes AC y PC de la serie X comprendían, cada uno, 50 sistemas de recipiente cerrado que utilizan válvulas que corresponden a la válvula Mk Bs usada en el ejemplo 2, diferente del anillo de recolección 18 que está hecho de diferentes materiales plásticos con desecante incorporado y de control como se identifica en la tabla 3. El sublotte X1763 usaba un anillo hecho de la mezcla X1763 del ejemplo 1. El sublotte X1971 correspondía al mismo sublotte del ejemplo 2. Los sublotes X2010 y X2011 usaban un material con desecante incorporado del tipo definido (CSP Technologies, Auburn, Alabama, EE.

UU.) que tenía los mismos materiales que X1971, pero en diferentes relaciones de masa. Los sublotes X2012 y X2013 usaban un material con desecante incorporado del tipo definido (CSP Technologies, Auburn, Alabama, EE.UU.) que tenían los mismos materiales de polipropileno y tamiz molecular que los otros sublotes de la serie X, pero el agente de canalización fue PEG de un peso molecular promedio mucho mayor. Los anillos 18 para los sublotes de la serie X y los sublotes de control AC y PC no eran ranurados, sino simples formas de anillo macizo. Dos sublotes de control adicionales también se ensayaron, uno con la válvula Mk B (sublote de control B) y otro con la válvula Mk C (sublote de control C). Los sublotes de control B y C tenían, ambos, un anillo de recolección ranurado 18 (seis ranuras 18c) hecho de nylon.

**Tabla 3**

MATERIAL PARA EL ANILLO DE VÁLVULA						
Número de sublote	Agente de canalización (peso molecular promedio)	% (en masa)	Resina de base	% (en masa)	Desecante	% (en masa)
X1763	PEG 4000* (3600-4400)	5	Acetal	35	Tamiz molecular Ceca 4A	60
X1971	PEG 20000** (16000-24000)	3	Polipropileno <sup>^</sup> (Purell™)	57	Tamiz molecular Ceca 4A	40
X2010	PEG 20000** (16000-24000)	3	Polipropileno <sup>^</sup> (Purell™)	47	Tamiz molecular Ceca 4A	50
X2011	PEG 20000** (16000-24000)	10	Polipropileno <sup>^</sup> (Purell™)	40	Tamiz molecular Ceca 4A	50
X2012	PEG 300000*** (270000-330000)	3	Polipropileno <sup>^</sup> (Purell™)	47	Tamiz molecular Ceca 4A	50
X2013	PEG 300000*** (270000-330000)	10	Polipropileno <sup>^</sup> (Purell™)	40	Tamiz molecular Ceca 4A	50
AC (acetal control)	-	-	Acetal <sup>^^</sup>	100	-	-
PC (polipropileno control)	-	-	Polipropileno <sup>^</sup> (Purell™)	100	-	-
Control B	-	-	-	-	-	-
Control C	-	-	-	-	-	-

\* Carbowax 4000P, The Dow Chemical Company  
 \*\*\* PolyOx 750, The Dow Chemical Company  
 ^^ Ticona Celcon  
 \*\* polyglykol 20000S, Clariant  
 ^ Purell™ HP570R, LyondellBasell.

10 Se almacenaron muestras de cada sublote invertidas y sin proteger bien a 30 °C/65 % de HR o bien a 40 °C/75 % de HR durante hasta 9 meses. En diferentes puntos temporales en el periodo de almacenamiento, una serie de sistemas de recipiente cerrado de cada sublote se retiraron y se ensayaron para MPF y nivel de humedad. En los puntos temporales a 0 y 3 meses, se ensayaron cinco muestras de cada sublote, y se ensayaron tres muestras en los otros puntos temporales. Los resultados se muestran en la figuras 10-15.

15 Como se muestra respectivamente en la figuras 10 y 11, los resultados de MPF de acuerdo con las normas de EE.UU. y del RdM para los sublotes de la serie X durante 9 meses a 30C/65 % de HR son consistentes en comparación con los controles.

20 Como se muestra en la figura 12, el nivel de humedad en los sublotes de la serie X es también marcadamente menor que los controles durante el periodo de 9 meses a 30C/65 % de HR. Se cree que el control mejorado del nivel de humedad en los sublotes de la serie X en comparación con los controles da origen a la estabilidad mejorada de la MPF de los sublotes de la serie X. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, una explicación es que un nivel aumentado de humedad causa aglomeración de partículas de fármaco a un tamaño con un diámetro aerodinámico demasiado grande para ser incluido en la MPF.

25 Las figuras 13 y 14 muestran, respectivamente, los datos de MPF de EE.UU., y del RdM recopilados en los puntos temporales hasta 9 meses para los sublotes almacenados a 40 °C/75 % de HR.

30 Como se observarán, la MPF es consistente para todos los sublotes de la serie X hasta 6 meses, excepto para X1971. A los 9 meses hay una marcada caída en la MPF para todos los sublotes de la serie X, excepto X1763. A partir de la figura 15, esto parece corresponder a un marcado aumento de los niveles de humedad en los sublotes de la serie X después de 6 meses de almacenamiento. Sin embargo, como se ha descrito anteriormente más arriba, dado que los sublotes de la serie X producen MPF estable durante 6 meses a 40 °C/75 % de HR, esto representa

una vida útil de 18 meses para estos sublotes en las condiciones normales de almacenamiento para la FDA.

Una interpretación de estos datos en condiciones aceleradas es que el desecante en el anillo de válvula 18 de los sublotes de la serie X diferentes de X1763 alcanzaba el punto de saturación a los 9 meses, con la saturación produciéndose antes de 6 meses para el sublotte X1971 y entre 6 y 9 meses para los sublotes X2010-2013. Una vez saturado, el desecante era incapaz de seguir adsorbiendo humedad en el sistema de recipiente cerrado. Esto puede ser atribuible a la cantidad reducida de tamiz molecular en estos sublotes de la serie X en comparación con X1763. Puede ser ventajoso, por lo tanto, tener el desecante en una cantidad mayor que el 40 %, opcionalmente hasta aproximadamente el 60 % en masa (en masa de la composición de plástico global, es decir como en los sublotes X2010-2013 y X1763.

- 5
- 10 Los sublotes X2012 y X2013 del ejemplo 3 demuestran que el efecto estabilizante del material con desecante incorporado sobre la MPF también se consigue con PEG como agente de canalización a un peso molecular promedio mucho mayor.

Los ejemplos muestran que puede conseguirse una MPF más consistente a través del uso de un material con desecante incorporado del tipo definido en el sistema de recipiente cerrado para contactar con la formulación de fármaco para inhalación, ya esté comprendido en un componente suelto o un componente de válvula. Los ejemplos muestran, además, que se obtienen buenos resultados con PEG como el agente de canalización para un amplio intervalo de pesos moleculares promedio hasta PEG 300000. Sin embargo, los ejemplos 1 y 2 demuestran que PEG 4000 lixivia más que los PEG de mayor peso molecular promedio y, por tanto, puede ser preferible usar PEG mayor que PEG 4000, especialmente dado que este demostró no afectar de forma adversa al efecto estabilizante del material con desecante incorporado en MPF.

- 15
- 20

Con respecto al ejemplo 2, se cree que se conseguirían resultados mejorados con una pastilla o componente suelo de este tipo similar en el bote si la composición del material con desecante incorporado era más densa que la densidad de la formulación de fármaco para inhalación para maximizar la superficie externa en contacto con la formulación, por ejemplo para estar sumergido en la formulación de modo que todas las superficies externas estén en contacto con la formulación.

- 25

La presente invención no está limitada a los ejemplos anteriores, sino que abarca todas las variantes dentro del alcance completo de las reivindicaciones adjuntas.

Debe considerarse que el uso de términos relativos tales como "aproximadamente" y similares en relación con un parámetro estructural o numérico incluye el parámetro estructural o numérico exacto y también desviaciones menores del mismo.

- 30

## REIVINDICACIONES

1. Uso de un material con desecante incorporado del tipo definido en un sistema de recipiente cerrado de IDMp para estabilizar la masa de partículas finas (MPF) de una formulación de fármaco para inhalación emitida por el sistema, en el que el material con desecante incorporado es una mezcla de (i) un polímero de base, (ii) desecante y (iii) un agente de canalización que facilita la transmisión de agua al interior del material, en el que el agente de canalización es polietilenglicol (PEG) de un peso molecular promedio de al menos 8000.
2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el material con desecante incorporado es capaz de estabilizar la MPF sin el uso de una envoltura impermeable a la humedad.
3. Uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior que da como resultado que el sistema tenga una MPF estable después del almacenamiento durante un periodo de al menos 6 meses a una temperatura de 40 °C y el 75 % de humedad relativa (HR).
4. Uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el material con desecante incorporado está comprendido en una válvula dosificadora del sistema de recipiente cerrado; y/o en el que el material con desecante incorporado está comprendido en un componente del sistema de recipiente cerrado que está en contacto con la formulación de fármaco para inhalación, estando dicho componente opcionalmente suelto dentro del bote.
5. Uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el polímero del agente de canalización tiene un peso molecular promedio de al menos 16000, y opcionalmente no superior a 350000.
6. Uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el agente de canalización está presente en una cantidad de hasta el 15 % en masa del material con desecante incorporado, opcionalmente en el intervalo del 1-10 % en masa y opcionalmente además en el intervalo del 3-10 % en masa.
7. Uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que:
- el polímero de base es un polímero termoplástico, por ejemplo polipropileno; y/o  
 el polímero de base está presente en el intervalo del 30-70 % en masa del material con desecante incorporado, opcionalmente en el intervalo del 35-60 % en masa, incluso opcionalmente además en el intervalo del 40-60 % en masa y más opcionalmente en el intervalo del 40-50 % en masa.
8. Uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que:
- el desecante es un tamiz molecular, por ejemplo que tiene un tamaño de poro de 4 Angstroms; y/o  
 el desecante está presente en el intervalo del 30-70 % en masa del material con desecante incorporado, opcionalmente en el intervalo del 40-60 % en masa, más opcionalmente en el intervalo del 45-60 % en masa, opcionalmente además en el intervalo del 45-55 % en masa, incluso opcionalmente además en el intervalo del 45-50 % en masa; y/o  
 el material con desecante incorporado comprende el polímero de base en el intervalo del 35-60 % en masa, opcionalmente en el intervalo del 40-60 %, el desecante en el intervalo del 40-60 % en masa, opcionalmente en el intervalo del 45-60 % en masa, y el polímero del agente de canalización en el intervalo del 1-15 % en masa, opcionalmente el 3-10 % en masa.
9. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el material con desecante incorporado es una mezcla de polipropileno, PEG como el agente de canalización y un tamiz molecular, opcionalmente con un tamaño de poro de 4 Angstroms.
10. Uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la formulación comprende salbutamol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, y opcionalmente la formulación comprende sulfato de salbutamol y un propulsor sin CFC.
11. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la formulación de fármaco comprende sulfato de salbutamol y un propulsor sin CFC y opcionalmente en el que el PEG es de un peso molecular promedio de al menos 16000.
12. Una válvula dosificadora de IDMp que comprende al menos un componente que comprende un material con desecante incorporado del tipo definido que es una mezcla de (i) un polímero de base, (ii) desecante y (iii) un agente de canalización que facilita la transmisión de agua al interior del material, en el que el agente de canalización es polietilenglicol (PEG) de un peso molecular promedio de al menos 8000.
13. Un sistema de recipiente cerrado de IDMp que contiene un material con desecante incorporado del tipo definido que es una mezcla de (i) un polímero de base, (ii) desecante y (iii) un agente de canalización que facilita la transmisión de agua al interior del material, en el que el agente de canalización es polietilenglicol (PEG) de un peso molecular promedio de al menos 8000.
14. Un procedimiento de estabilización de la masa de partículas finas (MPF) de una formulación de fármaco para inhalación emitida por un sistema de recipiente cerrado de IDMp proporcionando un material con desecante

- 5 incorporado del tipo definido dentro del sistema de recipiente cerrado de IDMp para estar en contacto con la formulación en su interior, y opcionalmente en el que la MPF es estable después del almacenamiento del sistema durante un periodo de al menos 6 meses a una temperatura de 40 °C y el 75 % de humedad relativa (HR) según lo determinado con un impactador de cascada de Anderson, y en el que el material con desecante incorporado es una mezcla de (i) un polímero de base, (ii) desecante y (iii) un agente de canalización que facilita la transmisión de agua al interior del material, en el que el agente de canalización es polietilenglicol (PEG) de un peso molecular promedio de al menos 8000.

FIG. 1

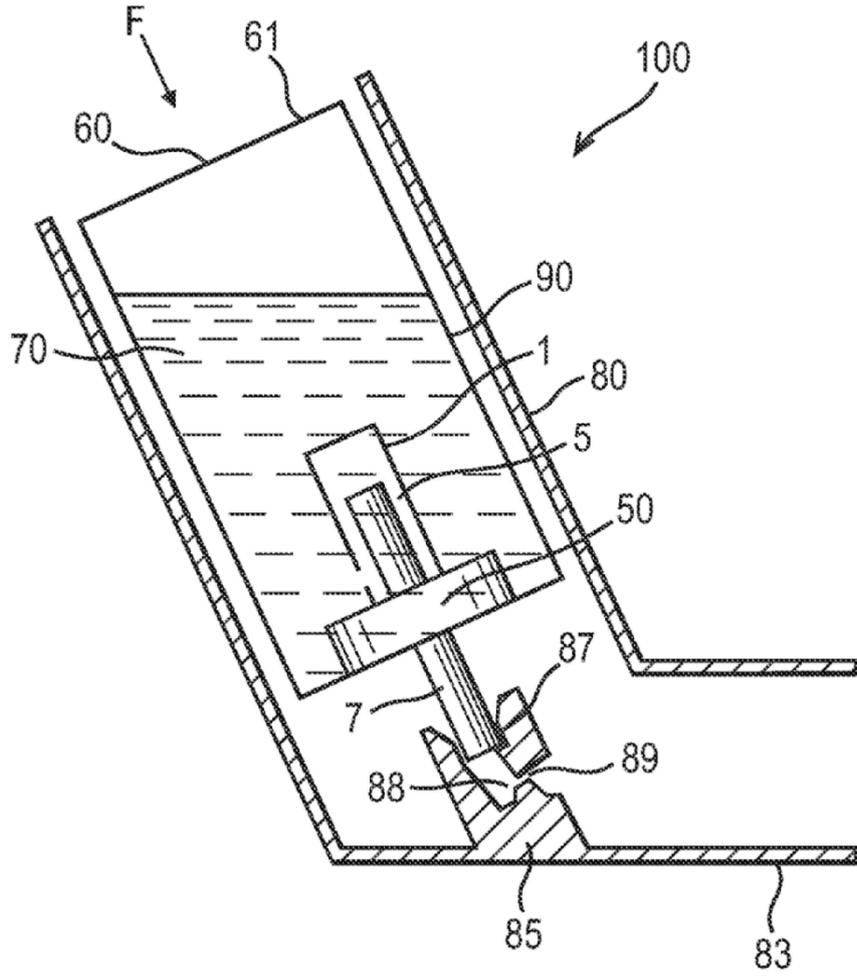


FIG. 2

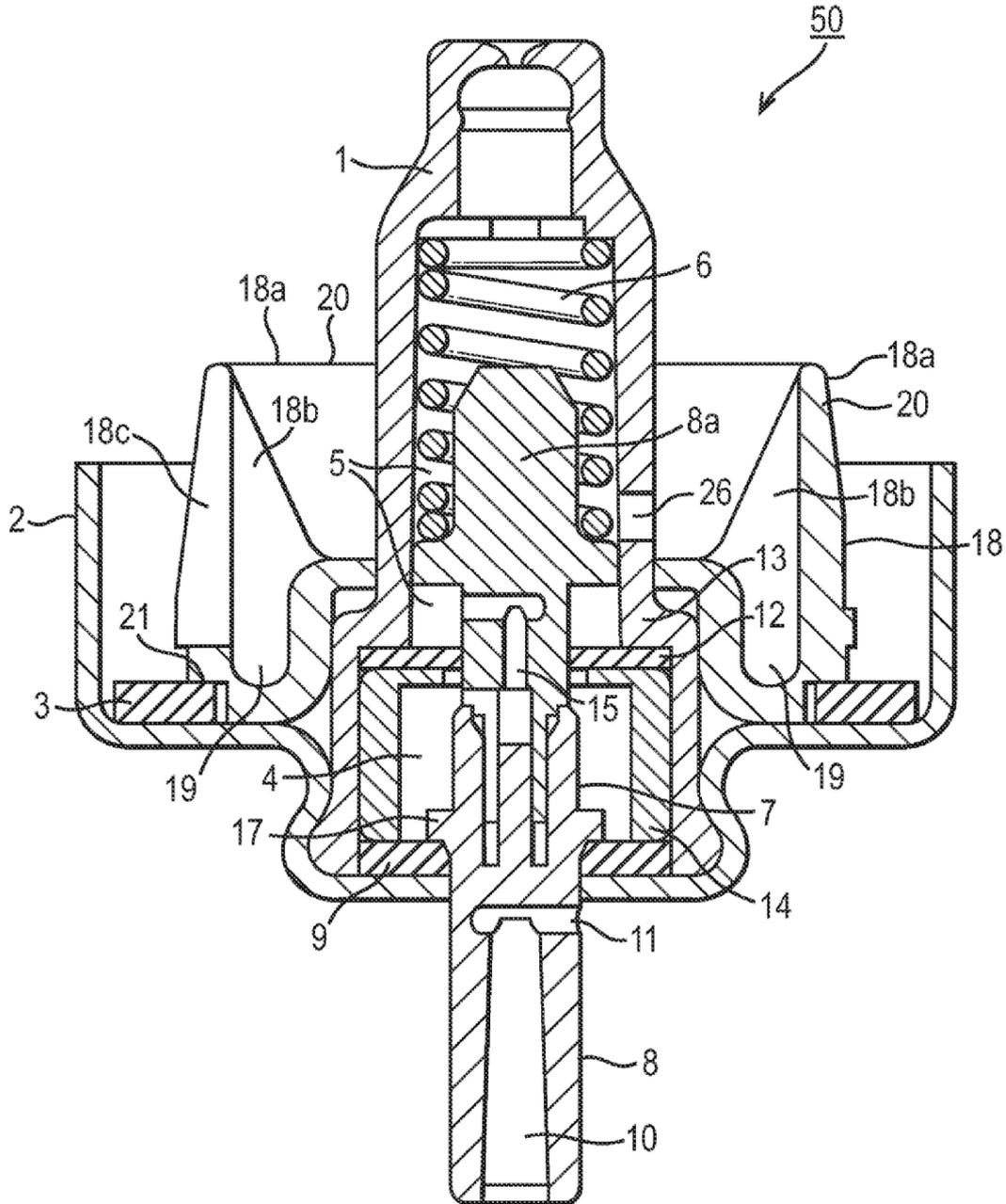
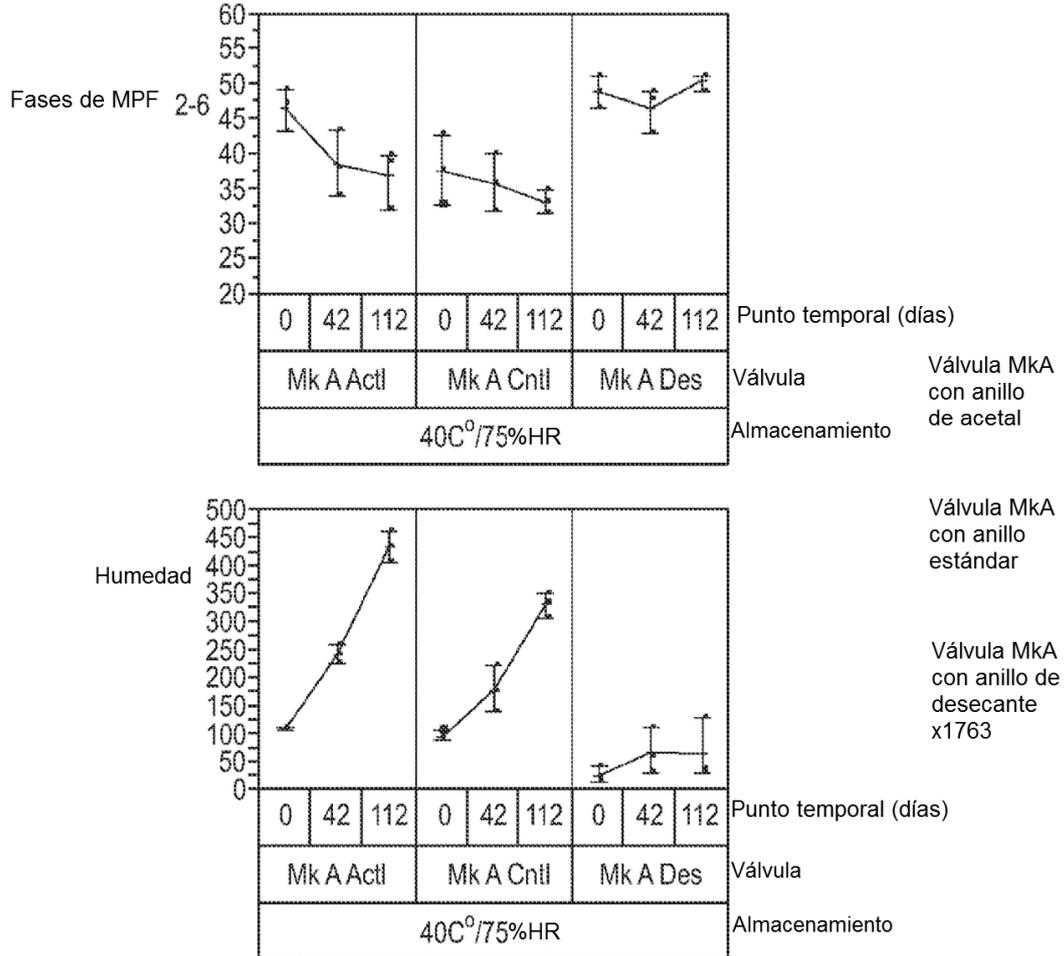
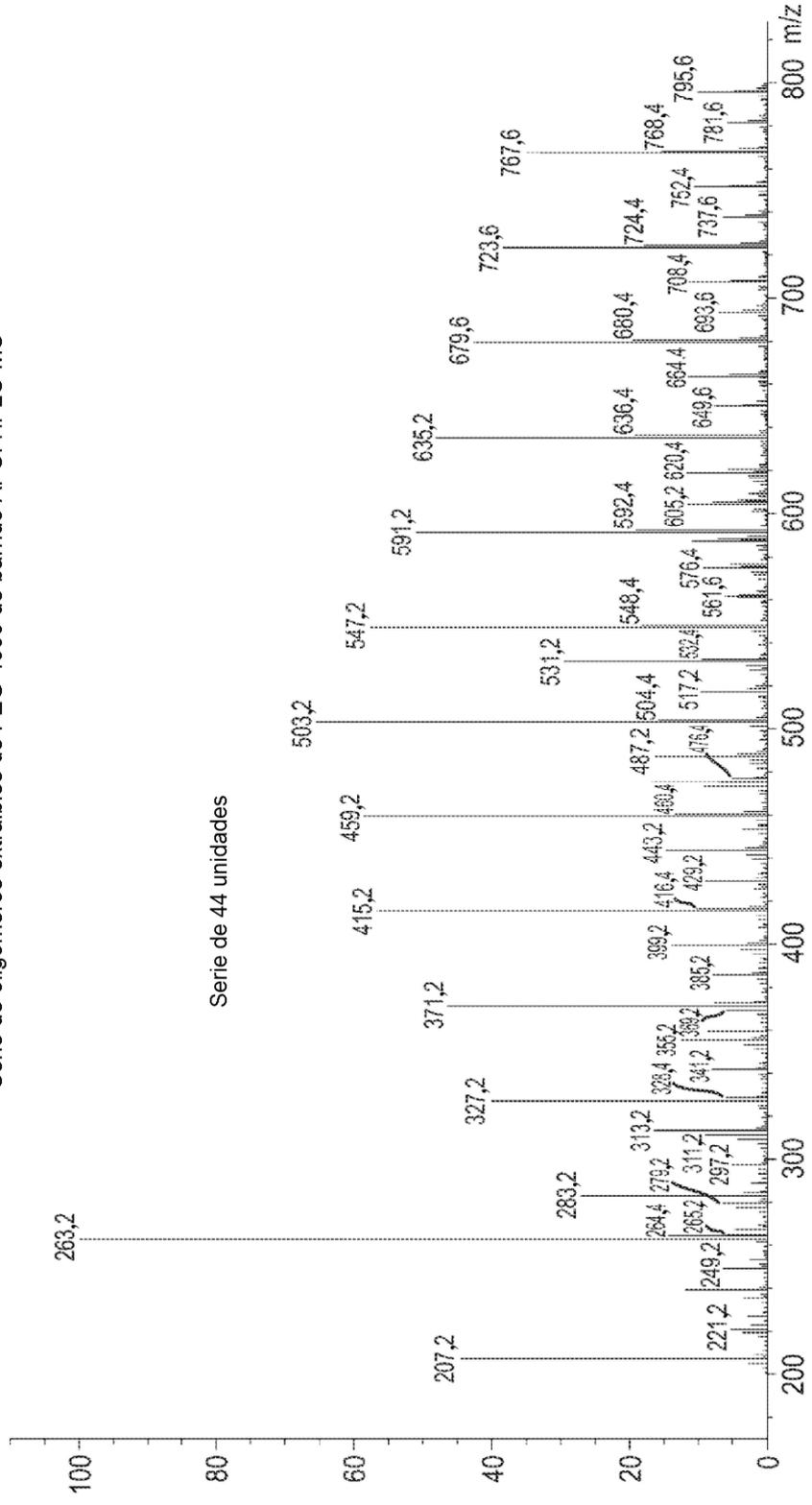


FIG. 3

Resultados de MPF y humedad del estudio de variante de válvula

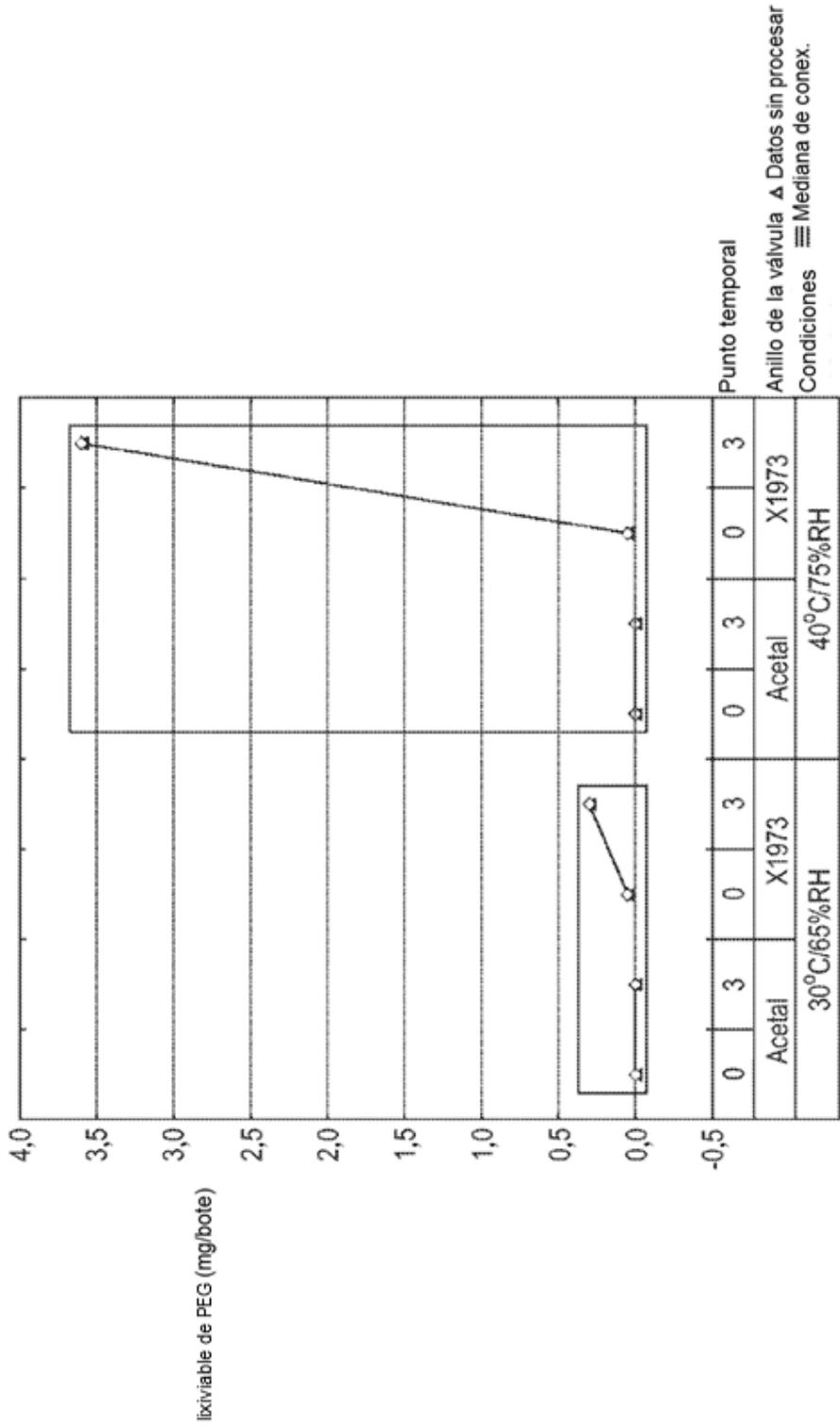


**FIG. 4**  
Serie de oligómeros extraíbles de PEG 4000 de barrido APCI HPLC-MS

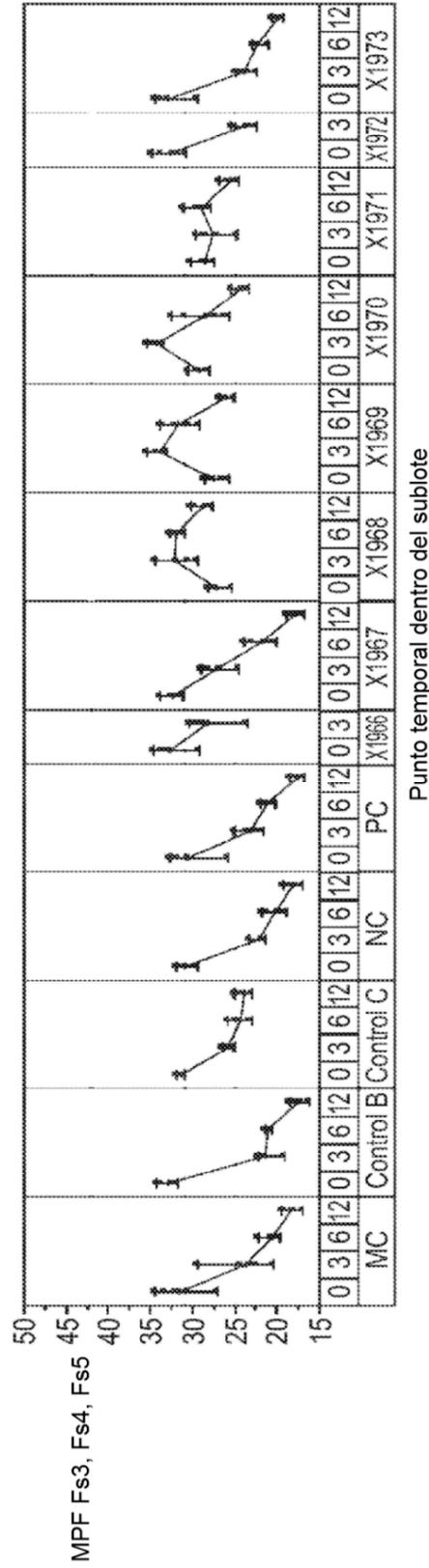


**FIG. 4A**

Gráfico de variabilidad de lixiviable de PEG (mg/bote)

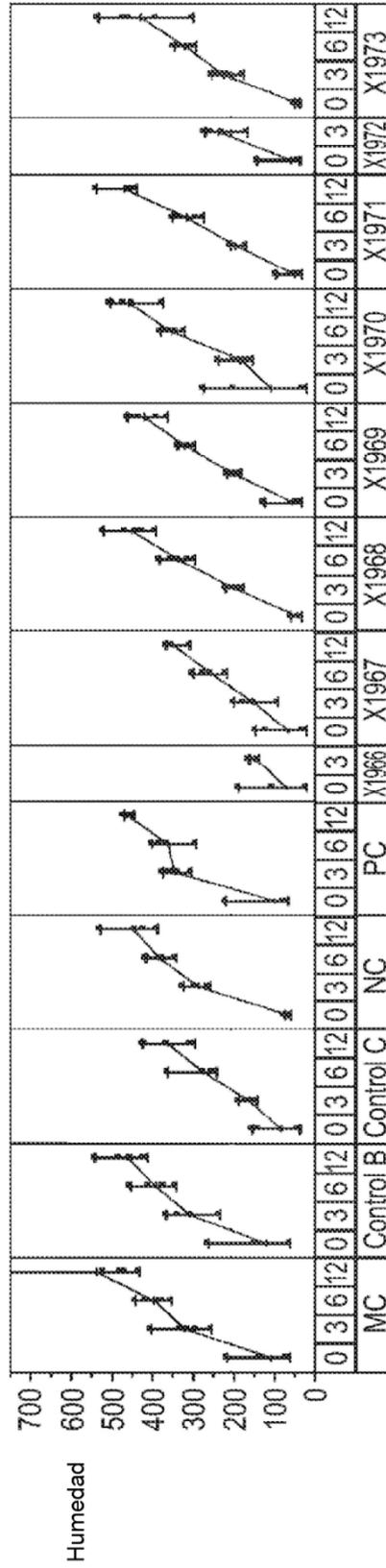


**FIG. 5**  
 (Resultados de ICA para MPF después de almacenamiento a 30°C/65% HR)



**FIG. 6**

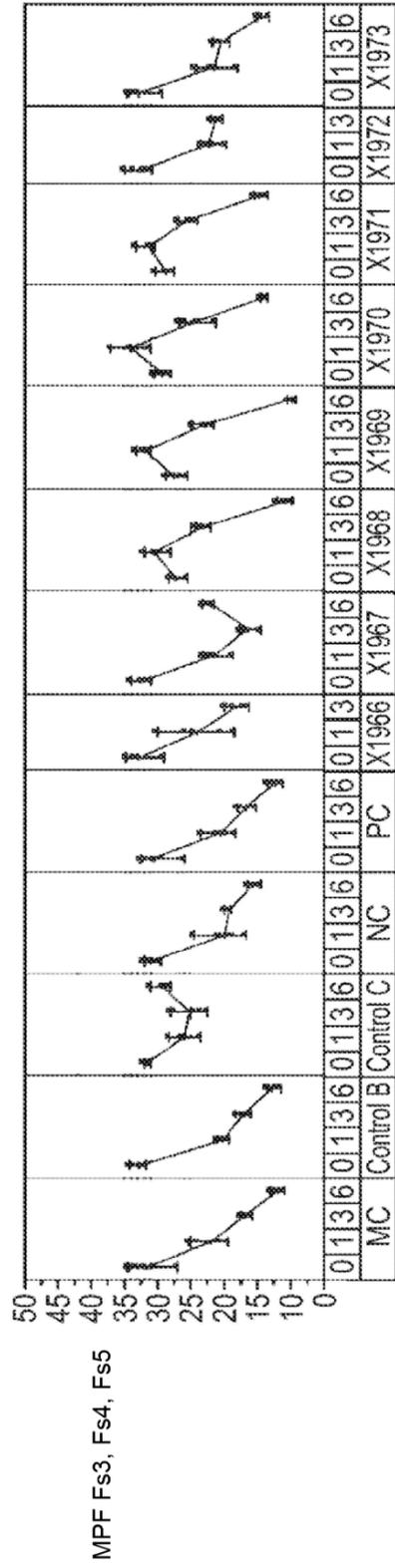
(Resultados del nivel de humedad después de almacenamiento a 30°C/65% HR)



Punto temporal dentro del sublote

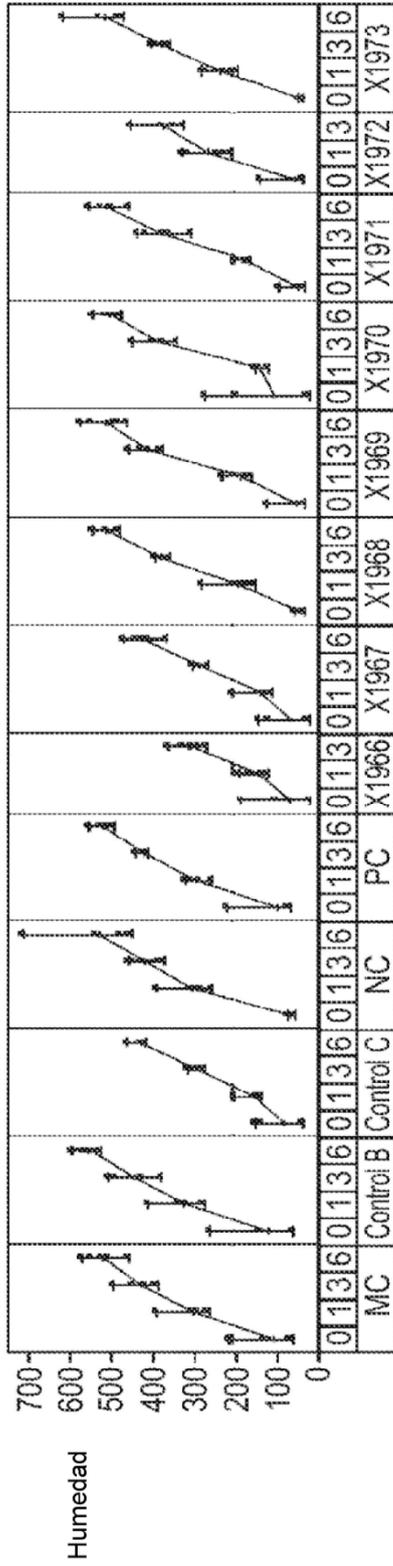
FIG. 7

(Resultados de ICA para MPF después del almacenamiento a 40°C/75% HR)



Punto temporal dentro del sublote

**FIG. 8**  
 (Resultados del nivel de humedad después de almacenamiento a 40°C/75% HR)



Punto temporal dentro del sublote

FIG. 9

Gráfico de variabilidad – Ensayo del límite de lixiviable de PEG 20.000

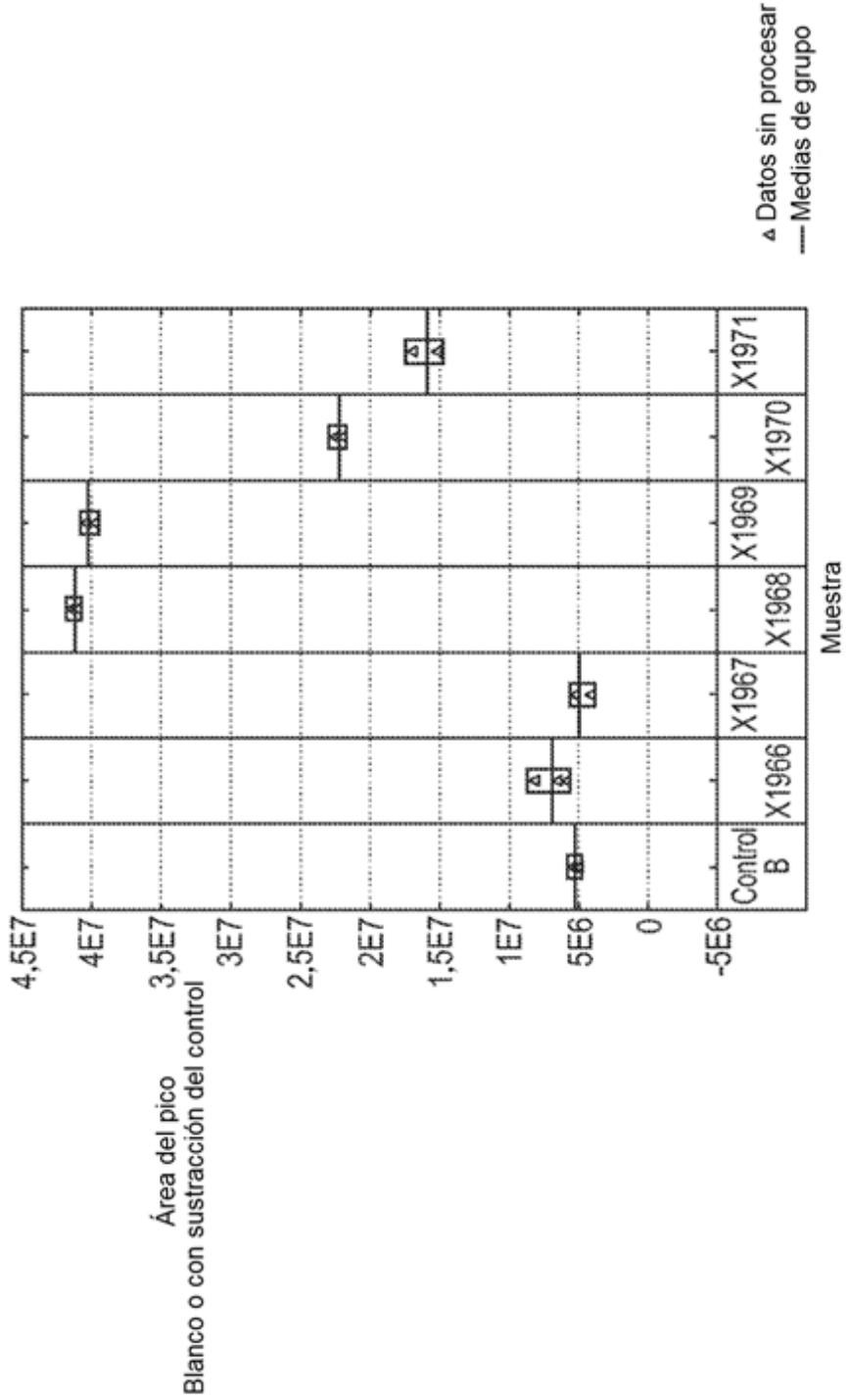
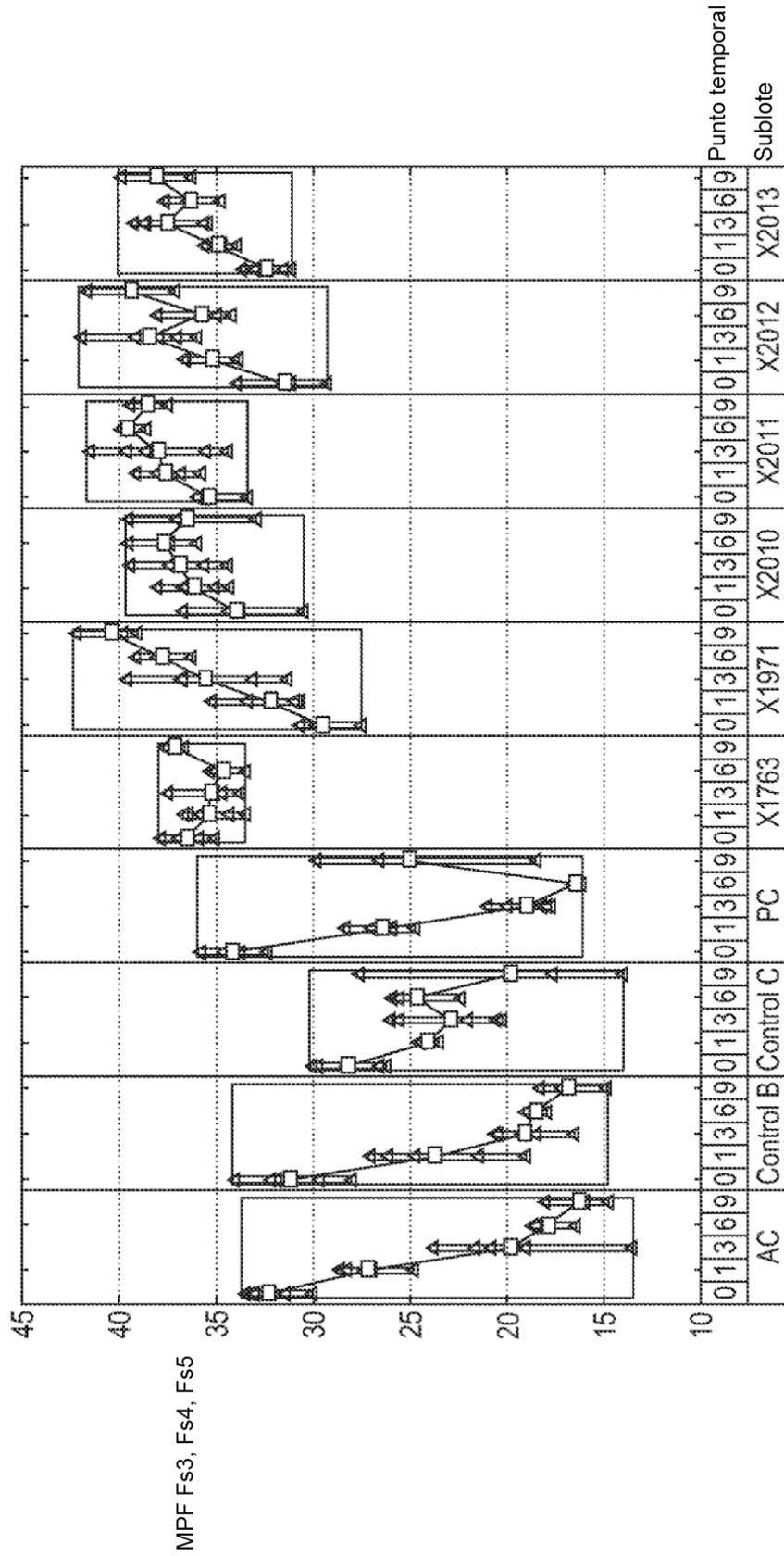


FIG. 10

(Gráfico de variabilidad de MPF después del almacenamiento a 30°C/65% HR)



**FIG. 11**

(Gráfico de variabilidad de MPF RDM después del almacenamiento a 30°C/65% HR)

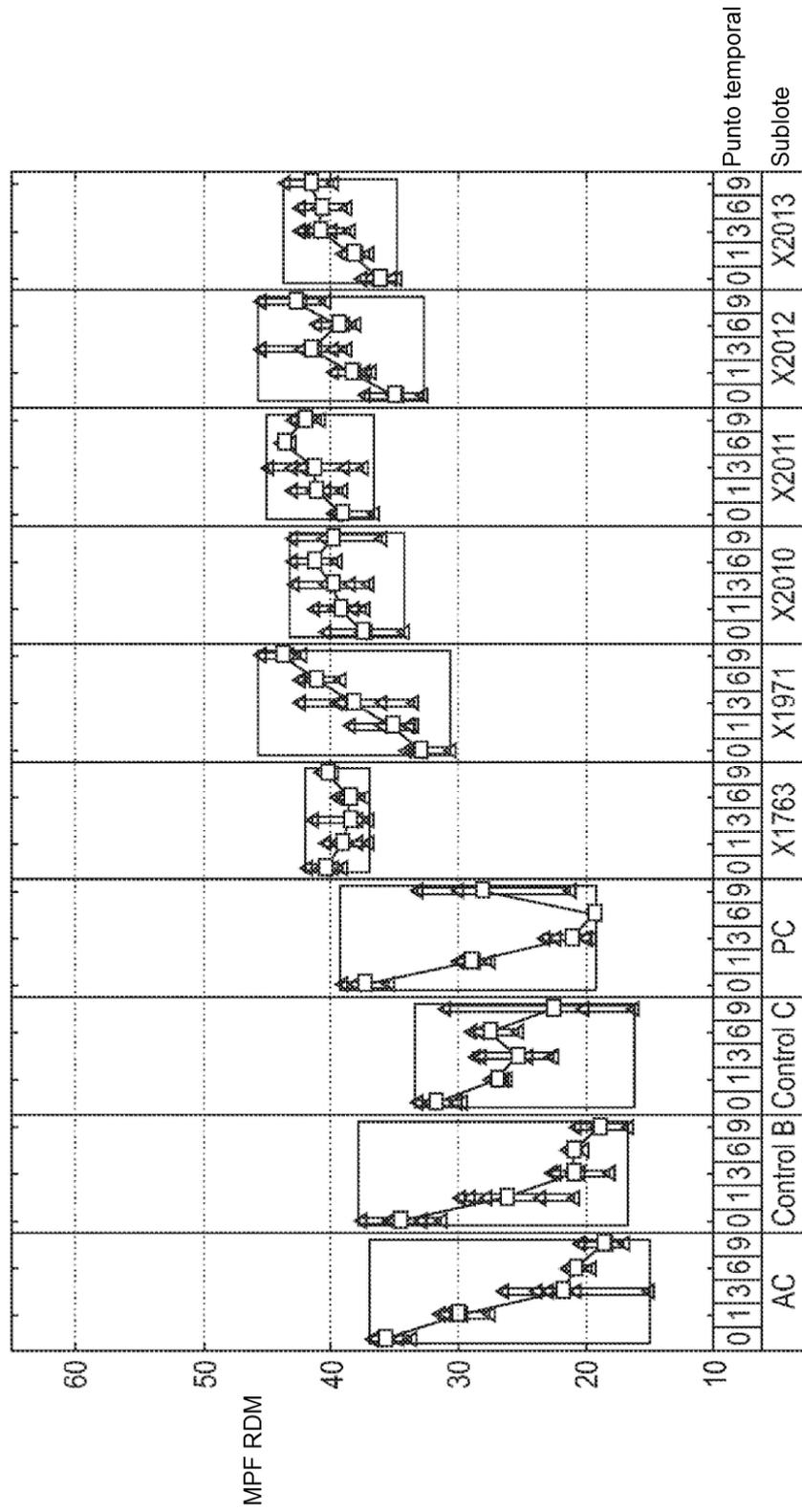


FIG. 12

(Gráfico de variabilidad de humedad después del almacenamiento a 30°C/65% HR)

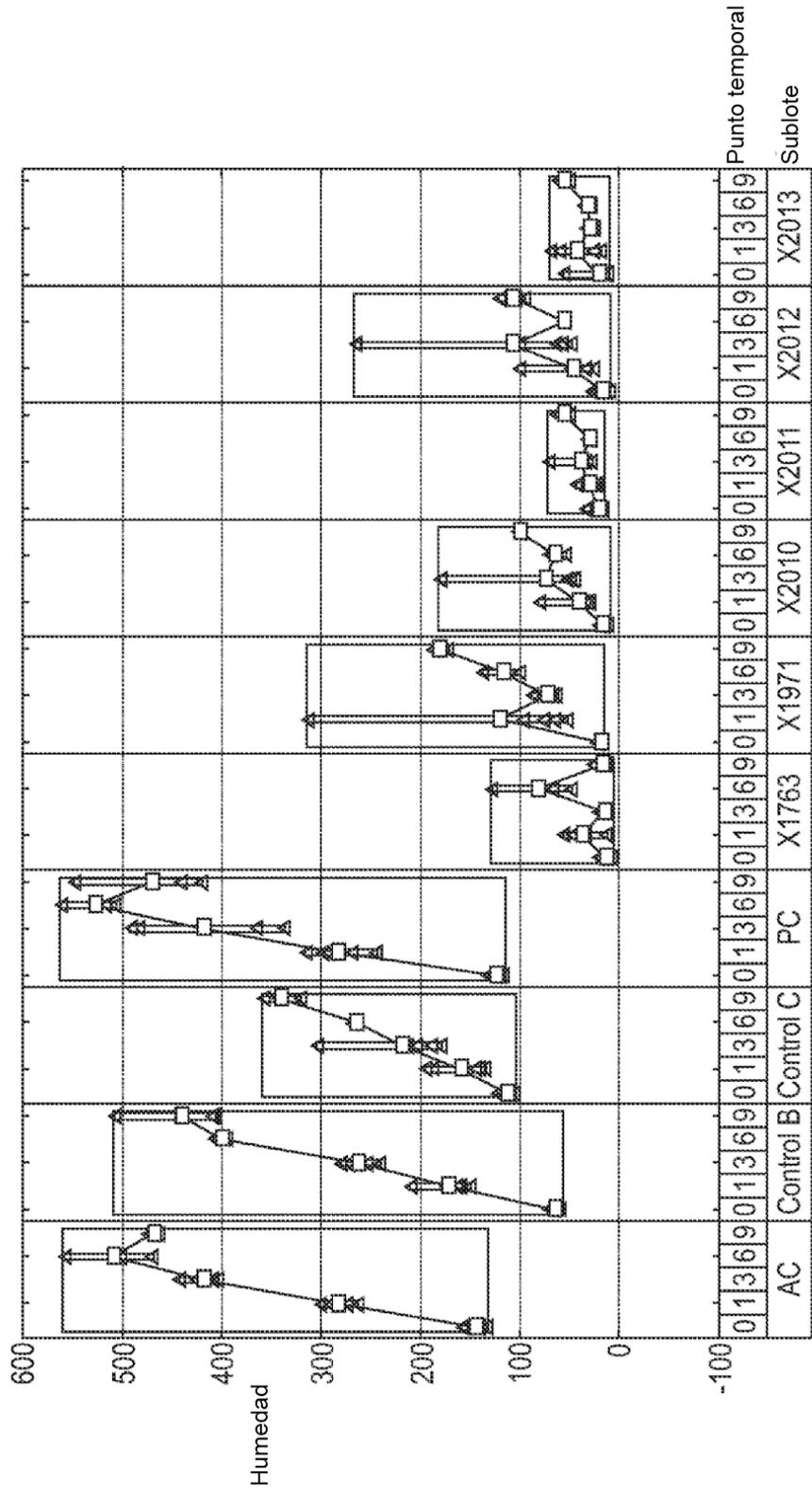


FIG. 13

(Gráfico de variabilidad de MPF después del almacenamiento a 40°C/75% HR)

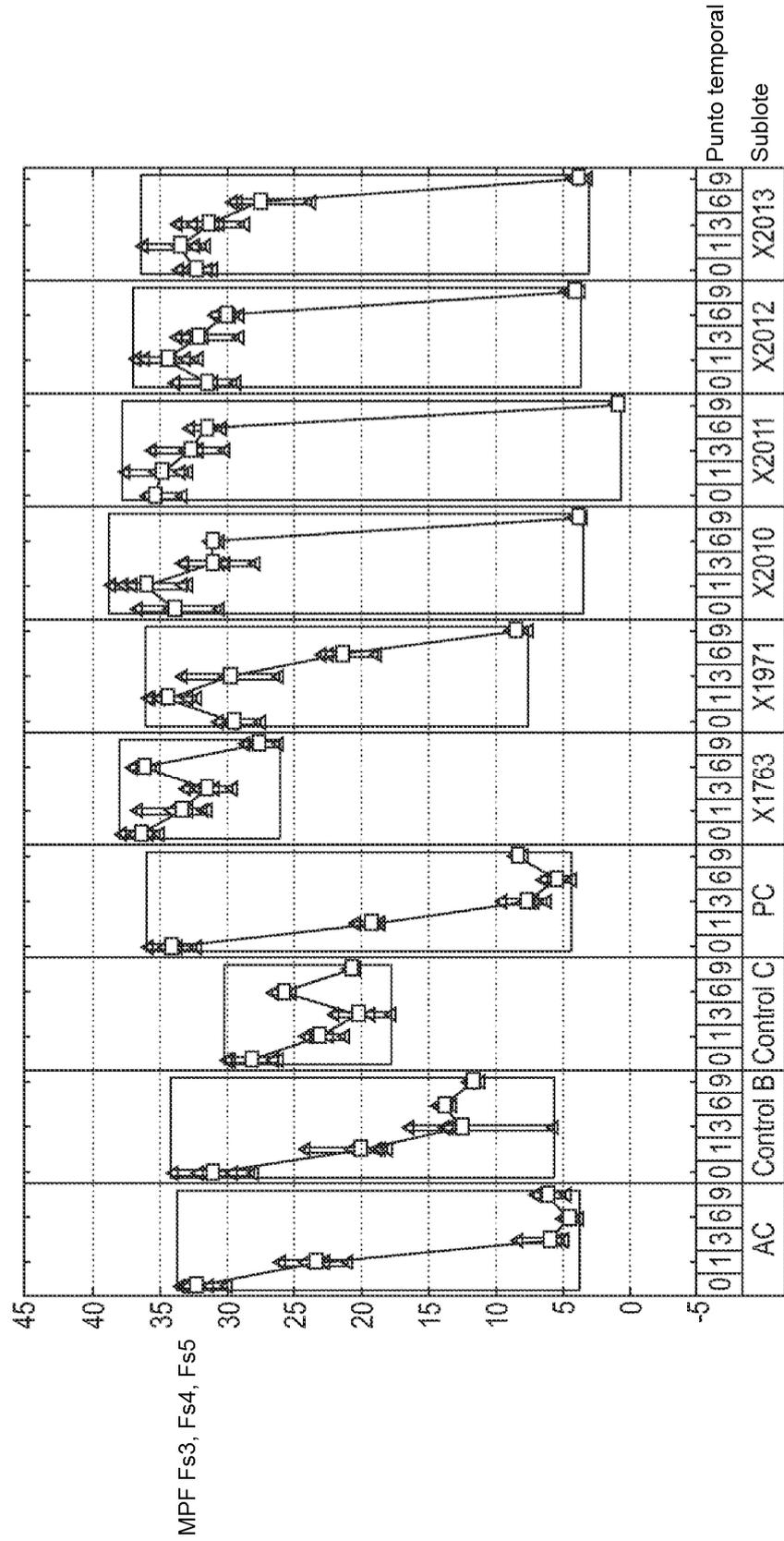


FIG. 14

(Gráfico de variabilidad de MPF RDM después del almacenamiento a 40°C/75% HR)

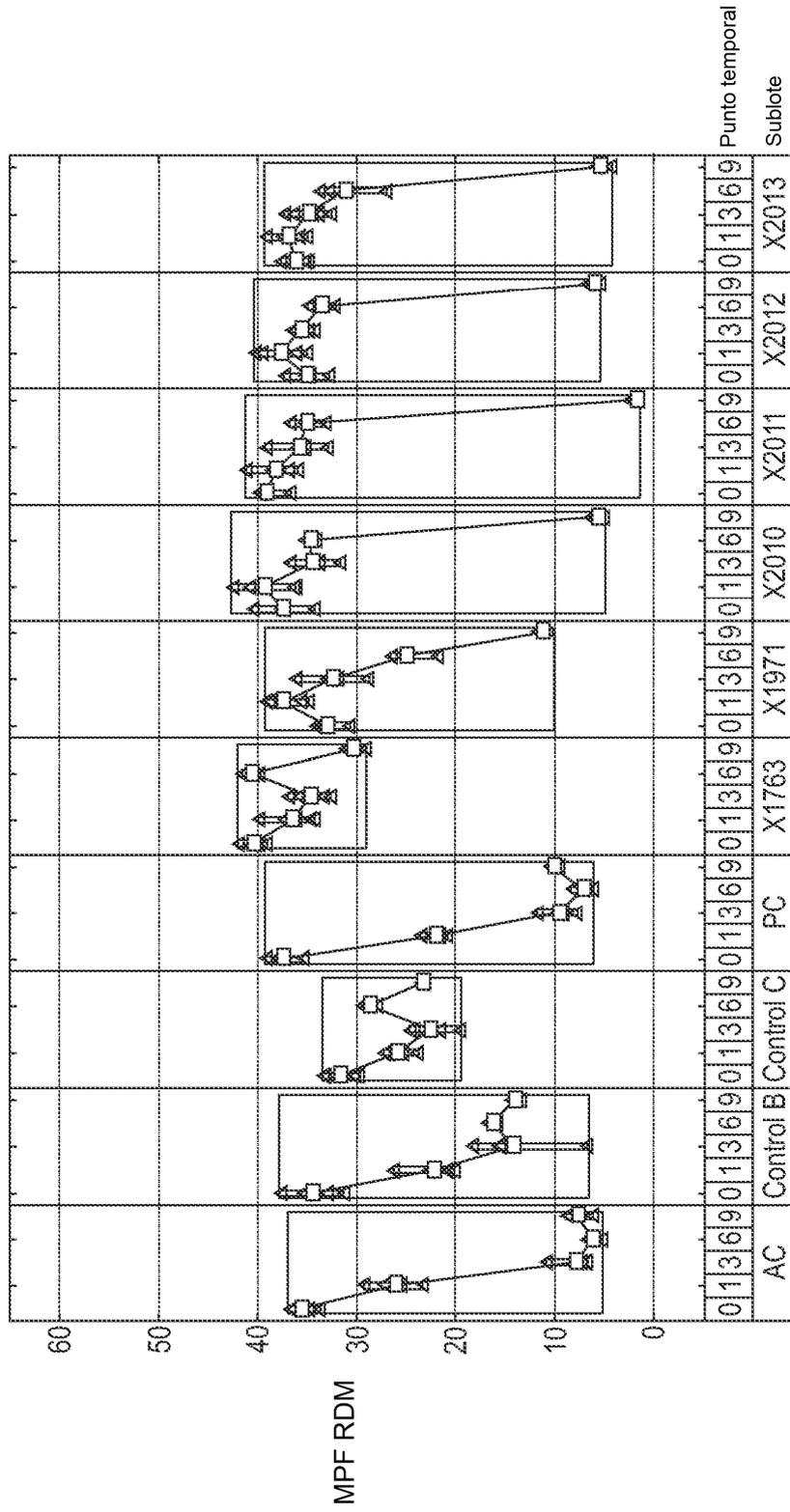


FIG. 15

(Gráfico de variabilidad de humedad después del almacenamiento a 40°C/75% HR)

