



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 28649 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 9/72; A61K 31/47407; B65D 83/14**
- (43) Date de publication : **01.06.2007**

-
- (21) N° Dépôt : **29511**
- (22) Date de Dépôt : **04.12.2006**
- (30) Données de Priorité : **13.05.2004 EP 04011425.8**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2005/002041 25.02.2005**
- (71) Demandeur(s) : **CHIESI FARMACEUTICI S.P.A., VIA PALERMO 26/A I-43100 PARMA (IT)**
- (72) Inventeur(s) : **MEAKIN, Brian ; LEWIS, David ; JOHNSON, Robert ; CHURCH, Tanya**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

-
- (54) Titre : **PRODUITS DE FORMULATION D'AEROSOL MEDICINALE A STABILITE CHIMIQUE AMELIOREE**
- (57) Abrégé : L'invention concerne un produit de formulation d'aérosol médicamenteuse à stabilité chimique améliorée comprenant un aérosol-doseur sous pression comprenant une boîte d'aérosol équipée d'une valve doseuse présentant des joints d'étanchéité et/ou des joints d'étanchéité statiques conçus dans un produit de vulcanisation d'une composition élastomère de butylcaoutchouc, un agent de réticulation destiné au butylcaoutchouc et un accélérateur destiné à l'agent de réticulation, l'accélérateur comprenant un composé de polysulfure dérivé d'un acide dithiocarbonique substitué ou d'un dérivé de celui-ci, l'aérosol-doseur sous pression renfermant, dans la boîte d'aérosol, une formulation d'aérosol médicamenteuse comprenant un agoniste (beta)₂ à action prolongée, un propulseur à base d'hydrofluorocarbure, un co-solvant et un acide minéral comme stabilisant pour le principe actif.

ABREGE

L'invention concerne un produit de formulation d'aérosol médicinale à stabilité chimique améliorée comprenant un aérosol-doseur sous pression comprenant une boîte d'aérosol équipée d'une valve doseuse présentant des joints d'étanchéité et/ou des joints d'étanchéité statiques conçus dans un produit de vulcanisation d'une composition élastomère de butylcaoutchouc, un agent de réticulation destiné au butylcaoutchouc et un accélérateur destiné à l'agent de réticulation, l'accélérateur comprenant un composé de polysulfure dérivé d'un acide dithiocarbonique substitué ou d'un dérivé de celui-ci, l'aérosol-doseur sous pression renfermant, dans la boîte d'aérosol, une formulation d'aérosol médicinale comprenant un agoniste β_2 à action prolongée, un propulseur à base d'hydrofluorocarbone, un co-solvant et un acide minéral comme stabilisant pour le principe actif.

PRODUITS DE FORMULATION D'AEROSOL MEDICINALE A STABILITE CHIMIQUE
AMELIOREE

La présente invention concerne des produits de formulation d'aérosol médicamenteux et, en particulier, des produits d'aérosol tels que les aérosols-doseurs. (MDI) pour la livraison des formulations d'aérosol contenant un ingrédient actif soumis à la dégradation dans un temps prolongé lorsqu'il est stocké dans un aérosol-doseur. Les aérosols-doseurs sont, actuellement, les moyens les plus efficaces et les mieux admis pour la délivrance la plus précise des médicaments à petites doses dans l'appareil respiratoire humaine. Les agents thérapeutiques généralement délivrés par la voie d'inhalation incluent les broncho-dilatateurs d'agoniste adrénergique β_2 , en particulier les agonistes β_2 agissant à long terme.

Les MDI comportent une boîte à pression résistante remplies typiquement d'un produit tel qu'un médicament dissout dans un propulseur liquéfié ou des particules micronisées suspendues dans un propulseur liquéfié où le récipient est équipé d'une soupape de dosage. Le fonctionnement de la soupape de dosage permet à une petite portion du produit pulvérisateur d'être libérée par lequel la pression du propulseur liquéfié porte les particules dissoutes ou micronisées de médicament en dehors du récipient au patient. Le déclencheur de valve est utilisé pour diriger la pulvérisation de l'aérosol dans l'oropharynx du patient.

Généralement, la valve inclut un joint de soupape en caoutchouc (un diaphragme ou une garniture) prévu pour permettre le mouvement réciproque de la tige de valve tout en empêchant la fuite du propulseur du récipient.

Les joints de soupape en caoutchouc précités sont faits généralement d'une matière élastomère basée sur la technologie traditionnelle de vulcanisation d'un polymère en caoutchouc synthétique ou naturel.

Dans quelques documents de l'art antérieur et par exemple dans WO 93/11743, page 8, les lignes 4-9, WO 02/02167 de la page 13, la ligne 16 à la page 14, la ligne 23, les caoutchouc en halobutyle ou en butyle sont décrits indifférent ainsi que l'autre matière élastomère telle que le polyéthylène à faible densité, les caoutchoucs butadiène-acrylonitrile noirs et blancs, le néoprène et beaucoup d'autres comme les matériaux pour les garnitures à employer dans les valves pour les aérosols-doseurs pressurisés par des propulseurs hydro-fluoro-carbon (HFA ou HFC).

Au contraire, dans PE 708805 il a été affirmé que les dispositifs conventionnels impliquant des diaphragmes [c.-à-d. des garnitures ou des garnitures d'étanchéité] du néoprène (polychloroprène), le caoutchouc en butyle, les caoutchoucs "buna" en butadiène-acrylonitrile permettent la fuite substantielle de HFC- 134a ou HFC-227 de certaines formulations supplémentaires. Cette fuite peut entraîner une augmentation substantielle de la concentration de l'ingrédient actif dans la formulation, aboutissant à la livraison d'une inexacte. En outre dans quelques formulations la tige de valve tend à coller, hésiter, ou traîner pendant le cycle de mise en action. Pour résoudre ces problèmes dans PE 708 805 une matière de diaphragme stable aux changements dimensionnels une fois exposés à HFC-134 comportant un caoutchouc en éthylène-propylène-diène (EPDM) a été fournie.

Récemment dans WO 03/078538 au nom de Bepak une garniture pour une valve à l'emploi dans un dispositif de distribution pharmaceutique formé par une composition élastomère particulière comportant un ou plusieurs polyisobutylènes, polybutènes, caoutchouc en butyle, un caoutchouc en butyle halogéné et des dérivés ont été réclamés. La composition élastomère particulière comporte en fait un polymère isobutylène ou un copolymère, un agent de réticulation, et un accélérateur pour l'agent de réticulation lorsque l'accélérateur inclut un composé en polysulfure dérivé d'un acide dithiocarbonique ou de son dérivé.

Le problème technique tendanciel de la présente invention est de fournir un produit de formulation d'aérosol médical, en particulier un aérosol-doseur (MDI) pour la livraison des formulations d'aérosol, où la stabilité chimique d'une classe préférée des agonistes β agissant à long terme car les agents thérapeutiques contenus dans la formulation d'aérosol à livrer par un aérosol-doseur est améliorés, c.-à-d. la période de vie du produit de formulation d'aérosol médicinal pour la livraison des formulations d'aérosol contenant un tel genre d'ingrédient actif est prolongée.

Ce problème technique est résolu conformément à la présente invention par un produit de formulation d'aérosol médicinal avec une stabilité chimique améliorée, comportant un aérosol-doseur pressurisé, comportant une boîte d'aérosol équipée d'une valve doseuse équipée de joint d'étanchéité et/ou garniture faites d'un vulcanisate d'une composition élastomérique d'un caoutchouc en butyle, un de réticulation pour le caoutchouc en butyle, et un accélérateur pour l'agent de réticulation, où l'accélérateur inclut un composé de polysulfure dérivé d'un acide dithiocarbonique substitué ou de son dérivé, où l'aérosol-doseur pressurisé contient dans la boîte d'aérosol une formulation d'aérosol médicinal contenant un agoniste β 2 agissant à long terme, un propulseur d'hydrofluorocarbone, un co-solvant, et un acide minéral

comme stabilisateur pour l'ingrédient actif. Les exemples des acides minéraux appropriés sont l'acide chlorhydrique, phosphorique, nitrique et sulfurique.

Le schéma 1 montre un aérosol-doseur typique de l'art antérieur.

Le schéma 2a montre une valve doseuse pour l'usage inversé (Valois, France).

Le schéma 2b montre une valve doseuse pour l'usage droit (Bespak, Royaume-Uni).

Concernant le schéma 1, l'aérosol-doseur typique comporte une boîte (1), un déclencheur (2), une valve doseuse (3) et un orifice de déclencheur (4).

La valve doseuse devrait fournir exactement une quantité mesurée de produit qui devrait être reproductible non seulement pour chaque dose fournie du même paquet, mais de paquet au paquet. Deux types de base de valve doseuse sont disponibles, un pour l'usage inversé (voir la figure 2a) et l'autre pour l'usage droit (voir la figure 2b). Généralement, les valves pour l'usage droit contiennent un tube immergé capillaire (303) et sont employées avec le type aérosols de solution. D'autre part, la suspension ou les aérosols de dispersion utilisent une valve pour l'usage inversé, qui ne contient pas un tube immergé. Les figures 2a et 2b illustrent ensemble les types de valves et sont typiques pour ceux commercialement disponibles.

Dans les figures à et 2b, les signes de référence ont les significations suivantes :

Figure 2a :

31	=	Boîtier/corps
32	=	Ressort
33	=	Garniture doseuse
34	=	A l'intérieur anneau de cueillage
35	=	Chambre doseuse
36	=	Virole
37	=	Garniture de scellement
38	=	Diaphragme/garniture de la tige
39	=	Tige

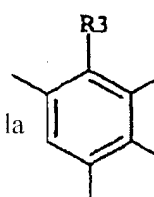
Figure 2b :

301	=	Seat
302	=	Seat
303	=	Tube immergé
311	=	Corps
322	=	Ressort

355	=	Chambre doseuse
366	=	Virole
377	=	garniture
399	=	Tige

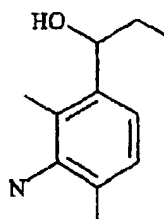
Le problème quant aux broncho-dilatateurs d'agoniste adrénergique β_2 délivrés généralement par des aérosols-doseurs est l'instabilité de ces agents thérapeutiquement actifs dans les formulations contenues dans les aérosols-doseurs.

Ainsi, le problème tendanciel de la présente invention est de fournir un produit de formulation d'aérosol médicamenteux avec une stabilité améliorée de l'agoniste β_2 agissant à long terme contenu dans la formulation d'aérosol tel que l'ingrédient actif.



fournir un produit de formulation d'aérosol médicamenteux avec une stabilité améliorée de l'agoniste β_2 agissant à long terme contenu dans la formulation d'aérosol tel que l'ingrédient actif.

La classe préférée des agonistes β_2 agissant à long terme est représentée par la formule (I)



R

où R1 est méthyle et R2 est hydrogène ou R1 et R2 forment un pont méthylénique $-(CH_2)_n-$ avec n est 1 ou 2. R3, R4, R5 et R6 sont chacun indépendamment hydrogène, hydroxy, une chaîne droite ou un alkyl C1-C4 ramifié, une chaîne droite ou un alkyle C1-C4 ramifié substitué avec un ou plusieurs atomes d'halogène et/ou groupes hydroxy, halogène, chaîne droite ou alcoxy C1-C4 ramifié.

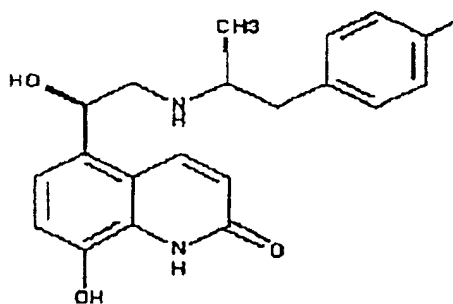
R7 est hydrogène, hydroxy, chaîne droite ou alkyl C1-C4 ramifié, la chaîne droite ou l'alcoxy C1-C4 ramifié et

R8 et R9 sont indépendamment hydrogène, alkyl C1-C4 ou forment ensemble un vinyène (-CH=CH-) ou un radical d'éthylène (-CH₂CH₂-), et des énantiomères, ses sels et ses solvates.

Sont particulièrement préférables les composés où :

R1 est méthyle, R4 est méthoxy, R2, R3, R5, R6, R8, R9 sont hydrogène, R7 est hydroxy et n=1 (formotèrol), et R1 est méthyle, R4 est méthoxy, R2, R3, R5, R6 sont hydrogène, R7 est hydroxy, R8 et R9 forment ensemble un radical de vinyène (-CH=CH-) et un n=1.

L'agoniste β₂ le plus préféré de la formule (I) est:



Le chlorhydrate de 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[(1R)-2-(4-méthoxyphényl)-1-chlorhydrate du méthylethyl] amino]éthyl]-2(1H)-quinolinone également connu avec les codes expérimentaux TA 2005 et CHF 4226.

TA 2005 est fortement efficace et son dosage est considérablement moins plusieurs d'autres médicaments qui peuvent être administrées par MDIs. Ainsi, sa concentration dans la formulation d'aérosol est très basse et ce facteur, en même temps que ses propriétés chimico-physiques, mènent aux problèmes de fabrication de formulation d'une formulation qui est stable et fournissent une bonne reproductibilité de dosage lorsqu'il est administré par des MDI. Encore un agoniste β₂ préféré agissant à long terme qui peut être stabilisé conformément à la présente invention est le salmeterol.

En outre, comme il est mentionné ci-dessus, la formulation de l'invention contient un propulseur liquéfié.

Puisque les propulseurs halogénés ont été interdits comme il est connu d'épuiser la couche d'ozone, les systèmes appropriés de propulseur sont considérés des hydro-fluoro-carbons (HFC ou HFA) qui sont des molécules d'alkyle avec des parties fluoro et hydrogène sur la chaîne principale de carbone. La formulation de l'invention contient un propulseur liquéfié, à

savoir un propulseur de HFA, choisi parmi HFA 134a (1,1,1, 2-tetrafluoroethane) et HFA 227 (1,1,1, 2, 3, 3, 3-heptafluoropropane) et leurs mélanges.

La formulation est de préférence une solution dans laquelle l'ingrédient actif est complètement dissout.

À cette fin, elle inclura un adjuvant possédant une polarité plus élevée que le propulseur comme co-dissolvant pour solubiliser l'ingrédient actif dans le propulseur. Le Co-dissolvant est de préférence l'alcool : le plus préféré est l'éthanol. Il sera présent dans une quantité appropriée pour solubiliser l'ingrédient actif dans le propulseur dans une concentration allant de 6% à 30%, de préférence entre 8% et 25%, mieux entre 10% et 20% par poids, sur la base du poids de la formulation.

Des compositions de ce type ont été décrites dans les applications des brevets précédents du demandeur, EP 1 157 689 (689) déposé le 18 mai 2001, WO 03/074024 (024) déposé le 26 février 2003 et WO 03/074025 (O25) déposé le 27 février 2003.

Comme révélé dans ces applications précédentes, les substances actives de l'invention dans une solution dans le système propulseur/co-solvant HFA rencontrent des problèmes de stabilité chimique et peuvent être stabilisées par l'ajout des acides minéraux forts, choisie de préférence parmi l'acide chlorhydrique, phosphorique, nitrique et sulfurique. L'acide phosphorique est préféré pour la stabilisation de TA 2005, en particulier l'acide phosphorique concentré tel que l'acide phosphorique 15 M, de préférence l'acide phosphorique est contenu dans la formulation d'aérosol médicamenteux en une quantité équivalente à 0.001 à 0.040 % w/w, de préférence plus 0.004 à 0.027 % w/w de l'acide phosphorique 15 M, basé sur le poids total de la formulation.

Dans les données de stabilité d'application 689 d'une formulation de solution HFA 134a contenant le chlorhydrate de 8-hydroxy-5-[(1 R)-1-hydroxy-2-[(1 R)-2-(4-methoxy-phenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-2(1 H)-quinolinone (TA 2005) de dose de 3.5 µg/50 µl, 12% w/w d'éthanol, 1 % w/w de myristate d'isopropyle stabilisé par des quantités différentes de HCl 0.08M (1.0, 1.4 et 1.8 µl) ont été rapportés (exemple 7).

La stabilité a été déterminée sur des formulations stockées droit à 50°C dans des boîtes en aluminium ayant la surface interne enduite du teflon et équipée des valves commerciales.

Les formulations ont semblé être équipées d'une stabilité tout à fait bonne. Néanmoins, quand les inventeurs ont répété l'essai, ils ont noté une dégradation progressive de l'ingrédient actif dans la formulation.

D'ailleurs, la formulation exemplifiée dans 689 contenue le myristate de isopropyle comme composé à faible volatilité afin d'augmenter le MMAD (le diamètre aérodynamique moyen de masse) des particules délivrées. Il a été constaté par la suite qu'il serait fortement avantageux de fournir des formulations TA 2005 fortement efficaces caractérisées par une pénétration plus profonde dans les poumons en vertu d'une fraction significative, au moins de 30%, de particules fines, avec un diamètre égal ou moins de 1.1 μm . Par conséquent le composé à faible volatilité devrait être évité.

Dans l'autre application précédente '025, les données de stabilité d'une formulation de solution HFA comportant le chlorhydrate 8-hydroxy-5-[(1 R)-1-hydroxy-2-[[1 R)-2-(4-méthoxy-phenyl)-1-méthylethyl]amino]éthyl]-2(1 H)-quinolinone (TA 2005) stabilisé par HCl ont été rapportées.

La stabilité a été déterminée dans une formulation contenant 4 $\mu\text{g}/63 \mu\text{l}$ de la substance active, stockée droit à 5° C dans des boîtes en aluminium possédant la surface interne enduite du téflon et équipée de valves comportant des joints EPDM (diène de éthylène-propylène). Les lesdites conditions frigorifiées, après neuf mois, l'analyse de TA 2005 a été supérieur à 95%.

Cependant, elle a été alors trouvée par les actuels inventeurs que dans une concentration inférieure et dans d'autres conditions de stockage, l'ingrédient actif dans la formulation a dégradé rapidement. Ceci s'est produit, par exemple, quand des bidons de WO 03/074025 ont été stockés à 40° C et 70% d'humidité relative.

689 a fourni également une formulation de solution HFA comportant, en tant que agonistes β_2 , formotérol et ses dérivés, dont la stabilité chimique a été améliorée par l'ajout de peu d'acide chlorhydrique 1.0 M.

Dans la deuxième application précédente '024 il a été révélé encore que le formotérol et ses dérivés, dans des formulations fortement efficaces comportant une fraction particulièrement haute de particules égales ou moins environ 1 μm , sont extrêmement sensibles à l'humidité et qu'une quantité d'eau plus haut que 1500 ppm sur le poids de la formulation est nuisible pour leur stabilité chimique.

Comme cité auparavant, sont préférées les formulations en forme de solution.

Cependant, la formulation peut également être sous forme d'une suspension et puis contiendra facultativement d'autres substances accessoires. Les substances accessoires incluent de petites quantités d'adjuvant comme lubrifiant de valve ou pour réduire le dépôt sur l'orifice de

déclencheur de l'inhalateur, améliorant ainsi la reproductibilité de la dose après des administrations répétées en maintenant l'orifice "propre" du déclencheur utilisé pour disperser la formulation à un patient, et les agents de dispersion d'une utilité commune dans ce type de formulation choisie parmi les agents tensio-actifs, tels que les agents tensio-actifs polyéthoxylés, les agents tensio-actifs fluorés, les acides gras, leurs sels ou les esters mono-, di- ou triglycérides, les esters de sorbitane, les phospholipides, les alkylsaccharides, les sels d'ammonium quaternaire, les huiles ou les diluants micronisés tel les que le lactose, l'alanine, l'acide ascorbique et d'autres.

Conformément au premier aspect de la présente invention, il a été trouvé que la stabilité des formulations des composés de la formule (I) dans une solution d'un propulseur HFA est augmentée une fois stockées dans des récipients MDI équipés de valves équipées de joints d'étanchéité et/ou de garniture comportant une matière élastomère comprenant des genres particuliers de caoutchoucs en butyle.

Dans PE 1 157 689 d'actuel demandeur, il est affirmé génériquement que les valves doseuses équipées de garniture fabriquée de caoutchoucs à base de chloroprène peuvent être employées de préférence pour réduire l'entrée de l'humidité qui peut compromettre la stabilité du médicament (page 5 ligne 13-14). En outre, dans WO 03/074 025 des caoutchoucs en butyle d'actuel demandeur sont énumérés parmi beaucoup d'autres matières élastomères appropriés pour les garnitures. Les caoutchoucs EPDM (monomère d'éthylène-propylène-diène) et TPE (élastomère thermoplastique) sont préférés. Les EPDM sont particulièrement préférables (page 16, lignes 8-12).

Cependant, il a été trouvé actuellement par les actuels inventeurs actuels que les substances actives de la formule (I) de l'invention dissoutes dans une solution d'un propulseur de HFA et d'un co-dissolvant comportant en outre un acide minéral, une fois stocké dans des bidons remplis de valves possédant une garniture et/ou des joints d'étanchéité fabriqués d'une matière élastomère comportant des types particuliers de caoutchoucs en butyle du type décrit dans WO 03/078538, la teneur de révélation qui est incorporée ci-joint par référence, ont une bonne stabilité chimique et répondent aux exigences de la directive Q1A ICH se rapportant à l'essai de stabilité de nouvelles substances actives (et des produits médicinaux)". où un important changement pour un produit de médicament est défini comme 5 % de changement dans l'analyse de sa valeur initiale.

Les joints d'étanchéité et/ou les garniture pour la valve doseuse à l'emploi dans l'aérosol-doseur pressurisé du produit de la formulation d'aérosol médicinal conformément à la présente invention sont faites d'un vulcanisate d'une composition élastomère d'un caoutchouc en butyle, un agent de réticulation pour le caoutchouc en butyle, et d'un accélérateur pour l'agent de réticulation, où l'accélérateur inclut un composé de polysulfure dérivé d'un acide dithiocarbonique substitué ou de son dérivé.

Le caoutchouc en butyle est un copolymère fabriqué à partir d'isobutylène et peu de dioléfine, telle que l'isoprène (2-méthylbuta-1, de 3-diène). Typiquement, conformément à la présente invention, le caoutchouc en butyle comporte approximativement 97% d'isobutylène et approximativement 3% d'isoprène, et il peut être polymérisé en employant un catalyseur de chlorure d'aluminium.

Pour les buts de la présente invention, sont particulièrement préférables les caoutchoucs en butyle halogénés de composition mentionnée ci-dessus (approximativement 97 % d'isobutylène et approximativement, 3 % d'isoprène) parmi lesquels les caoutchoucs en bromobutyle sont les plus préférés. L'agent de réticulation (connu également sous le nom d'adjuvant de salaison) fournit ou facilite la formation de réseau pour aboutir à une structure en réseau de polymère tridimensionnelle. L'agent de réticulation peut agir par la réaction avec des groupes fonctionnels de la chaîne de polymère. L'agent de réticulation comportera typiquement le soufre ou un soufre contenant le composé. L'agent de réticulation est essentiellement de préférence exempt de tous les adjuvants de salaison de peroxyde tels que le peroxyde de dicumyle.

Le composé de polysulfure utilisé comme accélérateur est dérivé de préférence d'un acide xanthique substitué ou de son dérivé, de préférence du type ROC(S)SH, dans lequel R est typiquement un radical C1-C6 alkyle. Le groupe substitué dans le composé de polysulfure constitue typiquement un groupe isopropyle.

Le composé de polysulfure comporte de préférence trois atomes de pont ou plus de soufre, de préférence 3, 4 ou 5 atomes de pont de soufre.

Le composé de polysulfure est essentiellement de préférence exempt d'azote, des éléments phosphoreux et métalliques.

Avantageusement, le composé de polysulfure comporte ou se compose de diisopropyle de xanthogen polysulfure.

La composition élastomère pour préparer le vulcanisate comporte typiquement jusqu'à 3 % du poids de l'accélérateur basé sur le poids total d'accélérateur et de caoutchouc en butyle dans la composition, typiquement plus jusqu'à 1.5 % par poids de l'accélérateur sur le poids total d'accélérateur et le caoutchouc en butyle dans la composition, toujours typiquement plus jusqu'à 1% du poids de l'accélérateur sur la base total d'accélérateur et le caoutchouc en butyle.

Le rapport du poids de l'accélérateur à l'agent de réticulation dans la composition élastomère est de préférence dans la gamme de 1 :1 à 3:1, de préférence plus de 1 :1 à 2:1.

Les joints d'étanchéité et/ou les garnitures peuvent inclure de plus un remplisseur, de préférence un remplisseur minéral, un additif de facilité, de préférence de polyéthylène à faible poids moléculaire et de plus des ingrédients auxiliaires comme il est défini dans la page 9, la ligne 28 à la page 10, la ligne 26 de WO 03/078538, la teneur de révélation laquelle est explicitement incluse dans l'application actuelle.

Les joints d'étanchéité et/ou les garnitures de valve doseuse peuvent être fournies comme un composant séparé ou peuvent être formées intégralement avec la valve.

De préférence, les caoutchoucs sont extraits avec un dissolvant approprié acceptable du point de vue pharmaceutiquement, de préférence l'éthanol chaud, avant leur assemblage dans l'aérosol-doseur. En général, les dissolvants qui sont acceptables du point de vue pharmaceutique et dotés d'une capacité proportionnée d'extraction des oxydes et des peroxydes peuvent être utilisés.

La démonstration de stabilité de TA 2005 est offerte dans l'exemple 1.

Exemple 1

Une formulation pour délivrer une dose nominale de 1 µg par fonctionnement de TA 2005 a été préparée avec la composition comme suit :

Composants	Quantité par unité	
	Mg	%
TA 2005 (1 µg/63 µl)	0.154	0.0016 w/v
Ethanol	1650.0	15.00 w/v

Acide phosphorique 15 M	1.00 9348.8	0.009 w/v -
HFA 134a q.s. à 9.72 ml		

De façon analogue, elles peuvent être préparées des formulations capables de fournir une dose nominale de 0.5, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 ou 4 µg de l'ingrédient actif par actuation.

La formulation (120 commandes/boîtes, excédent de 30 commandes) a été remplie dans des boîtes en aluminium possédant une surface interne enduite du téflon (remplissage sous pression à deux étages) et équipée d'une valve doseuse possédant une chambre doseuse à 63 µl équipée de garniture en caoutchouc de butyle comme il est décrit dans WO 03/078538 (Bespak) cité ci-dessus. En particulier, les garnitures ont été fabriquées d'un caoutchouc de bromobutyle fait approximativement de 97% d'isobutylène polymérisé et approximativement 3% d'isoprène et en employant un catalyseur de chlorure d'aluminium et en traitant le caoutchouc obtenu ainsi d'isoprène-isobutylène avec du brome.

La même formulation a été remplie de même genre de bidons équipés de valves équipées de garnitures de caoutchouc de EPDM.

Une étude de stabilité a été effectuée en stockant la formulation dans des bidons droits et inversés à 40° C et d'une humidité relative de 75%.

Après trois mois, le pourcentage de quantité de TA 2005 les bidons droits et inversés à la fois équipés des valves équipées de garnitures en caoutchouc de bromobutyle a été respectivement de 98 et 97%.

Au contraire, le pourcentage de quantité de TA 2005 dans les formulations stockées dans des bidons droits et inversés équipés des valves équipées de garniture en caoutchouc de EPDM a été respectivement de 98 et 77%. Les résultats ont été obtenus comme moyen de deux bidons.

La démonstration de la stabilité de fumarate de formotérol est offerte dans l'exemple 2.

Exemple 2

Une formulation pour la délivrance d'une dose nominale de 12 µg par commande de fumarate de formotérol a été préparée avec la composition comme suit :

Composants	Quantité par unité	
	Mg	%
Fumarate de formotérol (12 µg/63 µl)	1.92	0.019 w/v
Ethanol	1387.2	12.00 w/v
Acide phosphorique 1 M	4.3	0.037 w/v
HFA 134a	10166.58	

La formulation (120 commandes /boîtes, un excédent de 40 commandes) a été rempli dans des boîtes en aluminium standard et équipées d'une valve doseuse ayant une chambre doseuse de 63 µl équipée d'une garniture en caoutchouc de butyle comme décrit dans WO 03/078538 (Bespak) cité ci-dessus. En particulier, les garnitures ont été faites d'un caoutchouc de bromobutyle fait de isobutylène d'approximativement 97% et d'isoprène d'approximativement 3% et en employant un catalyseur de chlorure d'aluminium et traitant le caoutchouc ainsi obtenu d'isoprène-isobutyle avec du brome.

La même formulation a été remplie dans le même type de bidon équipé des valves équipées de garnitures en caoutchouc de EPDM.

Une étude sur la stabilité a été effectuée en stockant la formulation dans des bidons droits et inversés à 25° C.

Après trois mois, le pourcentage de quantité de fumarate de formotérol dans les bidons à la fois droit et inversé équipés des valves équipées de garnitures en caoutchouc de bromobutyle a été respectivement de 98 et 97%.

Au contraire, le pourcentage de quantité de fumarate de formotérol dans les formulations stockées dans des bidons droits et inversés équipés des valves équipées de garnitures en

caoutchouc de EPDM a été respectivement de 94 et 93%. Déjà après 31 jours de stockage à 40° C. Les résultats ont été obtenus comme moyen de deux bidons.

Les résultats montrent que la matière de la valve affecte la stabilité chimique des composés de la formule (I) et les valves équipées de garnitures en caoutchouc de bromobutyle spécifique améliorent la stabilité desdits composés dans des formulations de solution de HFA.

L'essai de stabilité dans les exemples 1 et 2 a été effectué dans des bidons droits et inversés. Dans la position inversée, la formulation est en contact direct avec les matières de la valve pour toute la durée d'essai afin de détecter les interactions chimiques possibles avec les matières de la valve qui peuvent affecter de manière négative la stabilité de la substance active dans la formulation. Dans les bidons droits, les interactions entre les matières de la valve et les formulations sont très limitées et ainsi également les effets négatifs possibles sur la stabilité de l'ingrédient actif dans la formulation peuvent être inaperçus.

Comme il est montré dans l'exemple 2, la valve doseuse de l'invention fournit un joint d'étanchéité et/ou une garniture comportant une matière en élastomère comprenant des genres particuliers de caoutchoucs de bromobutyle peut être avantageusement utilisée également pour aérosols-doseurs remplis de formulation médicinale comportant le formotérol ou ses dérivés dans une solution se composant d'un propulseur d'hydro-fluoro-carbon, d'un co-dissolvant et d'un acide minéral. Pour les dérivés de formotérol, l'acide minéral préféré est l'acide chlorhydrique, en particulier l'acide chlorhydrique 1.0 M et pour une formulation fournissant une dose de 12 µg par actuation, la quantité d'acide chlorhydrique 1.0 M est de 0.020 à 0.050 %, de préférence de 0.025 à 0.045 % par le volume sur tout le volume de la formulation, correspondant à une quantité de 0.030 à 0.045 %, de préférence de 0.035 à 0.040 % du poids sur le poids total de la formulation.

En fait, il a été trouvé que les joints d'étanchéité et/ou les garnitures pour la valve doseuse fabriquée d'une matière en élastomère y compris les types particuliers de caoutchoucs en butyle du type décrit dans WO 03/078538 peuvent également améliorer la stabilité chimique du fumarate de formotérol, probablement en raison de l'isolation hermétique de la boîte pressurisée, en assurant une meilleure protection de la formulation contre l'entrée d'humidité environnementale qui est nuisible sur la stabilité chimique du composé. La stabilité des composés de la formule (I) peut être affectée également par la présence des ions libérés des parties de métal de la valve, constitués en particulier par le ressort qui peut entrer en contact

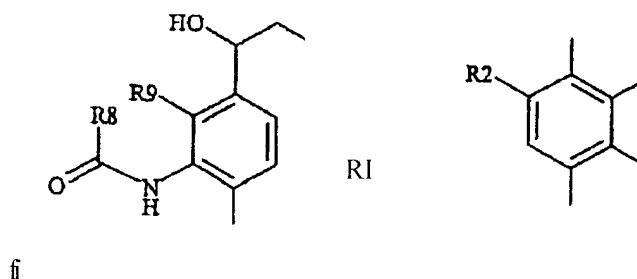
avec la formulation. Pour cette raison, ils sont préférables les ressorts fabriqués d'un alliage d'acier inoxydable contenant le titane.

En résumé, la présente invention fournit un produit de formulation d'aérosol médicamenteux pour une stabilité chimique améliorée, comportant un aérosol-doseur pressurisé (MDI) en employant un caoutchouc de butyle spécifique comme une matière pour les joints d'étanchéité et/ou des garnitures dans la valve doseuse et en employant une formulation d'aérosol spécifiquement stabilisée avec de l'acide minéral approprié.

REVENDICATIONS:

1. Un produit de formulation d'aérosol médicamenteux avec une stabilité chimique améliorée, comportant

un aérosol-doseur pressurisé, comportant une boîte d'aérosol équipée d'une valve doseuse équipée par des joints d'étanchéité et/ou des garnitures fabriquées d'un vulcanisat de composition d'élastomère d'un caoutchouc en butyle, d'un agent de réticulation pour le caoutchouc en butyle, et d'un accélérateur pour l'agent de réticulation, où l'accélérateur inclut un composé de polysulfure dérivé d'un acide dithiocarbonique substitué ou son dérivé, où la boîte d'aérosol contient une formulation d'aérosol médicamenteux un agonistes β_2 agissant à long terme de la formule (I)



où R1 est un méthyle et R2 est hydrogène ou R1 et R2 forment un pont méthylénique - (CH₂)_n- avec n est 1 ou 2, R3, R4, R5 et R6 sont chacun indépendamment de l'hydrogène, hydroxy, une chaîne droite ou un alkyle C1-C4 ramifié, une chaîne droite ou un alkyle C1-C4 ramifié substitué avec un ou plusieurs atomes d'halogène et/ou groupes hydroxy, l'halogène, la chaîne droite ou l'alkoxy C1-C4 ramifié,

R7 est hydrogène, hydroxy, chaîne droite ou ramifiée d'alkyle C1-C4 ou chaîne droite ou ramifiée d'alkoxy C1-C4, et

R8 et R9 sont indépendamment hydrogène, l'alkyle C1-C4 ou forment à la fois un radical vinylique (- CH=CH -) ou éthylène (- CH₂-CH₂ -), et énantiomères, sels et ses solvates.

un propulseur d'hydrofluorocarbon, un co-dissolvant, et un acide minéral comme stabilisateur pour l'ingrédient actif.

2. Un produit de formulation d'aérosol médicinal conformément à la revendication 1, où dans la formule (I) R1 est méthyle, R4 est méthoxy et R2, R3, R5, R6, R8 et R9 sont hydrogène. R7 est hydroxy et $n = 1$.
3. Un produit de formulation d'aérosol médicinal conformément à la revendication 1, où dans la formule (I) R1 est le méthyle, R4 est méthoxy, R2, R3, R5 et R6 sont hydrogène. R7 est hydroxy, R8 et R9 forment ensemble un radical vinyène (- CH=CH -) et $n = 1$.
4. Un produit de formulation d'aérosol médicinal conformément à quelconque des revendications 1 à 3, où la formulation médicinale d'aérosol est une formulation de solution d'aérosol médicinal.
5. Un produit de formulation d'aérosol médicinal conformément à quelconque des revendications 1 à 3, où la formulation médicinale d'aérosol est une formulation de suspension d'aérosol médicinal.
6. Un produit de formulation d'aérosol médicinal conformément à la revendication 5, où la formulation de suspension d'aérosol médicinal contient des lubrifiants de valve et/ou des agents de dispersion.
7. Un produit de formulation d'aérosol médicinal conformément à quelconque des revendications 1 à 6, où le propulseur d'hydro-fluoro-carbon est choisi dans le groupe HFA 134a, HFA 227 et de leurs mélanges.
8. Un produit de formulation d'aérosol médicinal conformément à quelconque des revendications 1 à 4, où le co-dissolvant est l'éthanol.
9. Un produit de formulation d'aérosol médicinal conformément à quelconque des revendications 1 à 8, où une partie ou toutes les surfaces internes de l'aérosol-doseur pressurisé précité se compose de l'acier inoxydable, de l'aluminium anodisé ou il est garni d'un enduit organique inerte.
10. Un produit de formulation d'aérosol médicinal conformément à la revendication 9, où l'enduit organique inerte est un perfluoroalkoxyalkane, un perfluoroalkoxyalkylene, un perfluoroalkylene, tel que le polytétrafluoroéthylène, la résine ou fluoré-éthylène-propylène d'époxyde-phénol, la sulfone de polyéther ou de sa combinaison.
11. Un produit de formulation d'aérosol médicinal conformément à quelconque des revendications 1 à 10, où la valve doseuse comporte un ressort de valve fait d'un alliage d'acier inoxydable contenant le titane.

12. Un produit de formulation d'aérosol médicinal conformément à quelconque des revendications 1 à 11, où les joints d'étanchéité et/ou les garnitures de la valve sont extraites au moyen de l'éthanol, de préférence l'éthanol chaud avant l'emploi.

13. Un produit de formulation d'aérosol médicinal conformément à la revendication 2, où l'acide minéral est l'acide chlorhydrique, en particulier l'acide chlorhydrique 1 M, et il est contenu dans la formulation d'aérosol médicinal dans une quantité équivalente à 0.030 à 0.045 % de w/w d'acide chlorhydrique 1 M, sur la base du poids total de la formulation.

14. Un produit de formulation d'aérosol médicinal conformément à la revendication 3, où l'acide minéral est l'acide phosphorique, en particulier l'acide phosphorique 15 M, et il est contenu dans la formulation d'aérosol médicinal dans une quantité équivalente de 0.001 à 0.040% w/v d'acide phosphorique 15 M, sur la base du poids total de la formulation.

15. Un produit de formulation d'aérosol médicinal conformément à quelconque de revendications 1 à 13, où le caoutchouc de butyle est fabriqué d'approximativement 97% d'isobutylène et d'approximativement 3% d'isoprène et en employant un catalyseur de chlorure d'aluminium.

16. Un produit de formulation d'aérosol médicinal conformément à la revendication 15 où le caoutchouc en butyle est un caoutchouc de bromobutyle.

17. Un produit de formulation d'aérosol médicinal conformément à quelconque des revendications de 1 à 16, où l'agent de réticulation comporte le soufre ou un composé donateur de soufre.

18. Un produit de formulation d'aérosol médicinal conformément à quelconque des revendications de 1 à 17, où le composé polysulfure précité est dérivé d'un acide xanthique substitué ou de son dérivé.

19. Un produit de formulation d'aérosol médicinal conformément à quelconque des revendications de 1 à 18, où le groupe substitué dans le composé polysulfure précité se compose ou consiste d'un groupe isopropyle.

20. Un produit de formulation d'aérosol médicinal conformément à quelconque de revendications de 1 à 19, où le composé polysulfure précité comporte ou se compose du polysulfure diisopropylique xanthogène.

21. Un produit de formulation d'aérosol médicinal conformément à quelconque de revendications de 1 à 20, où le composé polysulfure précité comporte trois atomes de pont ou plus de soufre.
22. Un produit de formulation d'aérosol médicinal conformément à quelconque des revendications de 1 à 21, où le composé de polysulfure précité est essentiellement exempt d'azote, d'élément phosphoreux et métalliques.
23. Un produit de formulation d'aérosol médicinal conformément à quelconque des revendications de 1 à 22, où la composition élastomère comporte jusqu'à 3 % par poids de l'accélérateur sur la base du poids total de l'accélérateur et le caoutchouc en butyle dans la composition.
24. Un produit de formulation d'aérosol médicinal conformément à quelconque des revendications de 1 à 22, où la composition élastomère comporte jusqu'à 1.5 % par poids de l'accélérateur sur la base du poids total de l'accélérateur et le caoutchouc en butyle dans la composition.
25. Un produit de formulation d'aérosol médicinal conformément à quelconque des revendications de 1 à 24, où le rapport du poids de l'accélérateur à l'agent de réticulation dans la composition élastomère est dans la gamme de 1 :1 à 3:1.

FIG. 1

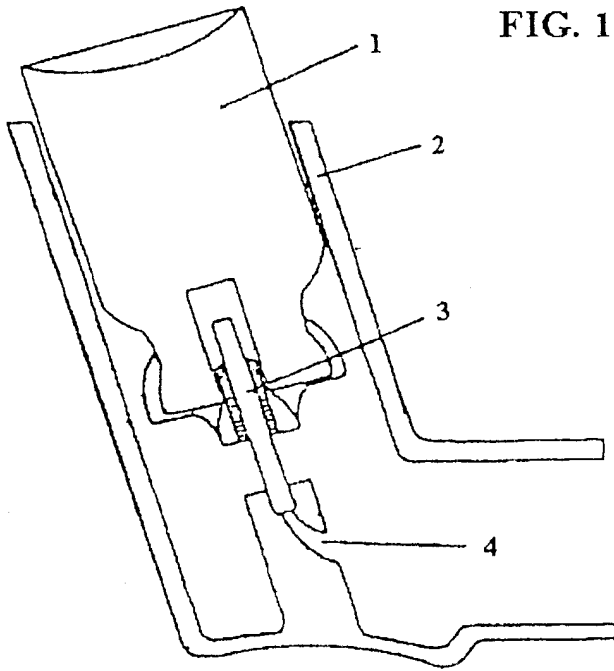


FIG. 2A

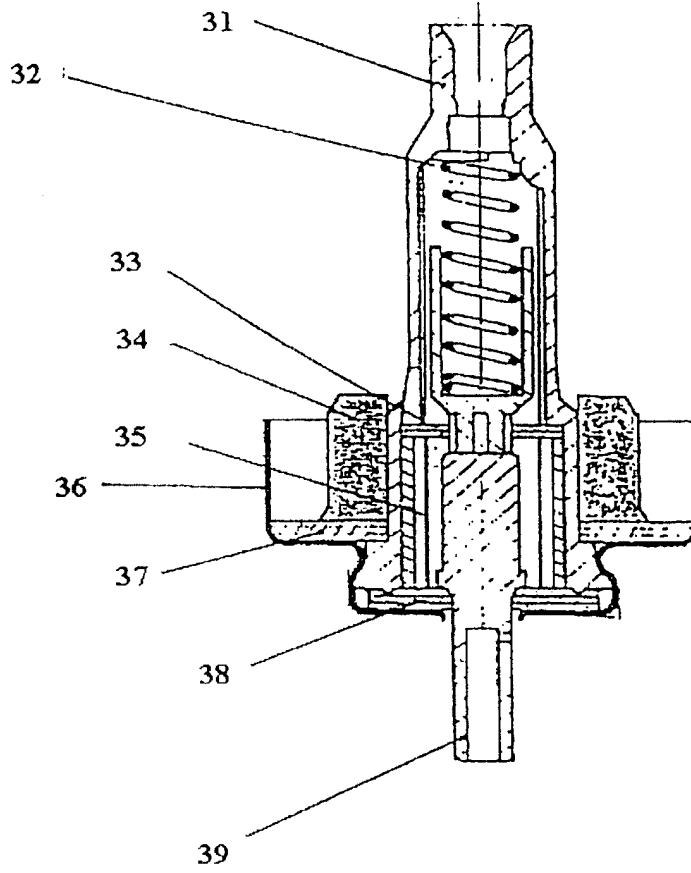


FIG. 2b

