

OPS



Organizacion CSA Ltda

OK
PCT



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

SIÓN DE NUEVA CREACIÓN

09-82384

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: PRODUCTOS FARMACÉUTICOS ESTABLES

SOLICITANTE: SCHERING CORPORATION

DIRECCIÓN: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 06 de Agosto de 2009

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE &

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-082384- -00000-0000

Fecha: 2009-08-06 17:17:23 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000143

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SCHERING CORPORATION

Dirección: 2000 Galloping Hill Road,

Kenilworth, NJ 07033-0530 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center, Torre A, Calle
100 No. 8A-37 Piso 10.

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79.782.747 Btá
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1) Jill K. SHERWOOD, 2) Joel SEQUEIRA, 3) Brent A. DONOVAN

Dirección: 1) 3 Fox Hill Road, Edison, New Jersey 08820 E.U.A.;

2) 7 Centre Street,

Unit 2307, Ocean, New Jersey 07712 E.U.A.; 3) 8 Elm Street, Westfield, New
Jersey 07090 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidenses

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/003637

Fecha

Febrero 9, 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/097233

Fecha

Agosto 14, 2008

6

Título (54) PRODUCTOS FARMACÉUTICOS ESTABLES

(Folio 84)

Clasificación Internacional (51) A61K 9/00, A61K 31/58, A61K 9/12

Prioridad

SI

☐

NO

☒

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

Comprobante de pago No. 09- 58,199

Fecha Agosto 5 de 2009



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 07-033.68



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-082384- -00000-0000

Fecha: 2009-08-06 17:17:23 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 58,199
FECHA : AGOSTO 5 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105799621	05/08/2009	3,402,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
SCHERING CORPORATION**

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento Público
2. ha sido firmado por Marguerite La Corte
3. Quien ejerce funciones de Notario público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello de Marguerite La Corte Notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 29 de agosto 2003
7. Por John E. McCormac Contador Publico- Tesorero de Nueva Jersey
8. No. A 180345
9. Gran Sello del Estado de Nueva Jersey
10. Firma legible de John M.

PODER DE REPRESENTACIÓN

Bilingüe inglés- español otorgado en Kenilworth, Nueva Jersey, Estados Unidos, el 7 de agosto de 2003 y firmado por Edward H. Mazer - Director Juridico senior.

CERTIFICADO NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, fechado el 7 de agosto, 2003 certificando las funciones de Edward H. Mazer - Director Juridico senior, de Schering Corporation.

Las certificaciones anteriores se basan en el Poder de representación fechado el 4 noviembre de 2002.

Sello: Marguerite La Corte- Notario público,
Estado de Nueva Jersey
Su comisión vence el 7 de octubre de 2003.
Sello en alto relieve del Notario Público

Es traducción fiel del inglés, con
confrontación. Bogotá 5 septiembre, 2003.

copia archivo, para
Marlén Neira
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

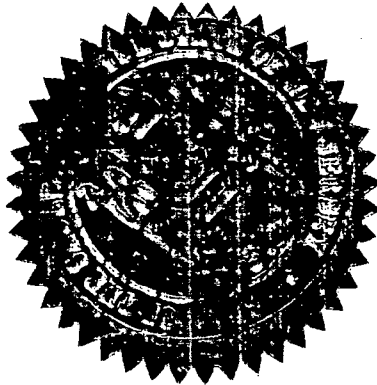
5
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARGUERITE LA CORTE
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARGUERITE LA CORTE, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 29TH DAY OF AUGUST 2003
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A180345
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,
SCHERING CORPORATION

domiciled in
2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0532, U.S.A.

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

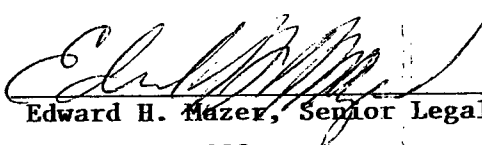
Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:



Edward H. Mazer, Senior Legal Director

Date/Fecha:

August 7, 2003

City/Country/Ciudad/Pais: Kenilworth, New Jersey, U.S.A.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date, August 7, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That Edward H. Mazer

of legal age and domiciled in

119 Greenwood Drive, Millburn, New Jersey 07041, U.S.A.

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Senior Legal Director of SCHERING CORPORATION

3. That SCHERING CORPORATION

having its principal place of business located in

2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A.

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Power of Attorney, dated November 4, 2002.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

4. Que

con sede principal ubicada en

2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A.

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):



PUBLIC (Signature):

Marguerite La Corte

Marguerite La Corte

Notary Public of New Jersey

My Commission Expires October 7, 2003

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 August 2008 (14.08.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/097233 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/12 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2007/003637

(22) International Filing Date: 9 February 2007 (09.02.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(71) Applicant (*for all designated States except US*): **SCHERING CORPORATION** [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **SHERWOOD, Jill, K.** [US/US]; 3 Fox Hill Road, Edison, New Jersey 08820 (US). **SEQUEIRA, Joel** [US/US]; 7 Centre Street, Unit 2307, Ocean, New Jersey 07712 (US). **DONOVAN, Brent, A.** [US/US]; 8 Elm Street, Westfield, New Jersey 07090 (US).

(74) Agent: **JACOBSEN, Barry, H.**; Schering-Plough Corporation, 2000 Galloping Hill Road, Patent Dept. K-6-1 1990, Kenilworth, New Jersey 07033 (US).

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

(54) Title: STABLE PHARMACEUTICAL DRUG AEROSOLS

(57) Abstract: Various aspects of the present invention provide for methods of manufacturing a pharmaceutical drug product, which include storing a container at a temperature greater than ambient conditions for at least about seven days and conducting release testing on the container after storing. Products manufactured by this method have a more consistent fine particle size distribution (PSD) and fine particle fraction (FPF) at ambient conditions and at accelerated stability conditions over the life of the drug product. Advantageously, such products may more reliably and regularly pass testing requirements as required for an approved drug product by regulatory authorities such as the United States Food and Drug Administration (USFDA).

WO 2008/097233 A1

**Field of Invention**

This invention relates to stable pharmaceutical drug products such as stable metered dose inhalers that include an active pharmaceutical agent.

Background

Pharmaceutical compositions, such as those found in inhalers, may experience stability issues. Stability issues may include degradation of an active pharmaceutical agent (APA) or changes in the delivery of the pharmaceutical composition, such as a change in the particle sizes of an APA emitted from the inhaler. Changes to the particle size distribution of an APA can be particularly problematic since it can alter the effectiveness of the drug product. For instance, an increase in particle size of the drug product may alter the area where the drug product is delivered to a lung. As a result, the effectiveness of the drug product might be diminished.

It was found that the fine particle size distribution (FSD) or fine particle fraction (FPF) for certain active pharmaceutical agents in a drug product changes over a period of time. Any changes to the FSD or FPF may lead questions about the efficacy or safety of the drug product. Additionally, changes to the FSD or FPF are of particular concern with respect to approved drug products since the drug product may fail subsequent stability testing as may be required by a regulatory authority. As such, it would be desirable to provide an inhaler drug product with an active pharmaceutical agent that has a substantially stable fine particle size distribution and can be reliably tested to provide an approved drug product.

Summary of the Invention

Several embodiments of the present invention provide for methods of manufacturing a pharmaceutical drug product, which include storing a container at a temperature greater than ambient conditions for at least about seven days and conducting release testing on the container after storing. Products manufactured by this method have a more consistent fine particle size distribution (FSD) and fine particle fraction (FPF) at ambient conditions and at accelerated stability conditions over the life of the drug product. Advantageously, such products may more reliably and regularly pass testing requirements as required for an approved drug product by

10

regulatory authorities such as the United States Food and Drug Administration (USFDA). Additionally, such drug products will avoid safety and efficacy concerns with products that may experience a change in FSD or FPF. These methods provide for a drug product that displays substantially the same fine particle distribution and fine particle fraction at ambient conditions over the life of the product, which is typically about two years. The container may include a suspension or solution having at least one active pharmaceutical agent, optionally a propellant and optionally excipients. In several embodiments the APA is at least partially soluble in ethanol.

Various aspects of the present invention provide for a method of manufacturing a pharmaceutical drug product including preparing a container including a suspension or solution including at least one active pharmaceutical agent; and storing the container. Storing the container may be at a temperature greater than ambient conditions for at least about seven days. Alternatively, storing the container can be at a temperature greater than ambient conditions for a period of about 3 days followed by storing the container for about 3 days at ambient conditions and repeating such storing as desired until the at least one APA has a fine particle size distribution and/or a fine particle fraction that remains substantially the same over a period of time, such as sometime between about 2 months and about 2 years when stored at ambient conditions. The container may also include a propellant such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane or a combination thereof and optionally excipients. This method may further include conducting release testing on the container after storing.

Another aspect of the invention provides for a pharmaceutical drug product produced by this method. It was found that the particle size distribution of the drug product remained substantially the same over extended periods of time. In several embodiments the at least one active pharmaceutical agent includes mometasone furoate and formoterol fumarate. Useful optional excipients include co-solvents, surfactants and combinations thereof. In various embodiments, ethanol is included as an excipient.

Additional embodiments of the present invention provide for a drug product, which includes a container, such as a metered dose inhaler container or a spray inhaler, such as a nasal spray container. The container includes a pharmaceutical formulation. The formulation may include a

propellant and optionally one or more excipients as well as at least one active pharmaceutical agent. In several embodiments the APA has a fine particle size distribution that stays substantially the same over a period of time such as for about 6 months from the date of manufacture when stored at ambient conditions. Various embodiments provide for a drug product having a MDI container which includes ethanol and a propellant, such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane. Other embodiments provide for a nasal spray inhaler container which includes one or more excipients. In several particular embodiments, the at least one APA includes a corticosteroid.

Useful excipients include ethanol. Ethanol is a useful excipient since it may act as a co-solvent for APAs that are in need of co-solvent. Ethanol may assist in wetting the APA and reduce surface tension to help dissolve an APA and enable the preparation of a suspension when placed in the presence of a propellant such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane. In several embodiments the at least one APA is at least partially soluble in ethanol. At least partially soluble in ethanol includes APAs that are very soluble in ethanol as well as APAs that are partially soluble in ethanol. A drug product that includes ethanol may be considered to be more robust in that it may stay as a better suspension for a longer period of time after shaking.

Ambient conditions typically refer to a temperature range between about 20°C and 25°C. Substantially the same refers to when the fine particle size distribution does not change more than about 20%, preferably not more than about 15%, more preferably not more than 10% and even more preferably not more than about 5%.

12

Other embodiments provide for a drug product which includes a metered dose inhaler container that includes at least one active pharmaceutical agent, ethanol, a propellant. The at least one active pharmaceutical agent may have a fine particle fraction that stays substantially the same over a period of time for at least about 3 months from the date of manufacture when stored at ambient conditions. The at least one active pharmaceutical agent may include mometasone furoate and optionally formoterol fumarate. Ambient conditions are considered to include temperatures between about 20°C and 25°C. Desirably, the fine particle fraction does not change more than about 20% or more than about 15%, or more than about 10% or more than about 5%. Useful excipients include co-solvents, surfactants, carriers and combinations of two or more thereof. More specifically, useful excipients include lactose, lecithin, oleic acid and combinations of two or more thereof.

Various embodiments of the present invention provide for a method of stabilizing a drug product by storing a drug product for a period of time. The drug product may include a metered dose inhaler container which includes a suspension or solution including at least one active pharmaceutical agent for a period of time of at least about seven days at a temperature above ambient conditions.

Useful storing periods include from about at least 2 weeks to about at least 10 weeks at 40°C/ambient RH. More particularly, useful stabilization periods of time include at least about 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 or about 10 weeks. One particularly useful stability period of time is at least about 6 weeks. Suitable storing or stabilizing times further include a time period of about 2, 3, 4, 5 or 6 weeks. Additional useful storing times include a time period of at least about 2 weeks, of at least about 3 weeks, of at least about 4 weeks, about 5 weeks of at least about 6 weeks. The storing step may occur before release testing is performed on the metered dose inhaler.

Useful storing temperatures include temperatures above ambient conditions. Specifically useful temperatures include temperatures between about 30° C and about 60° C, between about 35°C and about 45°C, about 30°C, about 35°C or about 40°C. In one embodiment the storing conditions are at a temperature about 40°C for a period for at least 2 weeks. In another embodiment the storing conditions are a temperature of about 40°C for about 4, about 5 or about 6 weeks.

B

In various embodiments, storing may be conducted with a cycling procedure where the product may be stored at a temperature greater than ambient temperature for several days such as about 3 days and then at ambient conditions for several days such as 3 days and repeated as desired until the fine particle size distribution stays substantially the same over a period time such as about 6 months at ambient conditions. Useful temperatures greater than the ambient temperature include from about 30°C to about 60°C, from about 30°C to about 50°C, from about 35°C to about 45°C and at about 40°C.

Useful active pharmaceutical agents include anticholinergics, corticosteroids, long acting beta agonists, phosphodiesterase IV inhibitors and combinations thereof. Such APAs may be useful in the prevention or treatment of a respiratory, inflammatory or obstructive airway disease. Specifically, useful active pharmaceutical agents include mometasone furoate, formoterol fumarate and combinations thereof.

Useful corticosteroids include mometasone furoate; beclomethasone dipropionate; budesonide; fluticasone; dexamethasone; flunisolide; triamcinolone; (22R)-6.alpha.,9.alpha.-difluoro-11.beta.,21-dihydroxy-16.alpha.,17.alpha.-propylmethylenedioxy-4-pregnen-3,20-dione, tipredane, or a pharmaceutically acceptable salt, isomer or hydrate thereof. Useful corticosteroids that are partially soluble in ethanol include beclomethasone dipropionate; flunisolide; triamcinolone; mometasone furoate.

Brief Description of Drawings

Figure 1 shows the mometasone furoate fine particle distribution for the formoterol fumarate 5 mcg / mometasone furoate 200 mcg MDI through 45 weeks storage (individual ACI data). Figure 2 shows mometasone furoate ACI deposition profiles for the formoterol fumarate 5 mcg/ mometasone furoate 200 mcg MDI following 2 weeks storage at ambient, 40°C/ambient humidity and 40°C/75% RH (mean of n = 5 for each storage condition).

14

Figure 3 shows formoterol fumarate fine particle dose stabilization data for a full scale manufactured batch, formoterol fumarate 5 mcg/mometasone furoate 200 mcg MDI, following storage at 40°C/75% RH and 40°C/ambient RH.

Figure 4 shows mometasone furoate fine particle dose stabilization data for a full scale manufactured batch, formoterol fumarate 5 mcg/mometasone furoate 200 mcg MDI, following storage at 40°C/75% RH and 40°C/ambient RH.

Figure 5 shows mometasone furoate fine particle dose stabilization data for formoterol fumarate 5 mcg/mometasone furoate 200 mcg MDI, following storage at 40°C/ambient RH.

Figure 6 shows formoterol fumarate fine particle dose stabilization data for formoterol fumarate 5 mcg/mometasone furoate 200 mcg MDI, following storage at 40°C/ambient RH.

Detailed Description

During the development of inhalers, it was found that by adding a storing step to the manufacturing process, the particle size distribution did not significantly change over an extended period of time at ambient conditions, both ambient temperature and relative humidity.

Without being bound to any theory, it is believed that drug products having an MDI container that includes some amount of ethanol and a propellant, such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane, or a combination thereof and at least one APA that is partially soluble in ethanol may be more susceptible to a change of fine particle size distribution over a period of time. Thus, APAs that are partially soluble in ethanol may be at a higher risk of Ostwald Ripening. Various embodiments provide for a drug product having a MDI container which includes ethanol and a propellant, such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane, or a combination thereof and at least one APA that has some solubility in ethanol. APAs that are partially soluble in ethanol include, but are not limited, to triamcinolone, flunisolide, beclomethasone and mometasone furoate.

Thus, various aspects of the present invention provide for a method of manufacturing a pharmaceutical drug product including preparing a container including a suspension or solution

15

including at least one active pharmaceutical agent, a propellant selected from the group consisting of 1,1,1,2-tetrafluoroethane, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane and a combination thereof and optionally excipients; storing said container in at a temperature greater than ambient conditions for at least about seven days.

Useful storing or stabilizing periods include from about at least 2 weeks to about at least 10 weeks at 40°C/ambient RH. More particularly, useful stabilization periods of time include at least about 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 or about 10 weeks. One particularly useful stability period of time is at least about 6 weeks. Suitable storing or stabilizing times further include a time period of about 2, 3, 4, 5 or 6 weeks. Additional useful storing times include a time period of at least about 2 weeks, of at least about 3 weeks, of at least about 4 weeks, about 5 weeks of at least about 6 weeks. The storing step may occur before release testing is performed on the metered dose inhaler.

Useful storing temperatures include temperatures above ambient conditions. Specifically useful temperatures include temperatures between about 30° C and about 60° C, between about 35°C and about 45°C, about 30°C, about 35°C or about 40°C. In one embodiment the storing conditions are at a temperature about 40°C for a period for at least 2 weeks. In another embodiment the storing conditions are a temperature of about 40°C for about 4, about 5 or about 6 weeks.

In various embodiments, storing may be conducted with a cycling procedure where the product may be stored at a temperature greater than ambient temperature for several days such as about 3 days and then at ambient conditions for several days such as 3 days and repeated as desired until the fine particle size distribution stays substantially the same over a period time such as about 6 months at ambient conditions. Useful temperatures greater than the ambient temperature include from about 30°C to about 60°C, from about 30°C to about 50°C, from about 35°C to about 45°C and at about 40°C.

Useful active pharmaceutical agents include anticholinergics, corticosteroids, long acting beta agonists, phosphodiesterase IV inhibitors and combinations thereof. Such APAs may be useful in the prevention or treatment of a respiratory, inflammatory or obstructive airway disease.

16

Specifically, useful active pharmaceutical agents include mometasone furoate, formoterol fumarate and combinations thereof.

Useful corticosteroids include mometasone furoate; beclomethasone dipropionate; budesonide; fluticasone; dexamethasone; flunisolide; triamcinolone; (22R)-6.alpha.,9.alpha.-difluoro-11.beta.,21-dihydroxy-16.alpha.,17.alpha.-propylmethylenedioxy-4-pregnen-3,20-dione, tiptredane, or a pharmaceutically acceptable salt, isomer or hydrate thereof. Useful corticosteroids that are partially soluble in ethanol include beclomethasone dipropionate; flunisolide; triamcinolone; mometasone furoate.

Useful anticholinergics include (R)-3-[2-hydroxy-2,2-(dithien-2-yl)acetoxy]-1-[2-(phenyl)ethyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2] octane, glycopyrrolate, ipratropium bromide, oxitropium bromide, atropine methyl nitrate, atropine sulfate, ipratropium, belladonna extract, scopolamine, scopolamine methobromide, methscopolamine, homatropine methobromide, hyoscyamine, isopropiuramide, orphenadrine, benzalkonium chloride, tiotropium bromide, GSK202405, or a pharmaceutically acceptable salt, isomer or hydrate of any of the above, or a combination of two or more of the above. Anticholinergics that are known to be partially soluble in ethanol include but is not limited to, ipratropium and tiotropium.

Useful long acting beta agonists include carmoterol, indacaterol, TA-2005, albuterol, terbutaline, salmeterol, bitolterol, formoterol, fenoterol, metaprotenerol, GSK159802, GSK642444, GSK159797, GSK597901, GSK678077, or a pharmaceutically acceptable salt, isomer or hydrate of any of the above.

Useful phosphodiesterase IV inhibitors cilomilast, roflumilast, tetomilast, 1-[[5-(1(S)-aminoethyl)-2-[8-methoxy-2-(trifluoromethyl)-5-quinolinyl]-4-oxazolyl]carbonyl]-4(R)-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-L-proline, ethyl ester or a pharmaceutically acceptable salt, isomer or hydrate of any of the above.

Mometasone furoate, the active component of NASONEX® is an anti-inflammatory corticosteroid having the chemical name, 9,21-Dichloro-11(beta), 17-dihydroxy-16(alpha)-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 17-(2 Furoate). This component may be present in an amount

19

of about 25 to about 500 micrograms per actuation of the MDI. This product is available from Schering-Plough Corporation, Kenilworth, N.J.

Formoterol fumarate is a selective β_2 -adrenergic bronchodilator. Its chemical name is $(\pm)$ -2-hydroxy-5-[(1RS)-1-hydroxy-2-[[[(1RS)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]-amino]ethyl]formanilide Fumarate dihydrate. This component may be present in an amount of about 3 to about 50 micrograms per actuation. This product is available commercially from Novartis Corporation, East Hanover, N.J. and Schering-Plough Corporation, Kenilworth, N.J. under the trademark FORADIL®.

Propellant-based pharmaceutical aerosol formulations in the art typically use a mixture of liquid chlorofluorocarbons as the propellant, although many others use a single propellant. As is known in the art, the propellant serves as a vehicle for both the active agents and excipients.

Fluorotrichloromethane, dichlorodifluoromethane and dichlorotetrafluoroethane are the most commonly used propellants in aerosol formulations for administration by inhalation. Such chlorofluorocarbons (CFCs), however, have been implicated in the destruction of the ozone layer and their production is being phased out. Non-CFC propellants are said to be less harmful to the ozone than many chlorofluorocarbon propellants. Non-CFC propellants systems must meet several criteria for pressurized metered dose inhalers. They must be non-toxic, stable and non-reactive with the medicament and the other major components in the valve/actuator. One propellant that has been found to be suitable is $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CF}_3$, also known as HFA 227, HFC 227 or 1,1,1,2,3,3,3 heptafluoropropane. Another such propellant for use in metered dose inhalers is $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$, also known as 1,1,1,2-tetrafluoroethane or HFA 134a.

Useful formulations typically may include HFA 227 or HFA 134a, or a combination thereof, in combination with mometasone furoate and optionally, formoterol fumarate, a liquid excipient, and a surfactant. The excipient facilitates the compatibility of the medicament with the propellant and also lowers the discharge pressure to an acceptable range, i.e., about $2.76\text{--}5.52 \times 10^5$ newton/meter² absolute (40 to 80 psi), preferably $3.45\text{--}4.83 \times 10^5$ newton/meter² absolute (50 to 70 psi). The excipient chosen must be non-reactive with the medicaments, relatively non-toxic, and should have a vapor pressure below about 3.45×10^5 newton/meter² absolute (50 psi).

18

Suitable excipients include but are not limited to co-solvents, surfactants, carriers and combinations thereof. More specifically, useful excipients include ethanol, oleic acid and combinations thereof.

A surfactant may optionally be added. Surfactants may be any suitable, non-toxic compound that is non-reactive with the medicament and that substantially reduces the surface tension between the medicament, the excipient and the propellant and/or acts as a valve lubricant. Useful surfactants include oleic acid available under the tradenames MEDNIQUE 6322 and EMERSOL 6321 (from Cognis Corp., Cincinnati, Ohio); cetylpyridinium chloride (from Arrow Chemical, Inc. Westwood, N.J.); soya lecithin available under the tradename EPIKURON 200 (from Lucas Meyer Decatur, Ill.); polyoxyethylene(20)sorbitan monolaurate available under the tradename TWEEN 20 (from ICI Specialty Chemicals, Wilmington, Del.); polyoxyethylene(20)sorbitan monostearate available under the tradename TWEEN 60 (from ICI); polyoxyethylene(20)sorbitan monooleate available under the tradename TWEEN 80 (from ICI); polyoxyethylene (10) stearyl ether available under the tradename BRIJ 76 (from ICI); polyoxyethylene (2) oleyl ether available under the tradename BRIJ 92 (from ICI); Polyoxyethylene-polyoxypropylene-ethylenediamine block copolymer available under the tradename TETRONIC 150 R1 (from BASF); polyoxypropylene-polyoxyethylene block copolymers available under the tradenames PLURONIC L-92, PLURONIC L-121 and PLURONIC F 68 (from BASF); castor oil ethoxylate available under the tradename ALKASURF CO-40 (from Rhone-Poulenc Mississauga Ontario, Canada); and combinations thereof.

Suitable excipients include "medium chain fatty acids" which refers to chains of alkyl groups terminating in a --COOH group and having 6-12 carbon atoms, preferably 8-10 carbon atoms. The term "short chain fatty acids" refers to chains of alkyl groups terminating in a --COOH group and having 4-8 carbon atoms. The term "alcohol" includes C₁-C₃ alcohols, such as methanol, ethanol and isopropanol.

Other useful excipients include propylene glycol diesters of medium chain fatty acids available under the tradename MIGLYOL 840 (from Huls America, Inc. Piscataway, N.J.); triglyceride esters of medium chain fatty acids available under the tradename MIGLYOL 812 (from Huls); perfluorodimethylcyclobutane available under the tradename VERTREL 245 (from E. I. DuPont

19

de Nemours and Co. Inc. Wilmington, Del.); perfluorocyclobutane available under the tradename OCTAFLUOROCYCLOBUTANE (from PCR Gainsville, Fla.); polyethylene glycol available under the tradename EG 400 (from BASF Parsippany, N.J.); menthol (from Pluess-Stauffer International Stanford, Conn.); propylene glycol monolaurate available under the tradename LAUROGLYCOL (from Gattefosse Elmsford, N.Y.); diethylene glycol monoethylether available under the tradename TRANSCUTOL (from Gattefosse); polyglycolized glyceride of medium chain fatty acids available under the tradename LABRAFAC HYDRO WL 1219 (from Gattefosse); alcohols, such as ethanol, methanol and isopropanol; eucalyptus oil available (from Pluses-Stauffer International); and combinations thereof.

A certain minimum level of ethanol may be used to provide consistent and predictable delivery of the drug from a metered dose dispenser. Suitable minimum levels include about 1 weight percent of the total formulation which results in a marginally acceptable drug delivery. Increased amounts of ethanol generally improve drug delivery characteristics. However, to help prevent drug crystal growth in the formulation, the concentration of ethanol may be limited.

For formulations containing ethanol, the slurry of bulking agent may be advantageously prepared with an appropriate amount of ethanol. The slurry is subjected to high pressure homogenization prior to adding it to the remainder of the formulation. During manufacture, formoterol and mometasone are typically, initially dispersed with an appropriate amount of HFA 134a and/or HFA 227 and, if applicable or desired ethanol, i.e. such an amount of ethanol to aid dispersion but not so as to result in excessive partial solubilisation of either of the drugs, to prepare a cold concentrate. This dispersion, typically after high shear mixing, is then added to a second appropriate amount of HFA 134a and/or HFA 227 in liquid form, chilled to below its boiling point or range. Thereafter the (homogenized) bulking agent slurry is added. Alternatively the bulking agent slurry may be added to the second appropriate amount of propellant before the drug dispersion is added. If surfactant is used, it is preferably dissolved at ambient temperature in an appropriate amount of ethanol, and it is either added to the drug containing dispersion or the bulking agent slurry.

Products having an aerosol vial equipped with conventional dispensing valves, such as metered dose valves, can be used. Conventional dispensers and aerosol vials may be used to contain a suspension or solution. A glass aerosol vial or a metal, in particular aluminum, vial having an

transferred from the batching vessel to a pre-chilled cold concentrate vessel. The active pharmaceutical agent(s) is added to the chilled content in the cold concentrate vessel and mixed. The concentrate is mixed in the cold concentrate vessel and then transferred back into the batching vessel. The resulting formulation is mixed continuously and maintained between about -50°C and about -60°C. The desired quantity of formulation is dispensed into suitable canisters such as FEP internally coated aluminum canisters, which are immediately sealed with metering valves. The units are check-weighed and heat stressed. The units are stored for a minimum of one week, to allow for valve equilibration, 100% function tested for correct valve function and 100% check-weighed. The units are stabilized at 40°C/ambient relative humidity for a period of about 4 to about 6 weeks, and 100% check-weighed.

Table 1 Fine particle distribution stability data following storage at 40°C/75% RH valve down

Product Strength	Time Point (weeks)	Formoterol Fumarate (mcg/dose)	Mometasone Furoate (mcg/dose)
		Mean (% change from initial)	Mean (% change from initial)
Formoterol Fumarate (5 mcg) / Mometasone Furoate (50 mcg) delivered dose per actuation	Initial	6.3	60
	6	5.6 (-11.1)	47 (-21.7)
	13	5.5 (-12.7)	51 (-15.0)
	26	5.2 (-17.5)	50 (-16.7)
	39*	5.2 (-17.5)	54 (-10.0)
Formoterol Fumarate (5 mcg) / Mometasone Furoate (100 mcg) delivered dose per actuation	Initial	5.7	115
	13	5.0 (-12.3)	98 (-14.8)
	26	4.9 (-14.0)	97 (-15.7)
	39****	5.0 (-12.3)	101 (-12.2)
Formoterol Fumarate (5 mcg) / Mometasone Furoate (200 mcg) delivered dose per actuation	Initial	5.2	213
	6	4.6 (-11.5)	183 (-14.1)
	13 **	4.5 (-13.5)	181 (-15.0)
	26 ***	4.5 (-13.5)	178 (-16.4)
	39****	4.4 (-15.4)	180 (-15.5)
* n = 5 at this time point ** n = 9 at this time point *** n = 5 at this time point. **** n = 4 at this time point.			

21

interior surface coated with a polymer, in particular a fluorocarbon polymer may be used. Internal surfaces, in particular such surfaces of components of the valve, or all of the internal surfaces of the dispenser may be coated with a polymer, in particular a fluorocarbon polymer. Suitable fluorocarbon polymers include fluorocarbon polymers, which are made of multiples of one or more of the following monomeric units: tetrafluoroethylene (PTFE), fluorinated ethylene propylene (FEP), perfluoroalkoxyalkane (PFA), ethylene tetrafluoroethylene (ETFE), vinylidene fluoride (PVDF), and chlorinated ethylene tetrafluoroethylene. Polymers, which have a relatively high ratio of fluorine to carbon, such as perfluorocarbon polymers e.g. PTFE, PFA, and FEP.

The valve may be any suitable metering valve with an outlet made from, for example, stainless steel, acetal, nylon or polybutylene terephthalate and with seals made from nitrile or EPDM elastomer.

Useful methods for preparing a container include cold fill process and pressure fill process. For instance, a useful method of preparing includes introducing mometasone furoate anhydrous, a chlorofluorocarbon free propellant selected from the group consisting of 1,1,1,2-tetrafluoroethane, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane and a combination thereof and optionally excipients selected from the group consisting of co-solvents, surfactant and combinations thereof into a vessel that is held under pressure to form a suspension or solution; circulating the suspension or solution from the vessel through a line which includes a filling head; bringing the filling head into communication with the metered dose inhaler container through the valve of said metered dose inhaler container; introducing a quantity of such suspension or solution into the container from the filling head of the line through said valve of the metered dose inhaler container; withdrawing the filling head from the metered dose inhaler container; sealing the metered dose inhaler container.

Examples

Samples in Tables 1 and 2 are prepared in accordance with the cold fill process. In the cold fill process, chilled propellant HFA 227 is added to a chilled batching vessel and stirred continuously. In a concentrate vessel, a mixture of ethanol and oleic acid is prepared and added to the batching vessel to form a placebo mix. Subsequently, some of the placebo mix is

Table 2 Composition of the Formoterol Fumarate / Mometasone Furoate MDIs

Ingredient	Sample					
	5/50 mcg Product (mg/metered actuation)*		5/100 mcg Product (mg/metered actuation)*		5/200 mcg Product (mg/metered actuation)*	
	A1	A2	B1	B2	C1	C2
Formoterol Fumarate Dihydrate	0.0067	0.0061	0.0067	0.0061	0.0067	0.0061
Mometasone Furoate Anhydrous	0.0670	0.0605	0.1340	0.1210	0.2680	0.2420
Ethanol/Dehydrated Alcohol	1.2526	1.2526	1.2526	1.2526	1.2526	1.2526
Oleic Acid	0.0035	0.0035	0.0035	0.0035	0.0035	0.0035
1,1,1,2,3,3,3-Heptafluoropropane (Propellant 227)	68.2605	68.2676	68.1935	68.2071	68.0595	68.0861
Total	69.5903	69.5903	69.5903	69.5903	69.5903	69.5903
* This is based on a theoretical valve delivery for a 50 mcl valve.						

As shown in Table 1, the FPD for formoterol fumarate and mometasone furoate show a rAPAd decrease over two weeks at 40°C/ambient RH with a leveling off at subsequent time points during the product stabilization period.

Product stabilization profile is determined by analyzing the FPD on APAs by monitoring the aerodynamic particle size distribution (APSD) using the Anderson Cascade Impaction (ACI). The Andersen sampler (Apparatus 1, US Pharmacopoeia 24 monograph <601>) was used as follows. A filter paper (Whatman 934-AH) was cut to fit the "F" stage, which was incorporated into the stack. The remainder of the stack was assembled, including the USP throat.

Testing consists of priming shots, typically about 4 actuations, are fired through a standard actuator. The valve and valve stem interior are cleaned with water (30 ml) followed by ethanol (30 ml) and dried thoroughly. An unused sample actuator was used to dispense doses while the Andersen sampler was drawing air at 28.3 liter per minute. This was kept sealed into the port of the USP throat with a grommet until 5 seconds after actuation. 6 shots were fired, using the

actuation protocol described for uniformity of content. The vacuum source was switched off 30 seconds after the final actuation. The unit was weighed.

The valve stem (including the interior), actuator, throat (including grommet), Stage 0 and inlet cone, plates 0-2, plates 3-5, plates 6-7 and the filter were separately rinsed with an appropriate solvent. The sample diluent was as used for uniformity of content. Each washing is analysed by High Pressure Liquid Chromatography to determine each drug content in micrograms.

The calculation of parameters tabulated is as follows: fine particle fraction (FPF) is determined by the amount of APA analysed from plates 3 to 7 divided by total APA recovered by the rest of the impactor excluding the valve and the actuator from the calculations. The FPF is representative of the drug that might be delivered to the desired area, such as the lung. Fine particle dose is the drug analyzed from plates 3 to 7 and the filter (micrograms). Mean metered dose is the total recovery of drug from all diluent samples (micrograms).

During stability testing of MDI's having a mometasone furoate and formoterol fumarate suspension, a decline in mean fine particle distribution (FPD) was observed following storage at 40°C/75% RH. The data indicated an initial decline in FPD at the 6 week test point, which then remained stable across the subsequent time points as shown in Table 1. No change in the total drug recovered from the cascade impactor was observed over the same period.

As can be seen in Figure 1, the decrease in FPD was also observed following storage at 25°C/60 RH but to a lesser extent. After 26 weeks of storage, the FPD for mometasone furoate converges to a similar level as seen after 6 weeks when stored at 40°C/75% RH, demonstrating that the FPD stabilizes to the same plateau, but at a different temperature dependent rate.

ACI data has provided evidence that the formulation may have undergone a degree of Ostwald ripening. Ostwald Ripening refers to the growth of larger particles from those of smaller size which have a higher solubility than the larger ones. In the process, the larger particles begin to grow at the expense of the smaller particles. This results in an increase of larger fine particle distribution and a corresponding decline in smaller size fine particle distribution. This is

consistent with the observed reduction in FPD seen on stability. An example of mometasone furoate ACI deposition profile is shown in Figure 2.

Studies were conducted to determine the effect of temperature, humidity, and time on the stabilization of APSD and FPD of APAs in MDIs. Samples of three different strengths were placed at 40°C/ambient RH and 40°C/75% RH storage conditions. ACI was performed after 0, 2, 4 and 6 weeks of storage. Additional ACI was performed after 8 weeks for the units stored at 40°C/ambient RH. FPD data for formoterol fumarate 5mcg and mometasone furoate 200mcg in an MDI are shown in Figure 3 and 4. As shown in Figures 3 and 4, it appears that changes in fine particle size distribution is more prevalent for the mometasone furoate than for the formoterol fumarate.

No difference in formoterol fumarate and mometasone furoate FPD performance was observed between the data sets obtained for 40°C/75% RH and 40°C/ambient RH, indicating that stabilization of the FPD performance is not influenced by humidity. All product strengths exhibited comparable trends for FPD performance. Thus, it appears that relative humidity and different amounts/concentrations of APAs have minimal effect on stabilization of the FPD performance. Figures 5 and 6 show that batch to batch differences were non-existent or minimal.

Samples in Table 3 are prepared using a pressure fill process, such as a pressure fill process such as described in US2004/0042973, which is incorporated herein. In a pressure fill process, the excipients such as oleic acid and a portion of ethanol are mixed in a beaker and then added to the chilled batching vessel. The active pharmaceutical agent(s) such as formoterol fumarate and then mometasone furoate are added to the chilled batching vessel. The remaining ethanol is then used to rinse any residual APA that adheres to the charging port into the batching vessel. Sufficient HFA-227 propellant is added to the batching vessel to cover the head of the in dwelling homogenizer. When the homogenizer head is immersed, the homogenizer is turned on and the formulation is mixed at full speed. The remaining HFA-277 propellant is continuously added to the batching vessel while mixing at full speed. Once all of the propellant is added, the speed of the homogenizer is reduced. The formulation is mixed and chilled to -5°C. The requisite quantity of formulation is pressure filled through the metering chamber into the canister such as a FEP internally coated aluminum canisters, which had been previously sealed by

vacuum crimping to the metering valve. The units are check-weighed and heat stressed in a water bath. The units are stored for a minimum of one week to allow for valve equilibration. The units are stabilized at 40°C/ambient RH for a period of 6 weeks.

Table 3 Compositions with Formoterol Fumarate / Mometasone Furoate 5 mcg/25 mcg pMDI

Ingredient	Sample (Theoretical Quantity in mg/g)					
	A	B	C	D	E	F
Formoterol Fumarate Dihydrate	0.0914	0.0914	0.0914	0.0914	0.1827	0.1827
Mometasone Furoate Anhydrous	0.4562	0.4562	0.4562	0.4562	0.9125	0.9125
Ethanol/Dehydrated Alcohol	18.0000	14.0000	14.0000	10.0000	18.0000	16.0000
Oleic Acid	0.0500	0.0500	0.0000	0.0500	0.0500	0.0500
1,1,1,2,3,3,3-Heptafluoropropane (Propellant 227)	981.4024	985.4024	985.4524	989.4024	980.8548	982.8548
Total	1000.0000	1000.0000	1000.0000	1000.0000	1000.0000	1000.0000
Metering Valve (mcl)	50	50	50	50	27	27
Canister Size (mL)	15*	15*	15*	15*	10	10



Table 4 Fine Particle Fraction* Results of Samples D-I Stored at 40°C/75% Humidity

Sample	Time at 40/75 (mo)	Beginning of Canister				End of Canister			
		Ave MF FPF (%)	% change from initial	Ave. FF FPF (%)	% change from initial	Ave MF FPF (%)	% change from initial	Ave. FF FPF (%)	% change from initial
D	Initial	37.8%	N/A	38.0%	N/A	41.5%	N/A	40.6%	N/A
	1 mo	36.8%	-2.6%	36.4%	-4.2%	36.9%	-11.1%	36.4%	-10.3%
	3 mo	38.5%	1.9%	37.4%	-1.6%	36.6%	-11.8%	37.1%	-8.6%
E	Initial	46.6%	N/A	43.2%	N/A	47.0%	N/A	43.2%	N/A
	1 mo	44.7%	-4.1%	42.9%	-0.7%	42.4%	-9.8%	41.1%	-4.9%
	3 mo	42.8%	-8.2%	41.1%	-4.9%	40.9%	-13.0%	40.1%	-7.2%
F	Initial	46.1%	N/A	43.2%	N/A	46.1%	N/A	43.3%	N/A
	1 mo	42.7%	-7.4%	40.3%	-6.7%	44.3%	-3.9%	42.4%	-2.1%
	3 mo	43.4%	-5.9%	41.7%	-3.5%	42.7%	-7.4%	41.8%	-3.5%
G	Initial	52.8%	N/A	48.7%	N/A	53.2%	N/A	47.9%	N/A
	1 mo	51.8%	-1.9%	47.5%	-2.5%	49.9%	-6.2%	47.1%	-1.7%
	3 mo	52.4%	-0.8%	47.8%	-1.8%	50.3%	-5.5%	49.0%	2.3%
H	Initial	49.0%	N/A	50.4%	N/A	48.8%	N/A	49.8%	N/A
	1 mo	49.2%	0.4%	50.2%	-0.4%	49.3%	1.0%	50.6%	1.6%
	3 mo	51.5%	5.1%	52.1%	3.4%	50.8%	4.1%	50.8%	2.0%
I	Initial	53.3%	N/A	55.4%	N/A	53.0%	N/A	54.9%	N/A
	1 mo	50.7%	-4.9%	51.6%	-6.9%	52.0%	-1.9%	54.3%	-1.1%
	3 mo	52.4%	-1.7%	53.3%	-3.8%	52.5%	-0.9%	51.3%	-6.6%

*FPF is calculated without actuator and valve stem deposition.

Table 5 Fine Particle Fraction* Results of samples D-I Stored at 25°C/60% Humidity

Sample	Time at 25C/60 (mo)	Beginning of Canister				End of Canister			
		Ave MF FPF (%)	% change from initial	Ave. FF FPF (%)	% change from initial	Ave MF FPF (%)	% change from initial	Ave. FF FPF (%)	% change from initial
D	Initial	37.8%	N/A	38.0%	N/A	41.5%	N/A	40.6%	N/A
	3 mo	38.3%	1.3%	37.5%	-1.3%		-100.0%		-100.0%
E	Initial	46.6%	N/A	43.2%	N/A	47.0%	N/A	43.2%	N/A
	3 mo	44.6%	-4.3%	41.7%	-3.5%		-100.0%		-100.0%
F	Initial	46.1%	N/A	43.2%	N/A	46.1%	N/A	43.3%	N/A
	3 mo	45.7%	-0.9%	43.1%	-0.2%		-100.0%		-100.0%
G	Initial	52.8%	N/A	48.7%	N/A	53.2%	N/A	47.9%	N/A
	3 mo	53.6%	1.5%	48.6%	-0.2%		-100.0%		-100.0%
H	Initial	49.0%	N/A	50.4%	N/A	48.8%	N/A	49.8%	N/A
	3 mo	49.8%	1.6%	51.6%	2.4%		-100.0%		-100.0%
I	Initial	53.3%	N/A	55.4%	N/A	53.0%	N/A	54.9%	N/A
	3 mo	52.6%	-1.3%	54.6%	-1.4%		-100.0%		-100.0%

*FPF is calculated without actuator and valve stem deposition.

The samples of Table 3 were tested in accordance with the samples in Table 2. As shown in Tables 3 and 4, the FPF for formoterol fumarate and mometasone furoate stays substantially the same over the period of time tested at increased stability conditions.

The foregoing descriptions of various embodiments of the invention are representative of various aspects of the invention, and are not intended to be exhaustive or limiting to the precise forms disclosed. Many modifications and variations may occur to those having skill in the art. It is intended that the scope of the invention shall be fully defined solely by the appended claims.



What is claimed is:

1. A method of manufacturing a pharmaceutical drug product comprising:
 - a) storing a container at a temperature greater than ambient conditions for at least about seven days, wherein said container comprises a suspension or solution comprising at least one active pharmaceutical agent, a propellant selected from the group consisting of 1,1,1,2-tetrafluoroethane, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane and a combination thereof and optionally excipients; and
 - b) conducting release testing on said container after said storing.
2. The method of claim 1, wherein said active pharmaceutical agent is partially soluble in ethanol.
3. A pharmaceutical drug product produced by the method of claim 1.
4. The method of claim 1, wherein said excipients are selected from the group consisting of co-solvents, surfactants, carriers and combinations of two or more thereof.
5. The method of claim 1, wherein said excipients are selected from the group consisting of ethanol, oleic acid and combinations of two or more thereof.
6. The method according to claim 1, wherein storing is for a period of time of at least about 2 weeks.
7. The method according to claim 1, wherein storing is for a period of time of at least about 3 weeks.
8. The method according to claim 1, wherein storing is for a period of time of at least about 4 weeks.
9. The method according to claim 1, wherein storing is for a period of time of at least about 5 weeks.
10. The method according to claim 1, wherein storing is for a period of time of at least about 6 weeks.
11. The method according to claim 1, wherein said temperature is between about 30° C and about 60° C.
12. The method of claim 1, wherein said temperature is between about 35°C and about 45°C.
13. The method of claim 1, wherein said temperature is about 40°C.
14. The method of claim 1, wherein said temperature is about 40°C and storing is for a period for at least 2 weeks.



15. The method of claim 1, wherein said at least one active pharmaceutical agent comprises mometasone furoate.

16. The method of claim 1, wherein said at least one active pharmaceutical agent comprises mometasone furoate and formoterol fumarate.

17. The formulation of claim 1, wherein said at least one active pharmaceutical agent comprises a corticosteroid selected from the group consisting of mometasone furoate; beclomethasone dipropionate; budesonide; fluticasone; dexamethasone; flunisolide; triamcinolone; (22R)-6.alpha.,9.alpha.-difluoro-11.beta.,21-dihydroxy-16.alpha.,17.alpha. - propylmethylenedioxy-4-pregnen-3,20-dione, tipredane, or a pharmaceutically acceptable salt, isomer or hydrate thereof.

18. The method according to claim 1, wherein the at least one active pharmaceutical agent is selected from the group consisting of an anticholinergic, a corticosteroid, a long acting beta agonist, phosphodiesterase IV inhibitor and combinations of two or more thereof.

19. The method of claim 1, wherein said container is manufactured by a method comprising:

a) introducing at least one active pharmaceutical agent, a chlorofluorocarbon free propellant selected from the group consisting of 1,1,1,2-tetrafluoroethane, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane and a combination thereof and optionally excipients selected from the group consisting of co-solvents, surfactant and combinations of two or more thereof, into a vessel that is held under pressure to form a suspension or solution;

b) circulating said suspension or solution from the vessel through a line which includes a filling head;

c) bringing said filling head into communication with said metered dose inhaler container through said valve of said metered dose inhaler container;

d) introducing a quantity of such suspension or solution into the container from the filling head of the line through said valve of said metered dose inhaler container;

e) withdrawing said filling head from said metered dose inhaler container;

f) sealing said metered dose inhaler container.

20. The method of claim 5, wherein said container is manufactured by a method comprising:
- a) mixing oleic acid and a portion of ethanol in a beaker and then adding to a chilled batching vessel;
 - b) adding the at least one active pharmaceutical agent to the chilled batching vessel;
 - c) rinsing any residual active pharmaceutical agent in the charging port into the batching vessel with ethanol;
 - d) mixing the ingredients until all of the desired amount of propellant to the batching vessel to cover the head of the in dwelling homogenizer;
 - e) chilling the ingredients to the desired temperature; and
 - f) pressure filling the desired amount of mixed ingredients into the containers.
21. A drug product comprising a metered dose inhaler container comprising comprising a propellant selected from the group consisting of 1,1,1,2-tetrafluoroethane, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane, and a combination thereof, and at least one active pharmaceutical agent having a fine particle size distribution that stays substantially the same over a period of time for about 6 months from the date of manufacture when stored at ambient conditions; wherein said at least one active pharmaceutical agent comprises a corticosteroid.
22. The product of claim 21, wherein said active pharmaceutical agent is partially soluble in ethanol.
23. The product of claim 21, further comprising excipients selected from the group consisting of co-solvents, surfactants, carriers and combinations of two or more thereof.
24. The product of claim 21, further comprising excipients selected from the group consisting of lactose, lecithin, ethanol, oleic acid and combinations of two or more thereof.
25. The product of claim 21, wherein said corticosteroid is selected from the group consisting of mometasone furoate; beclomethasone dipropionate; budesonide; fluticasone; dexamethasone; flunisolide; triamcinolone; (22R)-6.alpha.,9.alpha.-difluoro-11.beta.,21-dihydroxy-16.alpha.,17.alpha.-propylmethylenedioxy-4-pregnen-3,20-dione, tipredane, or a pharmaceutically acceptable salt, isomer or hydrate thereof.
26. The product of claim 21, wherein said at least one active pharmaceutical agent comprises mometasone furoate.
27. The product of claim 21, wherein said at least one active pharmaceutical agent comprises mometasone furoate and formoterol fumarate.

31

28. The product of claim 21, wherein said ambient conditions comprise a temperature between about 20°C and 25°C.

29. The product of claim 21, wherein the fine particle size distribution does not change more than about 20%.

30. The product of claim 21, wherein the fine particle size distribution does not change more than about 10%.

31. A drug product comprising a metered dose inhaler container comprising at least one active pharmaceutical agent, ethanol, a propellant selected from the group consisting of 1,1,1,2-tetrafluoroethane, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane, and a combination thereof; wherein said at least one active pharmaceutical agent has a fine particle fraction that stays substantially the same over a period of time for at least about 3 months from the date of manufacture when stored at ambient conditions; wherein said at least one active pharmaceutical agent comprises mometasone furoate.

32. The product of claim 31, wherein said at least one active pharmaceutical agent further comprises formoterol fumarate.

33. The product of claim 31, wherein said ambient conditions comprise a temperature between about 20°C and 25°C.

34. The product of claim 31, wherein the fine particle fraction does not change more than about 20%.

35. The product of claim 31, wherein the fine particle fraction does not change more than about 15%.

36. The product of claim 31, wherein the fine particle fraction does not change more than about 10%.

37. The product of claim 31, wherein the fine particle fraction does not change more than about 5%.

38. The product of claim 31, wherein the at least one active pharmaceutically active agent is selected from the group consisting of an anticholinergic, a corticosteroid, a long acting beta agonist, phosphodiesterase IV inhibitor and combinations of two or more thereof.

39. The product of claim 31, further comprising excipients selected from the group consisting of co-solvents, surfactants, carriers and combinations of two or more thereof.

40. The product of claim 31, further comprising excipients selected from the group consisting of lactose, lecithin, oleic acid and combinations of two or more thereof.

32

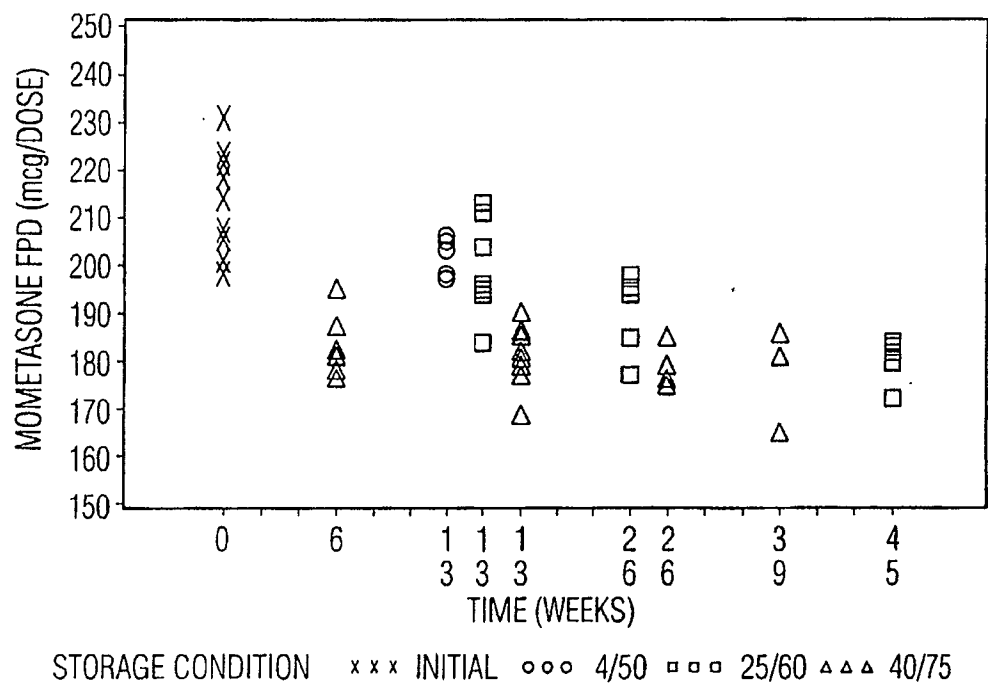


FIG. 1

33

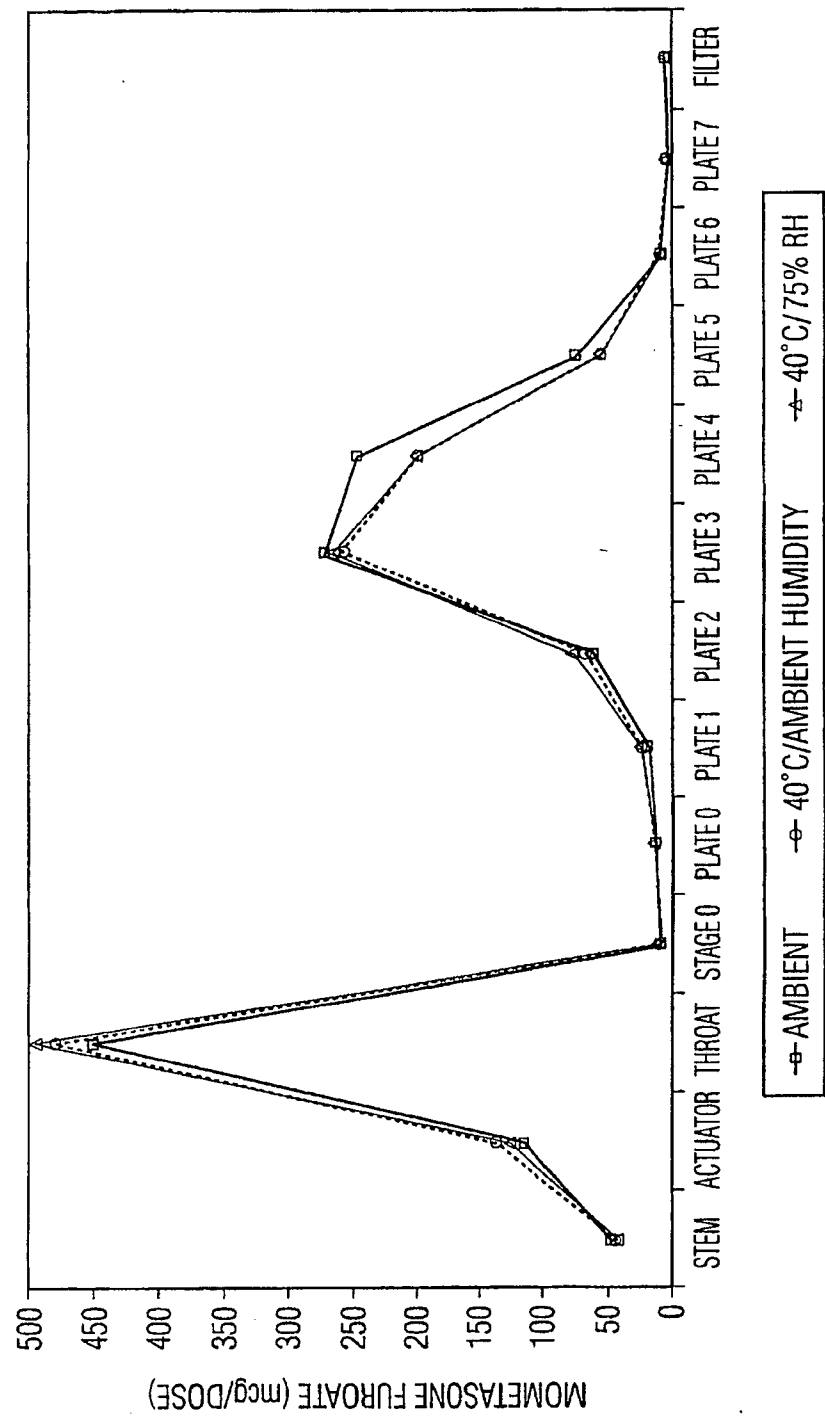


FIG. 2

34

3/4

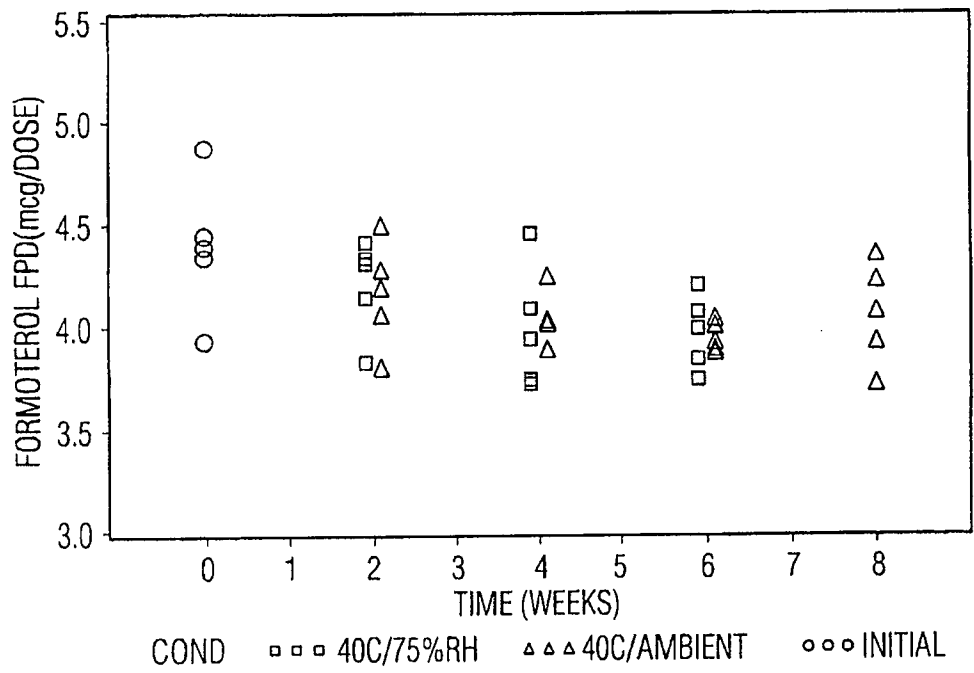


FIG. 3

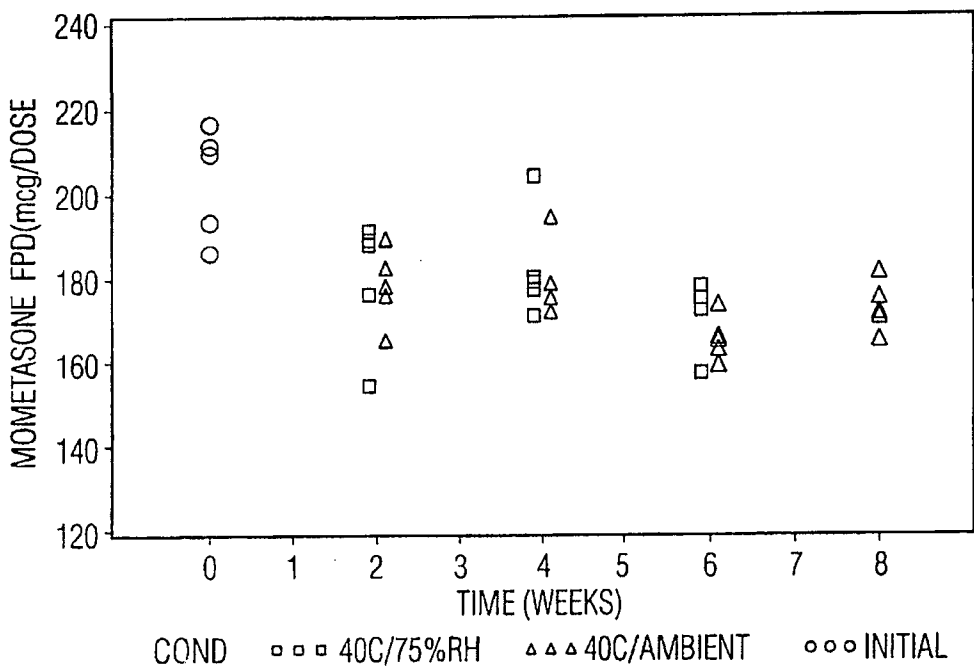


FIG. 4

25

4/4

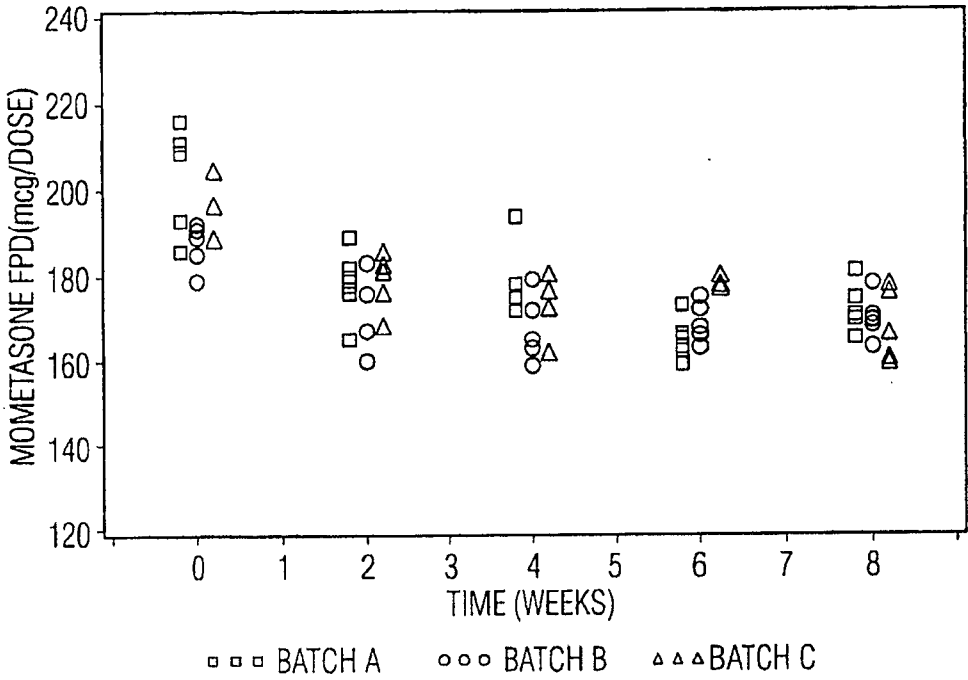


FIG. 5

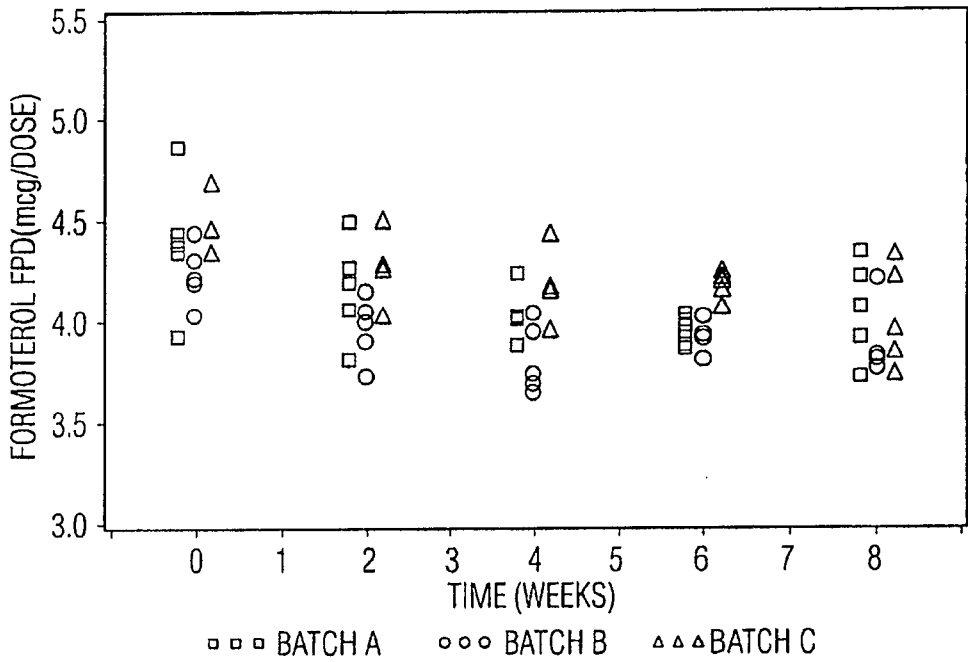


FIG. 6

26

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS ESTABLES

5 Campo del Invento

Este invento se relaciona con productos farmacéuticos estables tales como inhaladores de dosis medidas estables que incluyen un agente farmacéutico activo.

Antecedentes

- 10 Las composiciones farmacéuticas, tales como aquellas que se encuentran en inhaladores, pueden presentar problemas de estabilidad. Aquellos problemas de estabilidad pueden incluir la degradación de un agente farmacéutico activo (APA, por su sigla en inglés) o cambios en la distribución de la composición farmacéutica, tal como un cambio en los tamaños de partícula de un APA emitido desde un inhalador. Los cambios en la distribución del tamaño de partículas de un APA puede ser bastante problemático puesto que puede alterar la efectividad del producto farmacológico. Por ejemplo, un incremento en el tamaño de partículas del producto farmacológico puede alterar el área en donde el producto farmacológico es distribuido en el pulmón. Como resultado, la efectividad del producto farmacológico podría disminuirse.
- 15
- 20 Se ha encontrado que la distribución de tamaño de partículas finas (FSD, por su sigla en inglés) o fracción de partícula fina (FPF) para ciertos agentes farmacéuticos activos en un producto farmacológico cambia en el transcurso de un lapso de tiempo. Cualquier cambio en el FSD o FPF puede llevar a cuestionamientos sobre la eficacia o seguridad del producto farmacológico. Adicionalmente, cambios en la FSD o FPF son de particular interés con respecto a productos farmacológicos aprobados puesto que el producto farmacológico podría reprobar pruebas de estabilidad posteriores al ser éstas requeridas por cualquier autoridad reguladora. Como tal, sería entonces deseable proporcionar un producto farmacológico en inhalador con una distribución de tamaño de partícula fina sustancialmente estable y que pueda ser probado de manera confiable para así proporcionar un producto farmacológico aprobado.
- 25
- 30

Resumen del Invento

Varias realizaciones del presente invento proporcionan métodos para la fabricación de un producto farmacológico, los cuales incluyen almacenar un recipiente a una temperatura mayor a la temperatura ambiente por al menos siete días aproximadamente y llevar a cabo pruebas de liberación sobre el recipiente luego de su almacenamiento. Los productos fabricados mediante

este método tienen una distribución de tamaño de partícula fina (FSD) y fracción de partícula fina (FPF) en condiciones ambiente y en condiciones de estabilidad aceleradas más consistentes sobre la vida del producto farmacológico. De manera ventajosa, tales productos podrían cumplir con requisitos de prueba de manera más confiable y de manera más regular según se requiere para un producto farmacológico aprobado por autoridades reguladoras tales como la

Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos (USFDA) . De manera adicional, tales productos farmacológicos evitarían problemas de seguridad y eficacia con productos que podrían tener un cambio en la FSD o FPF. Estos métodos proporcionan un producto farmacológico que expone básicamente la misma distribución de partículas finas y fracción de partícula fina en condiciones ambiente sobre la vida del producto, lo cual usualmente es de dos años aproximadamente. El recipiente puede incluir una suspensión o solución la cual tiene por lo menos un agente farmacéuticamente activo, opcionalmente un propelente y opcionalmente excipientes. En varias realizaciones, el APA es por lo menos parcialmente soluble en etanol.

Varios aspectos del presente invento proporcionan un método para la fabricación de un producto farmacológico el cual incluye preparar un recipiente que incluye una suspensión o solución que a la vez incluye por lo menos un agente farmacéuticamente activo; y almacenar el recipiente. El almacenamiento del recipiente puede realizarse a una temperatura mayor a las de las condiciones ambiente por al menos siete días. De manera alternativa, almacenar el recipiente puede realizarse a una temperatura mayor a las de las condiciones ambiente por un periodo de aproximadamente 3 días seguido por el almacenamiento del recipiente por 3 días aproximadamente en condiciones ambiente y la repetición de tal almacenamiento según lo deseado hasta que el por lo menos un APA tenga una distribución de tamaño de partícula fina y/o una fracción de partícula fina que permanezca básicamente igual sobre un periodo de tiempo, como por ejemplo entre 2 meses y 2 años aproximadamente al estar almacenadas en condiciones ambiente. El recipiente también puede incluir un propelente tal como el 1,1,1,2- tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-

heptafluoropropano o una combinación de los mismos y excipientes de manera opcional. Este método puede incluir adicionalmente el llevar a cabo pruebas de liberación sobre el recipiente después de su almacenamiento.

- 5 Otro aspecto del invento proporciona un producto farmacológico producido por este método. Se evidenció que la distribución de tamaño de partícula del producto farmacológico permanecía básicamente igual sobre extensos periodos de tiempo. En varias realizaciones el por lo menos un agente farmacéuticamente activo incluía el furoato de mometasona y el formoterol fumarato. Excipientes opcionales útiles incluyen co- solventes, surfactantes y combinaciones de los
- 10 mismos. En varias realizaciones, el etanol es incluido como un excipiente.

Realizaciones adicionales del presente invento proporcionan un producto farmacológico, el cual incluye un recipiente, como por ejemplo un recipiente inhalador de dosis medida o un inhalador atomizador, como por ejemplo un recipiente atomizador nasal. El recipiente incluye una

15 formulación farmacéutica. La formulación puede incluir un propelente y opcionalmente uno o más excipientes como también por lo menos un agente farmacéuticamente activo. En varias realizaciones, el APA tiene una distribución de tamaño de partícula fina la cual permanece básicamente igual sobre un periodo de tiempo de por ejemplo 6 meses aproximadamente a partir de la fecha de fabricación durante un almacenamiento en condiciones ambiente. Varias

20 realizaciones proporcionan un producto farmacológico con un recipiente MDI el cual incluye etanol y un propelente, como por ejemplo 1,1,1,2- tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3- heptafluoropropano. Otras realizaciones proporcionan un recipiente inhalador atomizador nasal el cual incluye uno o más excipientes. En varias realizaciones en particular, el por lo menos un APA incluye un corticoesteroide.

25 Excipientes útiles incluyen el etanol. El etanol es un excipiente útil puesto que puede actuar como un co- solvente para APAs que necesiten de un co- solvente. El etanol puede asistir en humectar el APA y reducir la tensión superficial para ayudar a disolver un APA y permitir la preparación de una suspensión al colocarse en presencia de un propelente como 1,1,1,2- tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3- heptafluoropropano. En varias realizaciones, el por lo menos un

30 APA es por lo menos parcialmente soluble en etanol. Por lo menos parcialmente soluble en

etanol incluye aquellos APAs que son muy solubles en etanol como también aquellos APAs parcialmente solubles en etanol. Un producto farmacológico que incluya etanol puede considerarse en ser más robusto en que puede permanecer como una mejor suspensión por un periodo de tiempo más extenso luego de agitarse.

5

Condiciones de ambiente usualmente hacen referencia a un rango de temperatura entre 20° C y 25° C. Esencialmente lo mismo hace referencia a cuando la distribución de tamaño de partícula fina no cambia en más de 20% aproximadamente, preferiblemente en no más de 15%, de manera más preferible en no más de 10% y aún más preferible en no más de 5%.

10

Otras realizaciones proporcionan un producto farmacológico el cual incluye un recipiente inhalador de dosis medida el cual incluye por lo menos un agente farmacéutico activo, etanol y un propelente. El por lo menos un agente farmacéuticamente activo puede tener una fracción de partícula fina que permanece esencialmente igual por un periodo de tiempo de por lo menos 3 meses aproximadamente a partir de la fecha de manufactura al almacenarse bajo condiciones de ambiente. El por lo menos un agente farmacéuticamente activo puede incluir furoato de mometasona y de manera opcional formoterol fumarato. Las condiciones de ambiente hacen referencia a temperaturas entre 20° C y 25° C. De manera deseable, la fracción de partícula fina no cambia en más de 20% aproximadamente o en más de 15% aproximadamente, o en más de 10% o en más de 5%. Excipientes útiles incluyen co- solventes, surfactantes, vehículos y combinaciones de dos o más de los mismos. De manera más específica, excipientes útiles incluyen lactosa, lecitina, ácido oleico y combinaciones de dos o más de los mismos.

20

25

Varias realizaciones del presente invento proporcionan un método para estabilizar un producto farmacológico mediante el almacenamiento de un producto farmacológico por un lapso de tiempo. El producto farmacológico puede incluir un recipiente inhalador de dosis medida el cual incluye una suspensión o solución que a su vez incluye por lo menos un agente farmacéutico activo por un lapso de tiempo de por lo menos siete días a una temperatura por encima de condiciones de ambiente.

30

Periodos de almacenamiento útiles incluyen desde por lo menos 2 semanas aproximadamente hasta por lo menos 10 semanas aproximadamente a 40° C / RH (humedad relativa) ambiente. De manera más particular, los periodos de tiempo de estabilización útiles incluyen por lo menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 semanas aproximadamente. Un periodo de tiempo de estabilización particularmente útil es de por lo menos 6 semanas aproximadamente. Tiempos de estabilización o de almacenamiento adecuados además incluyen un lapso de tiempo de aproximadamente 2, 3, 4, 5 ó 6 semanas. Tiempos de almacenamiento útiles adicionales incluyen un periodo de tiempo de por lo menos 2 semanas aproximadamente, de por lo menos 3 semanas aproximadamente, de por lo menos 4 semanas aproximadamente, aproximadamente 5 semanas o de por lo menos 6 semanas aproximadamente. El paso de almacenamiento puede ocurrir antes de llevarse a cabo las pruebas de liberación en el inhalador de dosis medidas.

Las temperaturas de almacenamiento útiles incluyen temperaturas por encima de las condiciones de ambiente. Aquellas temperaturas específicamente útiles incluyen temperaturas entre 30° C y 60° C aproximadamente, entre 35° C y 45° C aproximadamente, aproximadamente 30° C, aproximadamente 35° C ó aproximadamente 40° C. En una realización las condiciones de almacenamiento están a una temperatura de aproximadamente 40° C por un lapso de por lo menos 2 semanas. En otra realización, las condiciones de almacenamiento son a una temperatura de aproximadamente 40° C por 4, 5 o 6 semanas aproximadamente.

En varias realizaciones, el almacenamiento puede llevarse a cabo usando un procedimiento cíclico en donde el producto puede almacenarse a una temperatura mayor a la temperatura ambiente por varios días como por ejemplo 3 días aproximadamente y luego bajo condiciones de ambiente por varios días como por ejemplo 3 días aproximadamente y repetirse según se desee hasta que la distribución de tamaño de partícula fina logre permanecer igual esencialmente sobre un lapso de tiempo como por ejemplo 6 meses bajo condiciones de ambiente. Temperaturas útiles mayores que la temperatura ambiente incluyen temperaturas entre 30° C y 60° C aproximadamente, entre 30° C y 50° C aproximadamente, entre 35° C y 45° C aproximadamente y aproximadamente 40° C.

Agentes farmacéuticos activos útiles incluyen anticolinérgicos, corticoesteroides, beta agonistas de larga duración, inhibidores de la fosfodiesterasa IV y combinaciones de las mismas. Tales APAs pueden ser útiles en la prevención o tratamiento de una enfermedad respiratoria, inflamatoria u obstructiva de la vía aérea. De manera específica, los agentes farmacéuticos activos útiles incluyen el furoato de mometasona, formoterol fumarato y combinaciones de los mismos.

Corticoesteroides útiles incluyen furoato de mometasona; dipropionato de beclometasona; budesonide; fluticasona; dexametasona; flunisolide; triamcinolona; (22R) - 6.alfa., 9.alfa.- difluoro- 11.beta., 21- dihidroxi- 16.alfa.,17.alfa.- propilmetilenodioxi- 4- pregnen- 3,20- diona, tipredane, o una sal, isómero o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos. Corticoesteroides útiles que sean parcialmente solubles en etanol incluyen el dipropionato de beclometasona; flunisolide; triamcinolona; furoato de mometasona.

Breve Descripción de los Dibujos

La figura 1 ilustra la distribución de partícula fina de furoato de mometasona para el MDI (inhalador de dosis medida) de 5 mcg de formoterol de fumarato / 200 mcg de furoato de mometasona después de 45 semanas de almacenamiento (datos por separado del ACI (Impactador de Cascada de Andersen)) .

La figura 2 ilustra perfiles de deposición con ACI de furoato de mometasona para el MDI de 5 mcg de formoterol de fumarato / 200 mcg de furoato de mometasona, seguido por un almacenamiento de dos semanas a 40° C/humedad ambiente y 40° C/75% humedad relativa (media de n = 5 para cada condición de almacenamiento) .

La figura 3 ilustra los datos de estabilización de dosis de partículas finas de formoterol fumarato para un lote fabricado a gran escala de MDI de 5 mcg de formoterol de fumarato / 200 mcg de furoato de mometasona, seguido por un almacenamiento a 40° C/75% humedad relativa y 40° C/humedad relativa ambiente.

La figura 4 ilustra los datos de estabilización de dosis de partículas finas de furoato de mometasona para un lote fabricado a gran escala de MDI de 5 mcg de formoterol de fumarato / 200 mcg de furoato de mometasona, seguido por un almacenamiento a 40° C/75% humedad relativa y 40° C/humedad relativa ambiente.

La figura 5 ilustra los datos de estabilización de dosis de partículas finas de furoato de mometasona para un MDI de 5 mcg de formoterol de fumarato / 200 mcg de furoato de mometasona, seguido por un almacenamiento a 40° C/humedad relativa ambiente.

La figura 6 ilustra los datos de estabilización de dosis de partículas finas de formoterol fumarato para un MDI de 5 mcg de formoterol de fumarato / 200 mcg de furoato de mometasona, seguido por un almacenamiento a 40° C/humedad relativa ambiente.

Descripción Detallada

Durante el desarrollo de los inhaladores, se encontró que al añadir un paso de almacenamiento al proceso de manufactura, la distribución de tamaño de partículas no cambiaba de manera significativa sobre un periodo de tiempo extenso en condiciones ambiente, tanto en temperatura ambiente como humedad relativa.

Sin ceñirse a ninguna teoría, se cree que los productos farmacológicos con un recipiente de MDI que incluyan alguna cantidad de etanol y un propelente, como lo es el 1,1,1,2- tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3- heptafluoropropano, o una combinación de los mismos y por lo menos un APA que sea parcialmente soluble en etanol, puede ser más susceptible a un cambio en la distribución de tamaño de partículas finas sobre un lapso de tiempo. Por lo tanto, los APAs que sean parcialmente solubles en etanol pueden estar expuestos a un mayor riesgo de un proceso de maduración de Ostwald. Varias realizaciones proporcionan un producto farmacológico con un recipiente MDI el cual incluye etanol y un propelente, como lo es el 1,1,1,2- tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3- heptafluoropropano, o una combinación de los mismos y por lo menos un APA que

tenga alguna solubilidad en etanol. Los APAs que son parcialmente solubles en etanol incluyen, pero no están limitados a la triamcinolona, flunisolide, beclometasona y furoato de mometasona.

13

Por lo tanto, varios aspectos del presente invento proporcionan un método para la manufactura de un producto farmacológico incluyendo la preparación de un recipiente que incluya una suspensión o solución que a su vez incluye por lo menos un agente farmacéutico activo, un propelente seleccionado a partir del grupo que consiste de 1,1,1,2- tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, y una combinación de los mismos y de manera opcional excipientes; el almacenamiento de dicho recipiente a una temperatura mayor a la de condiciones de ambiente por al menos siete días aproximadamente.

Periodos de almacenamiento útiles incluyen desde por lo menos 2 semanas aproximadamente hasta por lo menos 10 semanas aproximadamente a 40° C / humedad relativa ambiente. De manera más particular, los periodos de tiempo de estabilización útiles incluyen por lo menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 semanas aproximadamente. Un periodo de tiempo de estabilización particularmente útil es por lo menos 6 semanas aproximadamente. Tiempos de estabilización o de almacenamiento adecuados además incluyen un lapso de tiempo de aproximadamente 2, 3, 4, 5 ó 6 semanas. Tiempos de almacenamiento útiles adicionales incluyen un periodo de tiempo de por lo menos 2 semanas aproximadamente, de por lo menos 3 semanas aproximadamente, de por lo menos 4 semanas aproximadamente, aproximadamente 5 semanas o de por lo menos 6 semanas aproximadamente. El paso de almacenamiento puede ocurrir antes de llevarse a cabo las pruebas de liberación en el inhalador de dosis medidas.

Las temperaturas de almacenamiento útiles incluyen temperaturas por encima de las condiciones de ambiente. Aquellas temperaturas específicamente útiles incluyen temperaturas entre 30° C y 60° C aproximadamente, entre 35° C y 45° C aproximadamente, aproximadamente 30° C, aproximadamente 35° C ó aproximadamente 40° C. En una realización las condiciones de almacenamiento están a una temperatura de aproximadamente 40° C por un lapso de por lo menos 2 semanas. En otra realización, las condiciones de almacenamiento son a una temperatura de aproximadamente 40° C por 4, 5 o 6 semanas aproximadamente.

En varias realizaciones, el almacenamiento puede llevarse a cabo usando un procedimiento cíclico en donde el producto puede almacenarse a una temperatura mayor a la temperatura ambiente por varios días como por ejemplo 3 días aproximadamente y luego bajo condiciones de ambiente por varios días como por ejemplo 3 días aproximadamente y repetirse según se desee hasta que la distribución de tamaño de partícula fina logre permanecer igual esencialmente sobre un lapso de tiempo como por ejemplo 6 meses bajo condiciones de ambiente. Temperaturas útiles mayores que la temperatura ambiente incluyen temperaturas entre 30° C y 60° C aproximadamente, entre 30° C y 50° C aproximadamente, entre 35° C y 45° C aproximadamente y aproximadamente 40° C.

Agentes farmacéuticos activos útiles incluyen anticolinérgicos, corticoesteroides, beta agonistas de larga duración, inhibidores de la fosfodiesterasa IV y combinaciones de las mismas. Tales APAs pueden ser útiles en la prevención o tratamiento de una enfermedad respiratoria, inflamatoria u obstructiva de la vía aérea. De manera específica, los agentes farmacéuticos activos útiles incluyen el furoato de mometasona, formoterol fumarato y combinaciones de los mismos.

Corticoesteroides útiles incluyen furoato de mometasona; dipropionato de beclometasona; budesonide; fluticasona; dexametasona; flunisolide; triamcinolona; (22R) - 6.alfa., 9.alfa.- difluoro- 11.beta., 21- dihidroxi- 16.alfa.,17.alfa.- propilmetilenodioxi- 4- pregnen- 3,20- diona, tipredane, o una sal, isómero o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos. Corticoesteroides útiles que sean parcialmente solubles en etanol incluyen el dipropionato de beclometasona; flunisolide; triamcinolona; furoato de mometasona.

Anticolinérgicos útiles incluyen el (R) - 3- [2- hidroxí- 2,2- (ditien- 2- il) acetoxi]- 1- 1[2- (fenil) etil]- 1- azoniabicyclo[2.2.2]octano, glicopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, atropina metil nitrato, sulfato de atropina, ipratropio, extracto de belladona, escopolamina, metobromuro de escopolamina, metescopolamina, metobromuro de homatropina, hiosciamina, isopropilamida, orfenadrina, cloruro de benzalconio, bromuro de tiotropio, GSK202405, o una sal, isómero o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una combinación de dos o

más de los mismos. Los anticolinérgicos que se conozcan por ser parcialmente solubles en etanol incluyen, pero no se limitan a ipratropio y tiotropio.

MS

Beta agonistas de larga duración útiles incluyen el carmoterol, indacaterol, TA- 2005, albuterol, terbutalina, salmeterol, bitolterol, formoterol, fenoterol, metaprotenerol, GSK 159802, GSK 642444, GSK 159797, GSK 597901, GSK 678077, o una sal, isómero o hidrato farmacéuticamente aceptable del los mismos.

Inhibidores de la fosfodiesterasa IV útiles incluyen cilomilast, roflumilast, tetomilast, 1- [[5- (S) - aminoetil) - 2- [8- metoxi- 2- (trifluorometil) - 5- quinolinil]- 4- oxazolil]carbonil]- 4(R) - [(ciclopropilcarbonil) amino]- L- prolina etil éster o una sal, isómero o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El furoato de mometasona, el componente activo de NASONEX®, es un corticoesteroide anti-inflamatorio de nombre químico 9,21- dicloro- 11(beta) , 17- dihidroxi- 16(alfa) - metilpregna- 1,4- dieno- 3,20- diona 17- (2 furoato) . Este componente puede presentarse en una cantidad entre 25 y 500 microgramos aproximadamente por activación del MDI. Este producto es comercializado por Schering- Plough Corporation, en Kenilworth, NJ.

El formoterol fumarato es un broncodilatador beta₂- adrenérgico selectivo. Su nombre químico es (±) - 2- hidroxí- 5- [(1RS) - 1- hidroxí- 2- [(1RS) - 2- (4- metoxifenil) - 1- metiletil]- amino]etil]formanilida fumarato dihidrato. Este componente puede presentarse en una cantidad entre 3 y 50 microgramos aproximadamente por activación. Este producto es comercializado por Novartis Corporation, East Hanover, N.J., y Schering- Plough Corporation, en Kenilworth, NJ, bajo la marca FORADIL®.

Las formulaciones farmacéuticas en aerosol basadas en propelentes que existen en el estado de la técnica utilizan una mezcla de cloro fluorocarbonos líquidos como propelente, aunque muchos otros usan un único propelente. Tal como se conoce en el estado de la técnica, el propelente sirve como vehículo para tanto los agentes activos como los excipientes. El fluorotriclorometano, diclorodifluorometano y diclorotetrafluoroetano son los propelentes más comúnmente usados en

formulaciones en aerosol para la administración por inhalación. Sin embargo, tales
clorofluorocarbonos (CFCs) han sido implicados en la destrucción de la capa de ozono y su
producción está siendo eliminada. Se dice que los propelentes que no contienen CFCs son menos
dañinos para el ozono que la mayoría de los propelentes que contienen clorofluorocarbono. Los
5 sistemas propelentes que no contienen CFCs deben cumplir distintos criterios para inhaladores
presurizados de dosis medidas. Deben ser no tóxicos, estables y no deben reaccionar con el
medicamento y los otros componentes principales en la válvula/activador. Un propelente que ha
probado ser adecuado es el $\text{CF}_3\text{CHF}_2\text{CF}_3$ también conocido como HFA 227, HFC 227 ó
1,1,1,2,3,3,3- heptafluoropropano. Otro propelente de este tipo de uso en inhaladores de dosis
10 medidas es el $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$, también conocido como 1,1,1,2- tetrafluoroetano ó HFA 134a.

Formulaciones útiles usualmente pueden incluir HFA 227 ó HFA 134a, o una combinación de las
mismas, en combinación con furoato de mometasona y de manera opcional, formoterol fumarato,
un excipiente líquido, y un surfactante. El excipiente facilita la compatibilidad del medicamento
15 con el propelente y también disminuye la presión de descarga a un rango aceptable, es decir,
aproximadamente $2.76\text{-}5.52 \times 10^5$ newtons/metro² absoluto (entre 40 y 80 psi) , preferiblemente
 $3.45\text{-}4.83 \times 10^5$ newtons/metro² absoluto (entre 50 y 70 psi) . El excipiente escogido deberá ser
no reactivo con los medicamentos, relativamente no tóxico, y deberá tener una presión de vapor
por debajo de 3.45×10^5 newtons/metro² absoluto (50 psi) .

20 Los excipientes adecuados incluyen, pero no están limitados a co- solventes, surfactantes,
vehículos y combinaciones de los mismos. De manera más específica, excipientes útiles incluyen
el etanol, ácido oleico y combinaciones de los mismos.

25 Podrá añadirse de manera opcional un surfactante. Los surfactantes podrán ser cualquier
compuesto adecuado no tóxico que no reaccione con el medicamento y que sustancialmente
reduzca la tensión superficial entre el medicamento, el excipiente y el propelente y/o actúe como
un lubricante de válvula. Surfactantes útiles incluyen el ácido oleico el cual es disponible bajo
las marcas MEDNIQUE 6322 y EMERSOL 6321 (comercializado por Cognis Corp., Cincinnati,
30 Ohio) ; cloruro de cetilpiridinio (comercializado por Arrow Chemical, Inc., Westwood, NJ) ;
lecitina de soya disponible bajo la marca EPIKURON 200 (comercializado por Lucas Meyer

Decatur, Ill.) ; monolaurato de polioxietileno(20) sorbitan disponible bajo la marca TWEEN 20 (comercializado por ICI Specialty Chemicals, Wilmington, Del.) ; monoestearato de polioxietileno(20) sorbitan disponible bajo la marca TWEEN 60 (comercializado por ICI) ; monooleato de polioxietileno(20) sorbitan disponible bajo la marca TWEEN 80 (comercializado por ICI) ;
5 esteariléter de polioxietileno (10) disponible bajo la marca BRIJ 76 (comercializado por ICI) ; oleiléter de polioxietileno (2) disponible bajo la marca BRIJ 92 (comercializado por ICI) ; copolímero en bloque de polioxietileno- polioxipropileno- etilendiamina disponible bajo la marca TETRONIC 150 R1 (comercializado por BASF) ; copolímeros en bloque de polioxipropileno- polioxietileno disponible bajo las marcas PLURONIC L- 92, PLURONIC L-
10 121 y PLURONIC F 68 (comercializado por BASF) ; etoxilato de aceite de ricino disponible bajo la marca ALKASURF CO- 40 (comercializado por Rhone- Poulenc, Mississauga, Ontario, Canadá) ; y combinaciones de los mismos.

Excipientes adecuados incluyen “ácidos grasos de cadena media” lo cual se refiere a cadenas de grupos alquilo con terminaciones en grupos -COOH y con 6 a 12 átomos de carbono, preferiblemente entre 8 y 10 átomos de carbono. El término “ácidos grasos de cadena corta” se refiere a cadenas de grupos alquilo terminando en un grupo -COOH y con 4 a 8 átomos de carbono. El término “alcohol” incluye alcoholes C₁- C₃, tales como el metanol, etanol e isopropanol.

Otros excipientes útiles incluyen los diésteres de glicol de propileno de ácidos grasos de cadena media disponibles bajo la marca MIGL YOL 840 (comercializado por Huls America, Inc., Piscataway, NJ) ; ésteres triglicéridos de ácidos grasos de cadena media disponibles bajo la marca MIGL YOL 812 (comercializado por Huls) ; perfluorodimetilciclobutano disponible bajo la
25 marca VERTREL 245 (comercializado por E.I. DuPont de Nemours and Co. Inc. Wilmington, Del.) ; perfluorociclobutano disponible bajo la marca OCTAFLUOROCICLOBUTANO (comercializado por PCR Gainesville, FL) ; glicol de polietileno disponible bajo la marca EG 400 (comercializado por BASF Parsipanny, NJ) ; mentol (comercializado por Pluess- Stauffer International, Stanford, CT) ; monolaurato de glicol de propileno disponible bajo la marca
30 LAUROGLICOL (comercializado por Gattefosse, Elmsford, NY) ; monoetiléter de glicol de dietileno disponible bajo la marca TRANSCUTOL (comercializado por Gattefosse) ; glicérido

poliglicolizado de ácidos grasos de cadena media disponible bajo la marca LABRAFAC HYDRO WL 1219 (comercializado por Gattefosse) ; alcoholes tales como el etanol, metanol e isopropanol; aceite de eucalipto (comercializado por Pluses- Stauffer International) ; y combinaciones de los mismos.

5

Un cierto nivel mínimo de etanol puede utilizarse para proporcionar una distribución consistente y predecible del fármaco a partir de un dispensador de dosis medida. Niveles mínimos adecuados incluyen un 1 por ciento por peso aproximadamente de la totalidad de la formulación lo cual resulta en una distribución del fármaco marginalmente aceptable. Cantidades aumentadas de etanol generalmente mejoran las características de la distribución del fármaco. Sin embargo, para ayudar a prevenir el crecimiento cristalino del fármaco en la formulación, se puede limitar la concentración del etanol.

10

15

Para aquellas formulaciones que contienen etanol, el aguado del agente aumentador de volumen puede prepararse de manera ventajosa usando una cantidad adecuada de etanol. La pasta aguada es sujeta a una homogenización a alta presión antes de añadirse a lo que resta de la formulación.

20

Durante la manufactura, el formoterol y la mometasona son usualmente e inicialmente dispersados con una cantidad adecuada de HFA 134a y/o HFA 227 y, si aplica o etanol es deseado, es decir, una cantidad de etanol para ayudar con la dispersión pero no de tal manera que resulte en una solubilización parcial excesiva de cualquiera de los fármacos, para preparar un concentrado frío. Esta dispersión, usualmente luego de un mezclado a alto corte, es luego añadida a una segunda cantidad adecuada de HFA 134a y/o HFA 127 en forma líquida, enfriada hasta por debajo de su punto o rango de ebullición. Luego, la pasta aguada del agente aumentador de volumen (homogenizado) es añadida. De manera alterna, la pasta aguada del agente aumentador de volumen puede añadirse a la segunda cantidad adecuada del propelente antes de añadirse la dispersión del fármaco. Si se utiliza un surfactante, es preferiblemente disuelto a temperatura ambiente en una cantidad adecuada de etanol, y se añade bien sea a la dispersión que contiene el fármaco o la pasta aguada del agente aumentador de volumen.

25

30

Pueden usarse productos que contengan un tubo de aerosol equipado con válvulas dispensadoras convencionales, tales como las válvulas de dosis medidas. Pueden utilizarse dispensadores

convencionales y tubos de aerosol para contener una suspensión o una solución. Puede usarse un tubo de aerosol de vidrio o un tubo metálico, en particular el aluminio, con una superficie interior recubierta con un polímero, en particular un polímero de fluorocarbono. Las superficies internas, en particular las superficies de los componentes de la válvula, o la totalidad de la superficie

5 interna del dispensador puede estar recubierto con un polímero, en particular un polímero de fluorocarbono. Los polímeros de fluorocarbono adecuados incluyen polímero de fluorocarbono hechos de múltiplos de una o más de las siguientes unidades monoméricas: tetrafluoroetileno (PTFE) , etileno propileno fluorado (FEP) , perfluoroalcoxialcano (PFA) , etileno tetrafluoroetileno (ETFE) , fluoruro de vinilideno (PVDF) , y etileno tetrafluoroetileno clorado.

10 Aquellos polímeros que tienen una proporción relativamente alta de fluoro a carbono son por ejemplo los polímeros de perfluorocarbono, como por ejemplo PTFE, PFA, y FEP.

La válvula puede ser cualquier válvula medidora adecuada con una salida hecha de por ejemplo acero inoxidable, acetal, nailon, o tereftalato de polibutileno y con sellos hechos de nitrilo o un elastómero EPDM.

Métodos útiles para la preparación de un recipiente incluyen un proceso de llenado en frío y un proceso de llenado a presión. Por ejemplo, un método útil de preparación incluye la introducción de furoato de mometasona anhidra, un propelente libre de clorofluorocarbonos seleccionado a partir del grupo que consiste de 1,1,1,2- tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3- heptafluoropropano y una combinación de los mismos y de manera opcional excipientes seleccionados a partir del grupo que consiste de co- solventes, surfactantes y combinaciones de los mismos en un recipiente bajo presión para formar una suspensión o solución; circular la suspensión o suspensión a partir del recipiente por una manguera que incluye un cabezal de llenado; poner el cabezal de llenado en comunicación con el recipiente inhalador de dosis medida a través de la válvula de dicho recipiente inhalador de dosis medida; introducir una cantidad de dicha suspensión o solución dentro del recipiente desde el cabezal de llenado de la manguera a través de dicha válvula del recipiente inhalador de dosis medida; retirar el cabezal de llenado del recipiente inhalador de dosis medida; sellar el recipiente inhalador de dosis medida.

Ejemplos



Las muestras en las Tablas 1 y 2 están preparadas según el proceso de llenado en frío. En el proceso de llenado en frío, se añade el propelente HFA 227 enfriado a un recipiente para lotes enfriado y se agita continuamente. En un recipiente de concentrado, una mezcla de etanol y ácido oleico es preparada y añadida al recipiente para lotes para formar una mezcla de placebo. Luego, parte de la mezcla de placebo es transferida desde el recipiente para lotes hacia un recipiente de concentrado frío pre- enfriado. El(Los) agente(s) farmacéuticos(s) activo(s) es añadido al contenido enfriado en el recipiente de concentrado frío y es mezclado. El concentrado es mezclado en el recipiente de concentrado frío y luego transferido de vuelta al recipiente para lotes. La formulación resultante es mezclada de manera continua y mantenida entre - 50° C y - 60° C aproximadamente. La cantidad deseada de formulación es dispensada en latas pequeñas apropiadas como por ejemplo latas pequeñas de aluminio revestidas internamente con FEP, las cuales son inmediatamente selladas con válvulas de medición. Las unidades se someten a verificación de peso y a esfuerzos térmicos. Las unidades son almacenadas por al menos una semana, para permitir el equilibrio de válvulas, probadas su función en un 100% para una correcta función valvular y verificadas su peso en un 100%. Las unidades son estabilizadas a 40° C / humedad relativa ambiente por un periodo entre 4 y 6 semanas aproximadamente, y verificadas su peso en un 100%.

Tabla 1 Datos de estabilidad de la distribución de partículas finas luego de un almacenamiento a 40° C / 75% humedad relativa con la válvula abajo

5

Potencia Producto	Intervalos de tiempo (semanas)	Formoterol Fumarato (mcg/dosis)	Furoato de mometasona (mcg/dosis)
		Media (cambio % a partir de la inicial)	Media (cambio % a partir de la inicial)
Formoterol Fumarato (5 mcg) / Furoato de mometasona (50 mcg) dosis distribuida por activación	Inicial	6.3	60
	6	5.6 (- 11.1)	47 (- 21.7)
	13	5.5 (- 12.7)	51 (- 15.0)
	26	5.2 (- 17.5)	50 (- 16.7)
	39*	5.2 (- 17.5)	54 (- 10.0)
Formoterol Fumarato (5 mcg) / Furoato de mometasona (100 mcg) dosis distribuida por activación	Inicial	5.7	115
	13	5.0 (- 12.3)	98 (- 14.8)
	26	4.9 (- 14.0)	97 (- 15.7)
	39****	5.0 (- 12.3)	101 (- 12.2)
Formoterol Fumarato (5 mcg) / Furoato de mometasona (200 mcg) dosis distribuida por activación	Inicial	5.2	213
	6	4.6 (- 11.5)	183 (- 14.1)
	13 **	4.5 (- 13.5)	181 (- 15.0)
	26 ***	4.5 (- 13.5)	178 (- 16.4)
	39****	4.4 (- 15.4)	180 (- 15.5)
* n = 5 a este intervalo			
** n = 9 a este intervalo			
*** n = 5 a este intervalo.			
**** n = 4 a este intervalo			

Tabla 2 Composición de los MDIs de formoterol fumarato/furoato de mometasona

Ingrediente	Muestra					
	Producto 5/50 mcg (mg/activación medida) *		Producto 5/100 mcg (mg/ activación medida) *		Producto 5/200 mcg (mg/ activación medida) *	
	A1	A2	B1	B2	C1	C2
Formoterol Fumarato Dihidrato	0.0067	0.0061	0.0067	0.0061	0.0067	0.0061
Furoato de Mometasona Anhidra	0.0670	0.0605	0.1340	0.1210	0.2680	0.2420
Etanol/Alcohol deshidratado	1.2526	1.2526	1.2526	1.2526	1.2526	1.2526
Ácido oleico	0.0035	0.0035	0.0035	0.0035	0.0035	0.0035
1,1,1,2,3,3,3-Heptafluoropropano (Propelente 227)	68.2605	68.2676	68.1935	68.2071	68.0595	68.0861
Total	69.5903	69.5903	69.5903	69.5903	69.5903	69.5903
* Basado en una distribución de válvula teórica para una válvula de 50 mcl.						

Según se muestra en la Tabla 1, la FPD para el formoterol fumarato y el furoato de mometasona muestra una disminución en rAPAd en un periodo de dos semanas a 40° C / humedad relativa ambiente nivelándose en intervalos subsiguientes durante el lapso de estabilización del producto.

El perfil de estabilización del producto es determinado mediante el análisis de la FPD de los APAs al monitorear la distribución del tamaño de partícula aerodinámica (APSD) usando el Impactador de Cascada de Andersen (ACI) . El ACI (Aparato 1, US Pharmacopoeia 24, monógrafo <601>) fue utilizado así. Un papel de filtro (Whatman 934- AH) fue cortado para encajar la fase “F”, la cual fue incorporada en la pila. El resto de la pila fue ensamblada, incluyendo la garganta USP.

Las pruebas consisten de pringar disparos, esto usualmente usando unas cuatro activaciones y son disparados a través de un activador estándar. La válvula y el interior del obus de la válvula son limpiados con agua (30 ml) y luego con etanol (30 ml) y luego secado a cabal. Un activador de muestras sin utilizar fue usado para dispensar dosis mientras que el ACI aspiraba aire 28.3 litros

por minuto. Esto se mantuvo sellado en el puerto de la garganta USP con una arandela luego de cinco segundos después de la activación. Se hicieron seis disparos, usando el protocolo de activación descrito por razones de uniformidad de contenido. La fuente de vacío fue apagada 30 segundos después de la última activación. La unidad fue pesada.



5

El obus de la válvula (incluyendo el interior) , activador, garganta (incluyendo la arandela) , etapa 0 y cono de entrada, placas 0- 2, placas 3- 5, placas 6- 7 y el filtro fueron lavados por separado con un solvente adecuado. El diluyente de muestra fue utilizado para fines de uniformidad de contenido. Cada lavado fue analizado mediante cromatografía líquida de alta presión para

10

El cálculo de los parámetros tabulados fue de la siguiente manera: la fracción de partícula fina (FPF) es determinada por la cantidad de APA analizada de las placas 3 a la 7 dividido por el total de APA recuperado por el resto del impactador excluyendo la válvula y el activador de los cálculos. El FPF es representativo del fármaco que podría ser distribuido en el área deseada, como por ejemplo el pulmón. La dosis de partícula fina es el fármaco analizado a partir de las placas 3 a la 7 y el filtro (microgramos) . La dosis medida media es la recuperación total del fármaco a partir de todas las muestras diluyentes (microgramos) .

15

20 Durante las pruebas de estabilidad de los MDIs que tuvieran una suspensión de furoato de mometasona y formoterol fumarato, una disminución de la distribución de partículas finas media (FPD) se observó luego de un almacenamiento a 40° C/75% humedad relativa. Los datos indicaron un declive inicial en la FPD en el intervalo de prueba de las seis semanas, lo cual luego permaneció estable durante los siguientes intervalos de tiempo según la Tabla 1. No se observó

25

Tal como lo indica en la Figura 1, la disminución en la FPD también se observó luego de un almacenamiento a 25° C/60% humedad relativa pero a menor grado. Luego de 26 semanas de almacenamiento, la FPD para el furoato de mometasona se converge a un nivel similar según se

30

ve luego de seis semanas al almacenarse a 40° C/75% humedad relativa, demostrando así que la FPD se estabiliza en la misma meseta, pero a una diferente tasa dependiente de temperatura.

Los datos del ACI han proporcionado evidencia que la formulación podría haber demostrado un grado de maduración de Ostwald. El proceso de maduración de Ostwald se refiere al crecimiento de partículas más grandes en comparación a aquellas más pequeñas que tienen una mayor solubilidad que las grandes. En el proceso, las partículas más grandes empiezan a crecer a expensas de las partículas más pequeñas. Esto resulta en un aumento en la distribución de partículas finas más grandes y una correspondiente disminución en la distribución de partículas finas más pequeñas. Esto es consistente con la reducción observada en la FPD observado con respecto a la estabilidad. Un ejemplo del perfil de deposición del ACI del furoato de mometasona se observa en la Figura 2.

Los estudios fueron llevados a cabo para determinar el efecto de la temperatura, humedad, y tiempo sobre la estabilización de la APSD y la FPD de las APAs en los MDIs. Muestras de tres diferentes potencias fueron colocadas en condiciones de almacenamiento de 40° C/humedad relativa ambiente y 40° C/75% de humedad relativa. Se realizó ACI luego de 0, 2, 4 y 6 semanas de almacenamiento. Se realizó un ACI adicional luego de 8 semanas para aquellas unidades almacenadas a 40° C/humedad relativa ambiente. Los datos de la FPD para 5 mcg de formoterol fumarato y 200 mcg de furoato de mometasona en un MDI aparecen en las Figuras 3 y 4. Tal cual se muestra en las Figuras 3 y 4, parece ser que cambios en la distribución del tamaño de partículas finas es más frecuente para el furoato de mometasona que para el formoterol fumarato.

Ninguna diferencia fue observada en el desempeño de la FPD de formoterol fumarato y furoato de mometasona entre los conjuntos de datos obtenidos para 40° C/75% de humedad relativa y 40° C/humedad relativa ambiente, indicando que la estabilización del desempeño de la FPD no está influenciada por la humedad. Todas las potencias de producto exhibieron tendencias comparables para el desempeño de la FPD. Por lo tanto, pareciera que la humedad relativa y las diferentes cantidades/concentraciones de los APAs tienen un efecto mínimo sobre la estabilización del desempeño de la FPD. Las figuras 5 y 6 muestran que diferencias entre lotes eran mínimas o inexistentes.



Las muestras en la Tabla 3 fueron preparadas usando un proceso de llenado a presión, como el proceso de llenado a presión descrito en la US2004/0042973, el cual está incorporado en la presente. En un proceso de llenado a presión, los excipientes como el ácido oleico y una porción de etanol se mezclan en un vaso de laboratorio y luego se añaden al recipiente para lotes enfriado. Los agentes farmacéuticos activos como el formoterol fumarato y luego el furoato de mometasona son añadidos al recipiente para lotes enfriado. El etanol restante es luego usado para lavar cualquier APA residual que se adhiera al puerto de carga del recipiente para lotes. Se añade suficiente propelente HFA- 227 al recipiente para lotes para cubrir el cabezal del homogenizador. Cuando esté inmerso el cabezal del homogenizador, el enciende el homogenizador y la formulación es mezclada a la más alta velocidad. El propelente HFA- 227 restante es continuamente añadido al recipiente para lotes mientras se sigue con el mezclado a la más alta velocidad. Una vez todo el propelente es añadido, la velocidad del homogenizador es reducida. La formulación es mezclada y enfriada a - 5° C. La cantidad requerida de la formulación es llenada a presión a través de la cámara de medición dentro de una lata pequeña, como por ejemplo latas pequeñas de aluminio internamente revestida con FEP, previamente sellada mediante plisado al vacío a la válvula medidora. Las unidades son verificadas en peso y sometidas a esfuerzos térmicos en un baño de agua. Las unidades son almacenadas por un mínimo de una semana para permitir un equilibrio valvular. Las unidades son estabilizadas a 40° C/humedad relativa ambiente por un periodo de 6 semanas.

Tabla 3 Composiciones con MDI de 5 mcg/25 mcg Formoterol fumarato / furoato de mometasona

Ingrediente	Muestra (Cantidad teórica en mg/g)					
	A	B	C	D	E	F
Formoterol Fumarato Dihidrato	0.0914	0.0914	0.0914	0.0914	0.1827	0.1827
Furoato de Mometasona Anhidra	0.4562	0.4562	0.4562	0.4562	0.9125	0.9125
Etanol/Alcohol deshidratado	18.0000	14.0000	14.0000	10.0000	18.0000	16.0000
Ácido oleico	0.0500	0.0500	0.0000	0.0500	0.0500	0.0500
1,1,1,2,3,3,3-Heptafluoropropano (Propelente 227)	981.4024	985.4024	985.4524	989.4024	980.8548	982.8548
Total	1000.0000	1000.0000	1000.0000	1000.0000	1000.0000	1000.0000
Válvula medidora (mcl)	50	50	50	50	27	27
Tamaño de lata (mL)	15*	15*	15*	15*	10	10

Tabla 4 Resultados de Fracción de Partícula Fina* de Muestras D- I almacenadas a 40° C/75% de humedad relativa

Muestra	Intervalo a 40/75 (mes)	Inicio de la lata				Final de la lata			
		MF FPF promedio (%)	cambio % a partir de la inicial	MF FPF promedio (%)	cambio % a partir de la inicial	MF FPF promedio (%)	cambio % a partir de la inicial	MF FPF promedio (%)	cambio % a partir de la inicial
D	Inicial	37.8%	N/A	38.0%	N/A	41.5%	N/A	40.6%	N/A
	1 mes	36.8%	- 2.6%	36.4%	- 4.2%	36.9%	- 11.1%	36.4%	- 10.3%
	3 meses	38.5%	1.9%	37.4%	- 1.6%	36.6%	- 11.8%	37.1%	- 8.6%
E	Inicial	46.6%	N/A	43.2%	N/A	47.0%	N/A	43.2%	N/A
	1 mes	44.7%	- 4.1%	42.9%	- 0.7%	42.4%	- 9.8%	41.1%	- 4.9%
	3 meses	42.8%	- 8.2%	41.1%	- 4.9%	40.9%	- 13.0%	40.1%	- 7.2%
F	Inicial	46.1%	N/A	43.2%	N/A	46.1%	N/A	43.3%	N/A
	1 mes	42.7%	- 7.4%	40.3%	- 6.7%	44.3%	- 3.9%	42.4%	- 2.1%
	3 meses	43.4%	- 5.9%	41.7%	- 3.5%	42.7%	- 7.4%	41.8%	- 3.5%
G	Inicial	52.8%	N/A	48.7%	N/A	53.2%	N/A	47.9%	N/A
	1 mes	51.8%	- 1.9%	47.5%	- 2.5%	49.9%	- 6.2%	47.1%	- 1.7%
	3 meses	52.4%	- 0.8%	47.8%	- 1.8%	50.3%	- 5.5%	49.0%	2.3%
H	Inicial	49.0%	N/A	50.4%	N/A	48.8%	N/A	49.8%	N/A
	1 mes	49.2%	0.4%	50.2%	- 0.4%	49.3%	1.0%	50.6%	1.6%
	3 meses	51.5%	5.1%	52.1%	3.4%	50.8%	4.1%	50.8%	2.0%
I	Inicial	53.3%	N/A	55.4%	N/A	53.0%	N/A	54.9%	N/A
	1 mes	50.7%	- 4.9%	51.6%	- 6.9%	52.0%	- 1.9%	54.3%	- 1.1%
	3 meses	52.4%	- 1.7%	53.3%	- 3.8%	52.5%	- 0.9%	51.3%	- 6.6%

*La FPF fue calculada sin deposición de activador y obus de la válvula.

Tabla 5 Resultados de Fracción de Partícula Fina* de Muestras D- I almacenadas a 25° C/60% de humedad

Muestra	Intervalo a 25C/60 (mes)	Inicio de la lata				Final de la lata			
		MF FPF promedio (%)	cambio % a partir de la inicial	MF FF promedio (%)	cambio % a partir de la inicial	MF FPF promedio (%)	cambio % a partir de la inicial	MF FF promedio (%)	cambio % a partir de la inicial
D	Inicial	37.8%	N/A	38.0%	N/A	41.5%	N/A	40.6%	N/A
	3 meses	38.3%	1.3%	37.5%	- 1.3%	-	100.0%	-	100.0%
E	Inicial	46.6%	N/A	43.2%	N/A	47.0%	N/A	43.2%	N/A
	3 meses	44.6%	- 4.3%	41.7%	- 3.5%	-	100.0%	-	100.0%
F	Inicial	46.1%	N/A	43.2%	N/A	46.1%	N/A	43.3%	N/A
	3 meses	45.7%	- 0.9%	43.1%	- 0.2%	-	100.0%	-	100.0%
G	Inicial	52.8%	N/A	48.7%	N/A	53.2%	N/A	47.9%	N/A
	3 meses	53.6%	1.5%	48.6%	- 0.2%	-	100.0%	-	100.0%
H	Inicial	49.0%	N/A	50.4%	N/A	48.8%	N/A	49.8%	N/A
	3 meses	49.8%	1.6%	51.6%	2.4%	-	100.0%	-	100.0%
I	Inicial	53.3%	N/A	55.4%	N/A	53.0%	N/A	54.9%	N/A
	3 meses	52.6%	- 1.3%	54.6%	- 1.4%	-	100.0%	-	100.0%
* La FPF fue calculada sin deposición de activador y obus de la válvula.									

Las muestras de la Tabla 3 fueron evaluadas según las muestras en la Tabla 2. Según se muestra en la Tablas 3 y 4, la FPF para el formoterol fumarato y el furoato de mometasona permanece sustancialmente igual por el lapso evaluado bajo condiciones de estabilidad aumentadas.

Las descripciones anteriores de varias realizaciones del invento son representativas de varios aspectos del invento, y no pretenden limitarse a las formas precisas divulgadas. Muchas modificaciones y variaciones podrán ocurrírsele a aquellos expertos en el estado de la técnica. Se pretende que el alcance del invento esté completamente definido únicamente por las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES:

1. Un método para la fabricación de un producto farmacológico el cual comprende:

a) almacenar un recipiente a una temperatura mayor que las condiciones ambiente

por al menos siete días aproximadamente, en donde dicho recipiente comprende una suspensión o solución que comprende por lo menos un agente farmacéutico activo, un propelente seleccionado entre el grupo que consiste de 1,1,1,2- tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3- heptafluoropropano y una combinación de los mismos y de manera opcional, excipientes; y

b) llevar a cabo pruebas de liberación en dicho recipiente luego de dicho almacenamiento.

2. El método de la reivindicación 1, en donde dicho agente farmacéutico activo es parcialmente soluble en etanol.

3. Un producto farmacológico producido por el método de la reivindicación 1.

4. El método de la reivindicación 1, en donde dichos excipientes son seleccionados a partir del grupo que consiste de co- solventes, surfactantes, vehículos y combinaciones de dos o más de los mismos.

5. El método de la reivindicación 1, en donde dichos excipientes son seleccionados a partir del grupo que consiste de etanol, ácido oleico, y combinaciones de dos o más de los mismos.

6. El método según la reivindicación 1, en donde el almacenamiento es por un periodo de tiempo de por lo menos 2 semanas aproximadamente.

7. El método según la reivindicación 1, en donde el almacenamiento es por un periodo de tiempo de por lo menos 3 semanas aproximadamente.

8. El método según la reivindicación 1, en donde el almacenamiento es por un periodo de tiempo de por lo menos 4 semanas aproximadamente.

9

9. El método según la reivindicación 1, en donde el almacenamiento es por un periodo de tiempo de por lo menos 5 semanas aproximadamente.

5 10. El método según la reivindicación 1, en donde el almacenamiento es por un periodo de tiempo de por lo menos 6 semanas aproximadamente.

11. El método según la reivindicación 1, en donde dicha temperatura oscila entre 30° C y 60° C aproximadamente.

10 12. El método de la reivindicación 1, en donde dicha temperatura oscila entre 35° C y 45° C aproximadamente.

13. El método de la reivindicación 1, en donde dicha temperatura es aproximadamente 40° C.

15 14. El método de la reivindicación 1, en donde dicha temperatura es aproximadamente 40° C y el almacenamiento es por un periodo de por lo menos 2 semanas.

20 15. El método de la reivindicación 1, en donde dicho por lo menos un agente farmacéuticamente activo comprende el furoato de mometasona.

16. El método de la reivindicación 1, en donde dicho por lo menos un agente farmacéuticamente activo comprende el furoato de mometasona y formoterol fumarato.

25 17. La formulación de la reivindicación 1, en donde dicho por lo menos un agente farmacéuticamente activo comprende un corticoesteroide seleccionado a partir del grupo que consiste de furoato de mometasona; dipropionato de beclometasona; budesonide; fluticasona; dexametasona; flunisolide; triamcinolona; (22R) - 6.alfa., 9.alfa.- difluoro- 11.beta., 21-dihidroxi- 16.alfa.,17.alfa.- propilmetilenodioxi- 4- pregnen- 3,20- diona, tipredane, o una sal, 30 isómero o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

18. El método de la reivindicación 1, en donde dicho por lo menos un agente farmacéuticamente activo es seleccionado a partir del grupo que consiste de un anticolinérgico, un corticoesteroide, un beta agonista de larga duración, un inhibidor de la fosfodiesterasa IV y combinaciones de dos o más de los mismos.

60

5

19. El método de la reivindicación 1, en donde dicho recipiente es fabricado por un método el cual comprende:

- a) introducir el por lo menos un agente farmacéuticamente activo, un propelente libre de clorofluorocarbones seleccionado a partir del grupo que consiste de 1,1,1,2- tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3- heptafluoropropano y una combinación de los mismos y de manera opcional excipientes seleccionados a partir del grupo que consiste de co- solventes, surfactantes y combinaciones de los mismos en un recipiente bajo presión para formar una suspensión o solución;
- b) circular la suspensión o suspensión a partir del recipiente por una manguera que incluye un cabezal de llenado;
- c) poner el cabezal de llenado en comunicación con dicho recipiente inhalador de dosis medida a través de dicha válvula de dicho recipiente inhalador de dosis medida;
- d) introducir una cantidad de dicha suspensión o solución dentro del recipiente desde el cabezal de llenado de la manguera a través de dicha válvula del recipiente inhalador de dosis medida;
- e) retirar el cabezal de llenado de dicho recipiente inhalador de dosis medida;
- f) sellar dicho recipiente inhalador de dosis medida.

15

20

20. El método de la reivindicación 5, en donde dicho recipiente es fabricado por un método el cual comprende:

25

- a) mezclar el ácido oleico y una porción de etanol en un vaso de laboratorio y luego añadirlo al recipiente para lotes enfriado;
- b) añadir el por lo menos un agente farmacéutico activo al recipiente para lotes enfriado;
- c) lavar cualquier agente farmacéutico activo residual en el puerto de carga del recipiente para lotes con etanol;

30

- d) mezclar los ingredientes hasta que toda la cantidad deseada del propelente en el recipiente para lotes cubra el cabezal del homegenizador;
- e) enfriar los ingredientes hasta lograr la temperatura deseada; y
- f) llenar a presión la cantidad deseada de ingredientes mezclados en los recipientes.

5

21. Un producto farmacológico que comprende un recipiente inhalador de dosis medida que comprende un propelente seleccionado a partir del grupo que consiste de 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3- heptafluoropropano, y una combinación de los mismos, y por lo menos un agente farmacéutico activo con una distribución de tamaño de partícula fina que permanece esencialmente igual por un periodo de tiempo de aproximadamente seis meses a partir de la fecha de manufactura al almacenarse en condiciones ambiente; en donde dicho por lo menos un agente farmacéutico activo comprende un corticoesteroide.

10

22. El producto de la reivindicación 21, en donde dicho agente farmacéutico activo es parcialmente soluble en etanol.

15

23. El producto de la reivindicación 21, que además comprende excipientes seleccionados a partir del grupo que consiste de co- solventes, surfactantes, vehículos y combinaciones de dos o más de los mismos.

20

24. El producto de la reivindicación 21, que además comprende excipientes seleccionados a partir del grupo que consiste de lactosa, lecitina, etanol, ácido oleico y combinaciones de dos o más de los mismos.

25

25. El producto de la reivindicación 21, en donde dicho corticoesteroide es seleccionado a partir del grupo que consiste de furoato de mometasona; dipropionato de beclometasona; budesonide; fluticasona; dexametasona; flunisolide; triamcinolona; (22R) - 6.alfa., 9.alfa.- difluoro- 11.beta., 21- dihidroxi- 16.alfa.,17.alfa.- propilmetilenodioxo- 4- pregnen- 3,20- diona, tipredane, o una sal, isómero o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30

26. El producto de la reivindicación 21, en donde dicho por lo menos un agente farmacéutico activo comprende furoato de mometasona.

27. El producto de la reivindicación 21, en donde dicho por lo menos un agente farmacéuticamente activo comprende el furoato de mometasona y formoterol fumarato.

28. El producto de la reivindicación 21, en donde dichas condiciones de ambiente comprenden una temperatura entre 20° C y 25° C aproximadamente.

29. El producto de la reivindicación 21, en donde la distribución de tamaño de partículas finas no cambia en más del 20% aproximadamente.

30. El producto de la reivindicación 21, en donde la distribución de tamaño de partículas finas no cambia en más del 10% aproximadamente.

31. Un producto farmacológico que comprende un recipiente inhalador de dosis medida que comprende por lo menos un agente farmacéutico activo, etanol, un propelente seleccionado a partir del grupo que consiste de 1,1,1,2- tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3- heptafluoropropano, y una combinación de los mismos; en donde dicho por lo menos un agente farmacéutico activo tiene una fracción de partícula fina que permanece esencialmente igual por al menos un periodo de tiempo de aproximadamente tres meses a partir de la fecha de manufactura al almacenarse en condiciones ambiente; en donde dicho por lo menos un agente farmacéutico activo comprende furoato de mometasona.

32. El producto de la reivindicación 31, en donde dicho agente farmacéutico activo además comprende formoterol fumarato.

33. El producto de la reivindicación 31, en donde dichas condiciones de ambiente comprenden una temperatura entre 20° C y 25° C aproximadamente.

34. El producto de la reivindicación 31, en donde la fracción de partícula fina no cambia en más del 20% aproximadamente.



5 35. El producto de la reivindicación 31, en donde la fracción de partícula fina no cambia en más del 15% aproximadamente.

36. El producto de la reivindicación 31, en donde la fracción de partícula fina no cambia en más del 10% aproximadamente.

10 37. El producto de la reivindicación 31, en donde la fracción de partícula fina no cambia en más del 5% aproximadamente.

15 38. El producto de la reivindicación 31, en donde el por lo menos un agente farmacéuticamente activo es seleccionado a partir del grupo que consiste de un anticolinérgico, un corticoesteroide, un beta agonista de larga duración, un inhibidor de la fosfodiesterasa IV y combinaciones de dos o más de los mismos.

20 39. El producto de la reivindicación 31, que además comprende excipientes seleccionados a partir del grupo que consiste de co- solventes, surfactantes, vehículos y combinaciones de dos o más de los mismos.

40. El producto de la reivindicación 31, que además comprende excipientes seleccionados a partir del grupo que consiste de lactosa, lecitina, ácido oleico y combinaciones de dos o más de los mismos.

Resumen

Varios aspectos del presente invento proporcionan métodos para la fabricación de un producto farmacológico, los cuales incluyen almacenar un recipiente a una temperatura mayor a las de las condiciones de ambiente por al menos siete días aproximadamente y realizar pruebas de liberación en el recipiente luego del almacenamiento. Aquellos productos fabricados mediante este método tienen una distribución de tamaño de partícula fina (FSD) y una fracción de partícula fina (FPF) más consistente en condiciones ambiente y en condiciones de estabilidad acelerada sobre la vida del producto farmacológico. De manera ventajosa, tales productos podrán de manera más confiable y regular pasar requisitos de prueba tal como lo requiere un producto farmacológico aprobado por autoridades reguladoras como lo es la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (USFDA).

15

20

1/4

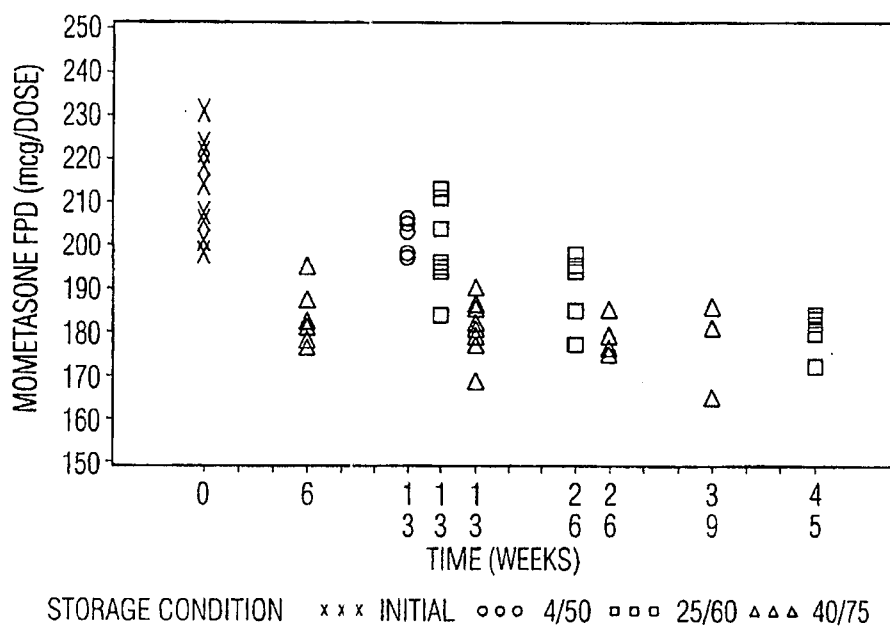


FIG. 1

2/4

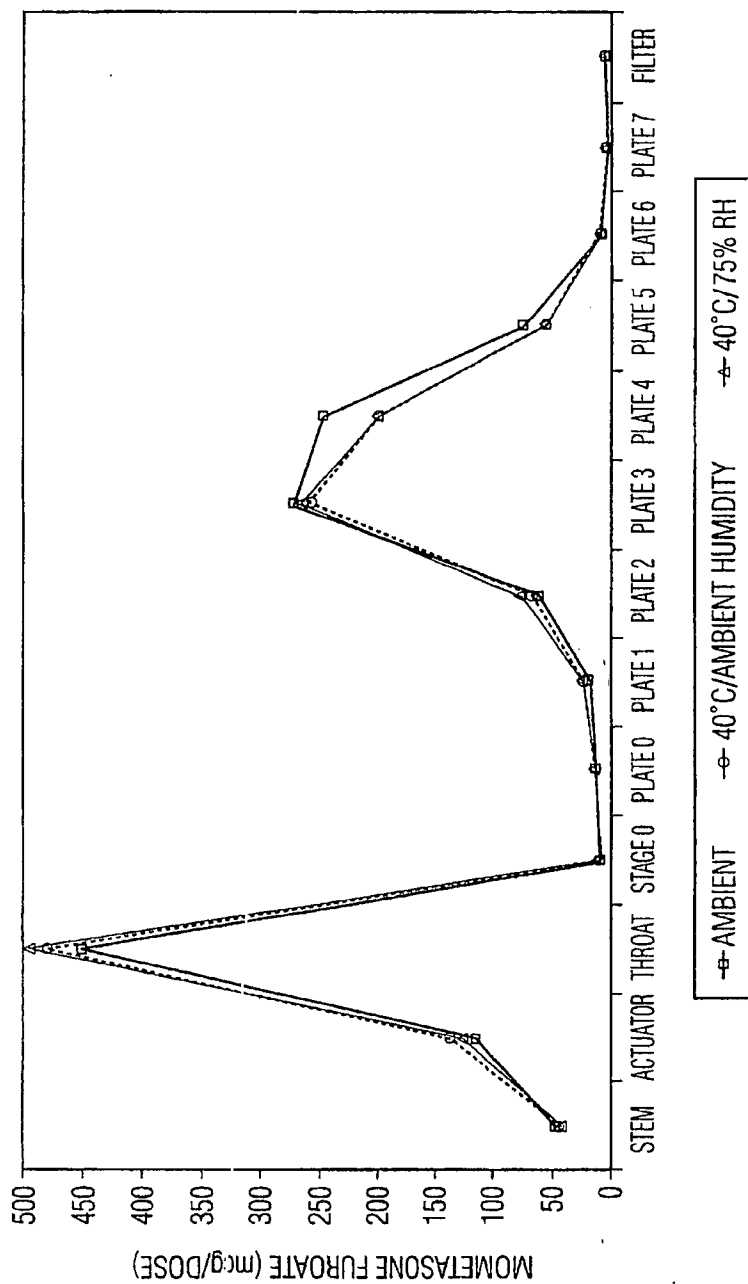


FIG. 2

66

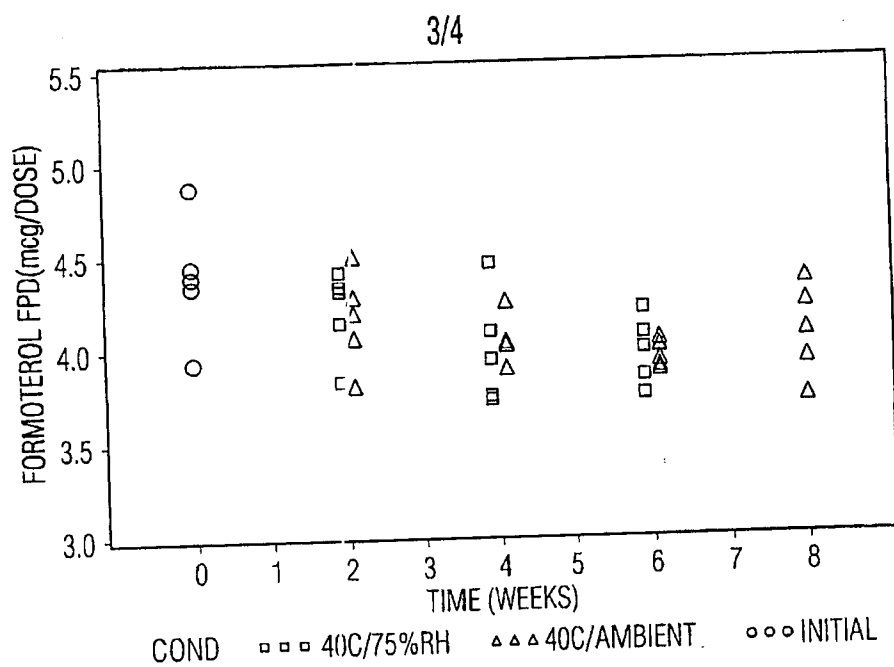


FIG. 3

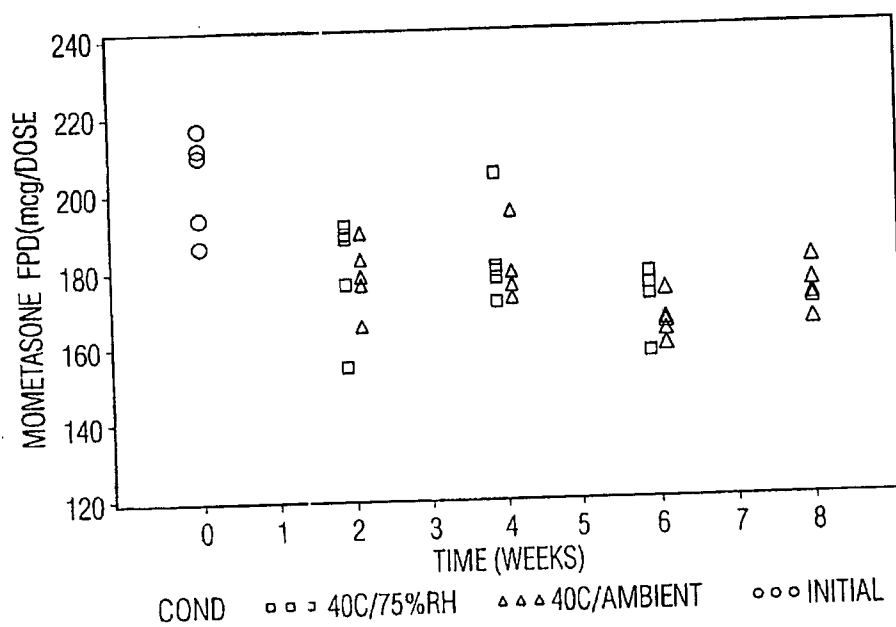


FIG. 4

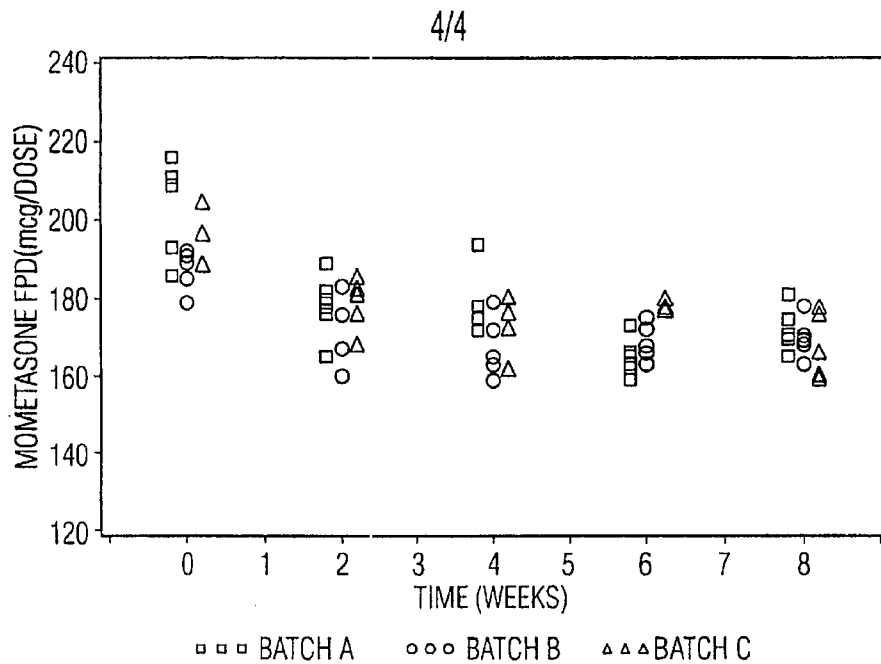


FIG. 5

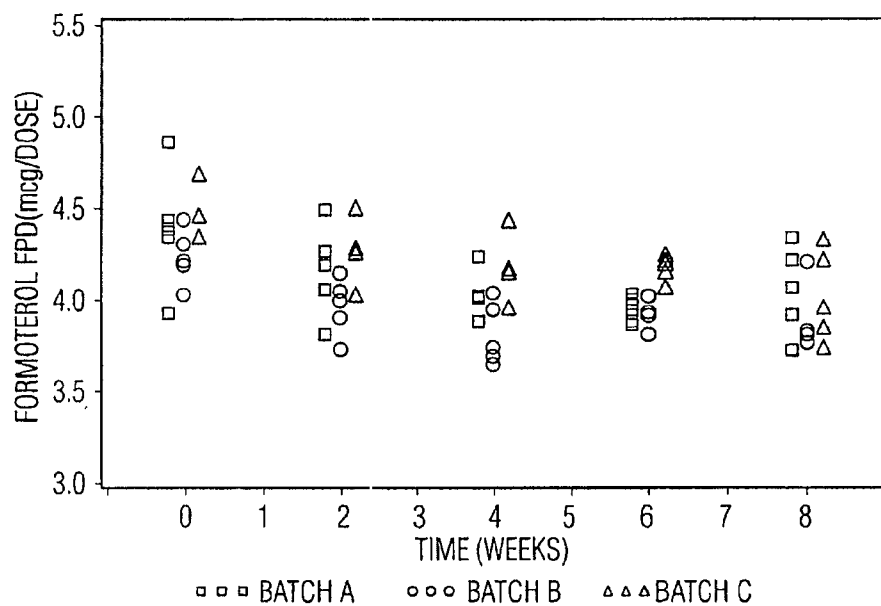


FIG. 6

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/00 A61K31/58 A61K9/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98/08519 A (SCHERING CORP [US]) 5 March 1998 (1998-03-05) claims; examples	3, 17, 21-26, 28-31, 33-40
X	WO 03/020253 A (SCHERING CORP [US]; SEQUEIRA JOEL A [US]; SHARPE STEFAN A [US]; HART J) 13 March 2003 (2003-03-13) page 4, line 4 - line 16 page 13, line 11 - page 14, line 10 examples 2-7 example 8 claims	1-40



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 October 2007

Date of mailing of the international search report

05/11/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Boulois, Denis

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/041931 A (SCHERING CORP [US]; BERRY JULIANNE [US]; SHERWOOD JILL K [US]; CHAUDHR) 12 May 2005 (2005-05-12) claims; examples page 5, line 12 - line 26 -----	1-40
X	WO 02/072448 A (CHIESI FARMA SPA [IT]; LEWIS DAVID [GB]; GANDERTON DAVID [GB]; MEAKIN) 19 September 2002 (2002-09-19) claims; examples -----	1-40
X	WO 96/29985 A (MINNESOTA MINING & MFG [US]) 3 October 1996 (1996-10-03) claim 14; examples -----	1-14, 21-24, 28-31, 33-40
X	WO 00/35441 A (BAKER NORTON PHARMA [US]) 22 June 2000 (2000-06-22) claim 15; examples -----	1-14, 21-24, 28-31, 33-40
X	WO 03/086350 A (3M INNOVATIVE PROPERTIES CO [US]; SLOWEY ALEXANDER D [GB]; BOSWELL SUS) 23 October 2003 (2003-10-23) examples -----	3,17, 21-40

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9808519	A	05-03-1998	AT 202936 T	15-07-2001
			AU 719079 B2	04-05-2000
			AU 4232997 A	19-03-1998
			BR 9711445 A	24-08-1999
			CA 2263905 A1	05-03-1998
			CN 1233960 A	03-11-1999
			CZ 9900632 A3	14-07-1999
			DE 69705628 D1	16-08-2001
			DE 69705628 T2	08-05-2002
			DK 927037 T3	24-09-2001
			EP 0927037 A1	07-07-1999
			ES 2159148 T3	16-09-2001
			GR 3036674 T3	31-12-2001
			HK 1018206 A1	12-10-2001
			ID 18137 A	05-03-1998
			IL 128714 A	29-05-2003
			JP 3264496 B2	11-03-2002
			JP 2000503673 T	28-03-2000
			KR 20000035879 A	26-06-2000
			NO 990956 A	28-04-1999
			NZ 334112 A	28-07-2000
			PL 331828 A1	02-08-1999
			PT 927037 T	31-10-2001
			SK 25399 A3	10-12-1999
			TR 9900379 T2	21-05-1999
			TW 475901 B	11-02-2002
			ZA 9707668 A	26-02-1998
WO 03020253	A	13-03-2003	BR 0212089 A	03-08-2004
			CA 2457926 A1	13-03-2003
			CN 1649568 A	03-08-2005
			EP 1420759 A2	26-05-2004
			HU 0401514 A2	28-12-2004
			JP 2005502675 T	27-01-2005
			MX PA04001875 A	15-06-2004
			NO 20041277 A	26-03-2004
			NZ 530987 A	31-08-2006
			ZA 200401419 A	19-11-2004
WO 2005041931	A	12-05-2005	AU 2004285447 A1	12-05-2005
			BR PI0415707 A	19-12-2006
			CA 2542530 A1	12-05-2005
			CN 1870976 A	29-11-2006
			EP 1684717 A2	02-08-2006
			JP 2007509147 T	12-04-2007
			KR 20060106823 A	12-10-2006
			MX PA06004331 A	05-06-2006
WO 02072448	A	19-09-2002	BR 0208363 A	09-03-2004
			CA 2437746 A1	19-09-2002
			EP 1241113 A1	18-09-2002
			JP 2004526495 T	02-09-2004
			NZ 528443 A	27-08-2004
WO 9629985	A	03-10-1996	AU 4927996 A	16-10-1996
			CA 2215255 A1	03-10-1996
			EP 0817611 A1	14-01-1998
			JP 11502837 T	09-03-1999

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9629985	A		US	5653961 A	05-08-1997
WO 0035441	A	22-06-2000	AU	776257 B2	02-09-2004
			AU	2194900 A	03-07-2000
			BR	9916829 A	23-10-2001
			CA	2355932 A1	22-06-2000
			CZ	20012216 A3	17-04-2002
			EP	1140059 A2	10-10-2001
			HU	0200014 A2	29-06-2002
			JP	2002532418 T	02-10-2002
			PL	348809 A1	17-06-2002
			TW	574038 B	01-02-2004
			US	6004537 A	21-12-1999
WO 03086350	A	23-10-2003	AU	2003225915 A1	27-10-2003
			EP	1492499 A1	05-01-2005



PCT

[1]

[]

- ☒ ☒ ☒
☒ ☒ ☒
☒ ☒ ☒
☐ ☐ ☐
☒ ☐ ☐

INCOMPLETA [1]

[1]

- []
[]
[]
[]

INCOMPLETA []

1

- []
[]
[]
[]

INCOMPLETA []

COMPLETA []

Maria B S

Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 00000

No. 09-082384- -00000-0000

Fecha: 2009-08-06 17:17:23 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'

Conmutador: 3 82 0840

Fax: 3505220

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Boqotá D.C. - Colombia