



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 750**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61M 15/00 (2006.01)

A61J 1/00 (2006.01)

A61K 31/46 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 11/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04801707 .3**

96 Fecha de presentación : **02.12.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1706099**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.10.2006**

54

Título: **Producto médico que comprende tiotropio en un recipiente contenedor estanco a la humedad.**

30

Prioridad: **03.12.2003 SE 0303269**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.07.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.07.2011

73

Titular/es: **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72

Inventor/es: **Nilsson, Thomas;
Myrman, Mattias;
Niemi, Alf y
Calander, Sven**

74

Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 362 750 T3

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

DESCRIPCIÓN

Producto médico que comprende tiotropio en un recipiente contenedor estanco a la humedad.

5 Sector técnico

La presente invención, se refiere a un producto médico que comprende dosis inhalables de tiotropio en un recipiente contenedor seco, estanco a la humedad y, de una forma particular, adaptándose una dosis medicinal en polvo, seca, dosificada, de bromuro de tiotropio, para la administración mediante un dispositivo inhalador de materia en polvo, seca.

Antecedentes y trasfondo de la invención

15 El asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), afecta a más de 30 millones de personas, en los Estados Unidos de América. Más de 100.000 muertes, cada año, son atribuibles a estos trastornos. La obstrucción del flujo de aire, a través de los pulmones, es el rasgo distintivo característico de estas enfermedades de las vías respiratorias y, las medicaciones utilizadas en el tratamiento, son a menudo similares.

20 La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, de sus iniciales en inglés – (Chronic obstructive pulmonary disease)-), es un trastorno crónico muy difundido, el cual abarca la bronquitis crónica y al enfisema. Las causas de la COPD, no se entienden en su totalidad. La experiencia, muestra el hecho de que, la causa más importante de la bronquitis crónica y del enfisema, es el fumar cigarrillos. La polución del aire y las exposiciones ocupacionales, pueden también jugar un rol interpretativo, especialmente, cuando éstas se combinan con el fumar cigarrillos. La herencia, causa también algunos casos de enfisema, debido a la deficiencia de alfa-1-antitripsina.

25 La administración de fármacos contra el asma, mediante una ruta de administración oral, es la que se enfoca hoy en día, debido a las ventajas ofrecidas, como las consistentes en un inicio predecible y rápido de la acción, efectividad de los costes, y un alto nivel de confort para el usuario. Los inhaladores de materias secas en polvo (DPI – de sus iniciales en inglés (Dry powder inhalers)-), son especialmente interesantes, debido a su flexibilidad que éstos ofrecen, en términos de rango de dosis nominal, es decir, la cantidad de sustancia activa que puede administrarse en una inhalación individual.

30 Los agentes anticolinérgicos, como por ejemplo, el tiotropio, especialmente, el bromuro de tiotropio, son broncodilatadores efectivos. Estos medicamentos, tienen un inicio (de su acción) relativamente rápido, y una larga duración de la acción, especialmente, el bromuro de tiotropio, el cual puede ser activo durante un transcurso de tiempo de hasta 24 horas. Los agentes anticolinérgicos, reducen el tono colinérgico del músculo liso, el cual es componente reversible principal del COPD. Los agentes anticolinérgicos, han mostrado el hecho de causar efectos colaterales bastante insignificantes en el muestreo clínico, siendo quizás, los síntomas más comunes, la sequedad de la boca y la constipación o estreñimiento. Debido a ello, es a menudo muy dificultoso el diagnosticar el asma y el

35 COPD, de una forma correcta y puesto, que ambos trastornos pueden coexistir, es ventajoso el hecho de tratar pacientes que sufran de obstrucción bronquial temporal o continua con el resultado de una disnea, con una dosis pequeña pero eficiente de un agente antialérgico de larga duración, de una forma preferible, bromuro de tiotropio, debido a sus reducidos efectos colaterales adversos.

45 El bromuro de tiotropio, es el agente anticolinérgico preferido, debido a su alta potencia y larga duración. No obstante, el tiotropio, es difícil de formular en forma de una materia en polvo seca, para proporcionar un rendimiento aceptable, en términos de eficacia de la dosis, utilizando DPIs (inhaladores de materia en polvo seca). La eficacia de la dosis, depende, en un alto grado, del suministro de una dosis de partícula, estable y altamente fina (DPD – de sus iniciales en inglés – (Fine particle dose), que sale del inhalador de materia en polvo seca. La FPD (dosis de partículas finas), es la masa da la dosis respirable, que sale del inhalador de materia en polvo seca, con un tamaño de partícula aerodinámico, inferior a 5 µm. Así, de este modo, cuando se inhala una dosis de una medicación en polvo, seca, es importante la obtención, en masa, de una alta fracción de partículas finas (FPF – de sus iniciales en inglés –(fine particle fraction)-), con un tamaño aerodinámico, de una forma preferible, inferior a 5 µm, en el aire de inspiración. La mayoría de partículas grandes (> 5 µm), no sigue la corriente de aire, hacia el interior de muchas bifurcaciones de las vías respiratorias, sino que, éstas, permanecen en la garganta y las vías respiratorias superiores, en donde, el medicamento, no proporciona su pretendido efecto, sino que, en lugar de ello, puede ser perjudicial para usuario. Es también importante, el mantener la dosificación, al usuario, tan exacta como sea posible, y el mantener estable la eficacia, a través del tiempo, y que, la dosis de medicamento, no se deteriore, durante el almacenaje normal. Así, por ejemplo, Boehringer Ingelheim KG (BI), comercializa el bromuro de tiotropio, en el

50 mercado, con el nombre del propietario de Spiriva®. De una forma sorprendente, en una investigación reciente sobre la inhalabilidad Spiriva®, hemos encontrado que, el sistema Spiriva / HandiHaler®, de la firma BI, para la administración, mediante inhalación, de dosis que se encuentran contenidas en cápsulas de gelatina, muestran un

55 reducido rendimiento y que tienen corta estabilidad en uso.

60

Así, de este modo, existe una necesidad en cuanto al a una mejora en lo respectivo a un producto médico que comprenda dosis secas inhalables de bromuro de tiotropio, como por ejemplo, Spiriva®, y cualesquiera tipos de dispositivos inhaladores para los propósitos de administración.

5 RESUMEN

La presente invención, da a conocer un producto médico para su uso en el tratamiento de los trastornos respiratorios, y comprende una dosis dosificada de una formulación de tiotropio seco, en polvo, directamente cargado y sellado en un recipiente contenedor seco, estanco a la humedad, que actúa como un cerramiento de barrera de alta estanqueidad, contra la humedad, consistente, el citado cerramiento de barrera de alta estanqueidad, en aluminio. El recipiente contenedor, en sí mismo, no emite agua, la cual podría afectar al tiotropio en polvo que se encuentra en su interior.

Así, de este modo, el recipiente contenedor, no libera agua a la dosis, y de esta forma, se evita la penetración de humedad, desde el exterior, hacia el interior del recipiente contenedor.

La dosis de tiotropio, está también prevista para la inhalación y, el contenedor, se encuentra tan seco y hermético que, la eficacia de la dosis, cuando ésta se suministra, no se ve afectada por la humedad.

En otro aspecto de la invención, se da a conocer un tipo de inhalador, el cual puede aceptar por lo menos un recipiente contenedor seco, estanco a la humedad, sellado, de una dosis de tiotropio, como por ejemplo, Spiriva®, y suministrar la citada dosis con una FPD consistente, dentro del tiempo de vida de conservación esperado del producto.

En un aspecto adicional de la invención, el tiotropio, puede mezclarse o formularse con por lo menos un ingrediente (o ingredientes) adicional(es), farmacológicamente activo(s), con objeto de combinar el tiotropio con otro(s) medicamento(s), a ser utilizado(s) en el tratamiento de los trastornos respiratorios. La presente invención, abarca tal tipo de uso del tiotropio, en combinación con medicamentos directamente cargados en el interior de un recipiente contenedor seco, estanco a la humedad y sellado, para la inserción en el interior de un DPI, adaptándose, la combinación, para la inhalación por parte del usuario.

El presente producto médico, se expone en las reivindicaciones independientes 1 y 2 y en las reivindicaciones independientes 3 a 11, y una combinación farmacéutica, se expone mediante las reivindicaciones independientes 12 y 13, y las reivindicaciones dependientes 14 a 22.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La invención, conjuntamente con los objetos y ventajas de ésta, puede entenderse mejor, haciendo referencia a la descripción detallada que se facilita a continuación, tomada conjuntamente con los dibujos de acompañamiento, en los cuales:

FIGURA. 1 Ilustra, en un gráfico, los resultados de los tests de ensayo S1 a S5, y HBS1 a HBS;

FIGURA. 2 Ilustra, en vistas superior y lateral, una primera forma de presentación de una dosis depositada sobre un lecho de dosis, y un cerramiento de barrera de alta estanqueidad; y

FIGURA. 3 Ilustra, en vistas superior y lateral, una segunda forma de presentación de una dosis depositada sobre un lecho de dosis, y un cerramiento de barrera de alta estanqueidad.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

El tiotropio, es una nueva e importante sustancia anticolinérgica, para el tratamiento del asma y la COPD, pero, el tiotropio, se conoce, en la industria, como tendiendo problemas en cuanto a lo referente a mantener la estabilidad en uso, debido a su sensibilidad a la humedad. Este hecho, se encuentra también documentado en el reporte 'COLLEGE TER BEOORDELING VAN GENEESMIDDELEN MEDICINES EVALUATION BOARD; PUBLICASSESSMENTREPORT; Spiriva 18 mg, inhalation powder in hard capsules -(Spiriva 18 g, inhalación en polvo, en cápsulas duras) - ; RVG26191' (2002-05-21)", en las páginas 6/28, en 'Product development and finished product' – (Desarrollo del producto y producto acabado)-, en donde, se reporta un estabilidad muy corta, en uso, del producto Spiriva® (9 días), así como una brillantez de la cápsula en la tira de ampollas envasadoras, y una muy reducida FPD: 'aproximadamente 3 µg'.

Los detalles sobre un equipo a modo de "kid" de inhalación, que comprenden una materia en polvo de tiotropio, inhalable, y el uso de un inhalador, para la administración de tiotropio, pueden también estudiarse en la publicación de patente internacional WO 03 / 084 502 A1. Los detalles sobre los compuestos de tiotropio, los medicamentos basados en dichos compuestos, el uso de los compuestos y los procedimientos para la preparación de compuestos, puede estudiarse en la solicitud de patente europea EP 0 418 716 B1.

A la luz de la información facilitada anteriormente, arriba, que se facilita en el reporte acotado entre comillas, se procedió a iniciar un programa de tests de ensayo, para la estabilidad física del producto Spiriva®, con respecto a compatibilidad de la formulación, conjuntamente con los componentes del dispositivo en concordancia con las normas facilitadas por la Food and Drug Administration (FDA) 'Guidance for Industry; Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) Drug Products; Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation', - Instrucciones para la industria; documentación sobre la química, la fabricación y los controles -, páginas 37/62 'Drug product stability', - Estabilidad del producto -, líneas 1209 - 1355. En 'Guidance for Industry; Stability Testing of Drug Substances and Drug Products; DRAFTGUIDANCE; B. Container/Closure', - Instrucciones para la industria; Estabilidad y muestreo de las sustancias de los fármacos; INSTRUCCIONES SOBRE LA DOCUMENTACIÓN; B. RECIPIENTE CONTENEDOR / CERRAMIENTO' -, páginas 35 y 36/110 líneas 1127-1187, La FDA, establece: 'Los datos de estabilidad, deberían desarrollarse, para el producto de ensayo, en cada tipo de recipientes contenedores y cerramientos inmediatos, propuestos para la comercialización, la promoción y el almacenaje a granel. La posibilidad de interacción entre el fármaco y el recipiente contenedor, y el cerramiento, y la introducción potencial de extraíbles, en las formulaciones de los productos del fármaco, durante el almacenaje, debería calcularse y valorarse, durante los estudios de cualificación del recipiente contenedor / cerramiento, mediante la utilización de procedimientos sensibles y cuantitativos' y, adicionalmente, además, se establece 'La pérdida de la sustancia activa del fármaco o de los excipientes críticos del producto del fármaco, mediante la interacción con el componente o los componentes del recipiente contenedor / cerramiento, se evalúa, generalmente, como parte de protocolo de estabilidad. Esto se cumple, usualmente, mediante el ensayo de los componentes críticos del producto del fármaco, así como mediante el control de varios parámetros críticos (como por ejemplo, el valor pH, la efectividad de conservación). La pérdida excesiva de un componente o el cambio de un parámetro, dará como resultado el fallo del producto fármaco en cuanto a lo referente al cumplimiento de éste con las especificaciones solicitadas.

En concordancia con la publicación de la FDA 'Guidance for Industry; Stability Testing of Drug Substances and Drug Products' – Instrucciones para la industria; Estabilidad y muestreo de las sustancias de fármacos y productos fármacos -, se estableció un programa de ensayo de 3 semanas de duración, en condiciones aceleradas ($40 \pm 2^\circ / 75 \pm 5\%$ de humedad relativa – RH-) para el cerramiento del recipiente contenedor del producto Spiriva®, en este caso, la cápsula y el envase de tira de ampollas envasadoras, y se sometieron a tests de ensayo, el impacto de la cápsula y del envase de tira de cápsulas envasadoras.

Ejecución de los tests de ensayo

Se presentaron, en el laboratorio, formulaciones de Spiriva® en polvo, a granel, y cápsulas de Spiriva® procedentes de nuestra farmacia local, conjuntamente con el HandiHaler®. El laboratorio, se preparó para realizar tests de ensayo in vitro, en concordancia con la Farmacopea Europea (EP – de sus iniciales en inglés "European Pharmacopeia"-) y con la Farmacopea estadounidense (USP – de sus iniciales en inglés "US Pharmacopeia"-), utilizando dos impactadotes de Andersen en cascada. Se procedió, a continuación, a realizar el trabajo analítico, en concordancia con los procedimientos estandarizados para los Test de Ensayo Físicos y Determinaciones para Aerosoles, inhaladores de dosis dosificadas e inhaladores de materia en polvo, descritos en las farmacopeas (como por ejemplo, la USP 200 <601>), utilizando una sistema de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), en concordancia con el estado actual del arte especializado de la técnica.

Tests de ensayo de Spiriva®

Test de ensayo S1

Fracción de partícula fina aerodinámica de dosis dosificada y suministrada, que sale del HandiHaler®, utilizando una formulación de Spiriva®, procedente una materia en polvo cargada en las cápsulas del inventor, durante una humedad relativa correspondiente a un porcentaje que se encuentra por debajo del 10%. El test de ensayo, se realizó con una caída de presión de 4 kPa, sobre el HandiHaler®, a la temperatura ambiente y en condiciones ambiente del laboratorio.

Test de ensayo S2

Fracción de partícula fina aerodinámica de dosis dosificada y suministrada, que sale del HandiHaler®, utilizando cápsulas comerciales de Spiriva®, compradas en nuestra farmacia local. El test de ensayo, se realizó con una caída de presión de 4 kPa, sobre el HandiHaler®, a la temperatura ambiente y en condiciones ambiente del laboratorio.

Test de ensayo S3

Un test de ensayo, en uso, de la estabilidad, de la fracción de partícula fina aerodinámica de dosis dosificadas y suministradas desde el HandiHaler®, utilizando cápsulas comerciales de Spiriva®, compradas en nuestra farmacia local. De la tira de ampollas envasadoras que sujetaba 5 cápsulas, se retiró una cápsula y, las 4 cápsulas restantes, se pusieron, durante un transcurso de tiempo de 4 días, a una temperatura de 40°C y a un 75% de humedad relativa. La tira de ampollas envasadoras que contenía las 4 cápsulas, se colocó, a continuación, en un acondicionador del tipo "excicator", durante un transcurso de tiempo de 2 horas, antes de que se ejecutaran los tests

de ensayo. El test de ensayo, se realizó con una caída de presión de 4 kPa, sobre el HandiHaler®, a la temperatura ambiente, y en condiciones ambientales del laboratorio.

Test de ensayo S4

5 Un test de ensayo, en uso, de la estabilidad, de la fracción de partícula fina aerodinámica de dosis dosificadas y suministradas desde el HandiHaler®, utilizando cápsulas comerciales de Spiriva®, compradas en nuestra farmacia local. De la tira de ampollas envasadoras que sujetaba 5 cápsulas, se retiró una cápsula y, las 4 cápsulas restantes, se pusieron, durante un transcurso de tiempo de 13 días, a una temperatura de 40°C y a un 75% de humedad relativa. La tira de ampollas envasadoras que contenía las 4 cápsulas, se colocó, a continuación, en un acondicionador del tipo "exicator", durante un transcurso de tiempo de 2 horas, antes de que se ejecutaran los tests de ensayo. El test de ensayo, se realizó con una caída de presión de 4 kPa, sobre el HandiHaler®, a la temperatura ambiente, y en condiciones ambientales del laboratorio.

15 Test de ensayo S5

Un test de ensayo, en uso, de estabilidad, de la fracción de partícula fina aerodinámica de dosis dosificadas y suministradas desde el HandiHaler®, utilizando cápsulas comerciales de Spiriva®, compradas en nuestra farmacia local. De la tira de ampollas envasadoras que sujetaba 5 cápsulas, se retiró una cápsula y, las 4 cápsulas restantes, se pusieron, durante un transcurso de tiempo de 21 días, a una temperatura de 40°C y a un 75% de humedad relativa. La tira de ampollas envasadoras que contenía las 4 cápsulas, se colocó, a continuación, en un acondicionador del tipo "exicator", durante un transcurso de tiempo de 2 horas, antes de que se ejecutaran los tests de ensayo. El test de ensayo, se realizó con una caída de presión de 4 kPa, sobre el HandiHaler®, a la temperatura ambiente, y en condiciones ambientales del laboratorio.

25

Tests de ensayo de barrera de alta estanqueidad

Test de ensayo HBS1

30 Un test de ensayo, en uso, de la estabilidad, de la fracción de partícula fina aerodinámica de dosis dosificadas y suministradas desde el HandiHaler®, utilizando una formulación de Spiriva®, procedente una materia en polvo cargada en las cápsulas del inventor, durante una humedad relativa correspondiente a un porcentaje que se encuentra por debajo del 10% en recipientes contenedores fabricados para actuar como un cerramiento de barrera de alta estanqueidad, en este caso, folios de aluminio procedentes de la firma Alcan Singen Germany, y a continuación sellados para una estanqueidad absoluta. Los recipientes contenedores de aluminio, se colocaron, a continuación, en un acondicionador del tipo "exicator", durante un transcurso de tiempo de 2 horas, antes de que, la formulación de Spiriva® en polvo, se cargara, desde los recipientes contenedores de aluminio, al interior de las cápsulas del inventor, a una humedad relativa correspondiente a un porcentaje inferior al 10%. El test de ensayo, se realizó con una caída de presión de 4 kPa, sobre el HandiHaler®, a la temperatura ambiente, y en condiciones ambientales del laboratorio.

40

Test de ensayo HBS2

45 Un test de ensayo, en uso, de la estabilidad, de la fracción de partícula fina aerodinámica de dosis dosificadas y suministradas desde el HandiHaler®, utilizando una formulación de Spiriva®, procedente una materia en polvo cargada en las cápsulas del inventor, durante una humedad relativa correspondiente a un porcentaje que se encuentra por debajo del 10% en recipientes contenedores fabricados para actuar como un cerramiento de barrera de alta estanqueidad, en este caso, folios de aluminio procedentes de la firma Alcan Singen Germany, y a continuación sellados para una estanqueidad absoluta. Los recipientes contenedores de aluminio, sellados, se colocaron en cámaras de aclimatación, durante un transcurso de tiempo de 7 días, a una temperatura de 40°C y a una humedad relativa del 75%. Los recipientes contenedores de aluminio, se colocaron en un acondicionador del tipo "exicator", durante un transcurso de tiempo de 2 horas, antes de que, la formulación de Spiriva® en polvo, se cargara, desde los recipientes contenedores de aluminio, al interior de las cápsulas del inventor, a una humedad relativa correspondiente a un porcentaje inferior al 10%. El test de ensayo, se realizó con una caída de presión de 4 kPa, sobre el HandiHaler®, a la temperatura ambiente, y en condiciones ambientales del laboratorio.

55

Test de ensayo HBS3

60 Un test de ensayo, en uso, de la estabilidad, de la fracción de partícula fina aerodinámica de dosis dosificadas y suministradas desde el HandiHaler®, utilizando una formulación de Spiriva®, procedente una materia en polvo cargada en las cápsulas del inventor, durante una humedad relativa correspondiente a un porcentaje que se encuentra por debajo del 10% en recipientes contenedores fabricados para actuar como un cerramiento de barrera de alta estanqueidad, en este caso, folios de aluminio procedentes de la firma Alcan Singen Germany, y a continuación sellados para una estanqueidad absoluta. Los recipientes contenedores de aluminio, sellados, se colocaron en cámaras de aclimatación, durante un transcurso de tiempo de 14 días, a una temperatura de 40°C y a una humedad relativa del 75%. Los recipientes contenedores de aluminio, se colocaron en un acondicionador del

65

tipo “excicator”, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, antes de que, la formulación de Spiriva® en polvo, se cargara, desde los recipientes contenedores de aluminio, al interior de las cápsulas del inventor, a una humedad relativa correspondiente a un porcentaje inferior al 10%. El test de ensayo, se realizó con una caída de presión de 4 kPa, sobre el HandiHaler®, a la temperatura ambiente, y en condiciones ambientales del laboratorio.

5 Tests de ensayo del DPI consistente en el “C-haler”

10 Se procedió a realizar un test de ensayo, fuera del programa de ensayo de la estabilidad, con objeto de evaluar nuestro inhalador de la propiedad, el denominado “C-haler”, en comparación con el HandiHaler®, utilizando una formulación de tiotropio. El cartucho de C-haler, utilizaba cerramientos de alta estanqueidad, fabricados a base de folio de aluminio procedentes de la firma Alcan Singen Germany y, los recipientes contenedores, se llenaron, volumétricamente, con 5 mg de formulación de Spiriva® en polvo, a granel. El test de ensayo, se realizó utilizando una caída de presión de 4 kPa, sobre el C-haler, a la temperatura ambiente, y en condiciones ambientales del laboratorio. Los resultados procedentes de los tests de ensayo del impactador Andersen, se calcularon, en una fracción de partícula fina, basada en dosis suministradas, así como en dosis dosificadas y convertidas en FPD. Los resultados obtenidos, se recopilan en la Tabla 1 que se facilita abajo, a continuación.

15 Los resultados de los tests de ensayo S1-5 y HBS1-3, se encuentran recopilados en la figura 1. El Eje Y, se designa como ‘porcentaje de FPD de Spiriva’. Esto se refiere a la FDP (dosis de partícula fina), que sale del HandiHaler®, en donde, el 100%, es FPD procedente de una muestra fresca de la farmacia.
20 Tabla 1. Dosis de de partícula fina (FPD) inhalada <5 µm, en %

Cálculo basado en	Spiriva® en HandiHaler®, muestra comercial , FPD	Spiriva® en C-haler, FPD
Dosis dosificada	18%	47%
Dosis suministrada	35%	56%

25 Conclusión de los tests (de ensayo) realizados sobre Spiriva®

De una forma sorprendente, hemos encontrado y concluido, en nuestros tests (de ensayo), el hecho de que, el tiotropio, es extremadamente sensible a la humedad y que, un envasado convencional en cápsulas de gelatina, utilizado para la mayoría de los productos respiratorios, afectaría gravemente a la FPD. Los resultados obtenidos, muestran que existe una necesidad, en cuanto al hecho de poder disponer de un cerramiento de barrera de alta estanqueidad, contra la humedad, que ocluya a la formulación de tiotropio, con objeto de preservar la fracción de partícula fina original. De una forma no tan sorprendente, a la luz de estos descubrimientos, hemos encontrado, también, el hecho de que, la formulación de tiotropio, debe protegerse, de una forma apropiada, también, durante el tiempo en uso, si se quiere evitar una reducción adicional de la FPD. La eliminación de la cápsula de gelatina, tiene un inesperado y gran efecto sobre el rendimiento de la formulación de Spiriva®.

Los tests (de ensayo) llevados a cabo, muestran el hecho de que, el contenido de humedad de la cápsula de gelatina, reduce la FPD que sale del HandiHaler®, en aproximadamente un porcentaje del 50%, desde el momento de la carga de la dosis al interior de la cápsula, hasta el momento en el que el producto alcanza el mercado. La carga de las dosis de Spiriva® al interior de los recipientes contenedores secos, fabricados a base de materiales que presenten unas propiedades de cerramiento de barrera de alta estanqueidad, contra la humedad, y después, el almacenaje de los recipientes contenedores, a una temperatura de 40°C, y a una humedad relativa del 75%, antes de transferir las dosis de Spiriva® a cápsulas del inventor, y realizando los mismos tests (de ensayo), utilizando el HandiHaler®, del mismo modo que el anteriormente descrito, no puede detectarse ningún cambio en la dosis de partícula fina (FPD), incluso después de prolongados transcurros de tiempo. La FPD de Spiriva® en cápsulas de gelatina, no obstante, disminuye, adicionalmente, durante el tiempo en uso del producto, y, la FPD, ha mostrado bajar en hasta otro porcentaje del 20%, después de un transcurso de tiempo de 5 días, a una temperatura de 40°C, y a una humedad relativa del 75%, en un test de ensayo de estabilidad en uso, debido a la rotura de la barrera contra la humedad, en la tira de ampollas envasadoras, secundaria, abierta. La tabla 1, muestra el hecho de que, el C-haler de nuestra propiedad, que utiliza los recipientes contenedores de barrera de alta estanqueidad, presenta un rendimiento mayor que el del HandiHaler®, con respecto a la FPD basada en una dosis dosificada.

Estado actual de la técnica

55 Las dosis dosificadas de formulación en polvo de Spiriva®, se cargan, hoy en día, en el lugar de fabricación del inventor, en cápsulas de gelatina. Una cápsula de gelatina, contiene, típicamente, un porcentaje del 13 – 14%, en peso, de agua, en etapa de formación de la dosis y, después de que las cápsulas se hayan cargado, éstas se secan, mediante un proceso especial, con objeto de minimizar el contenido de agua. Se procede, a continuación, a colocar un gran número de cápsulas secas, en un envase consistente en una tira de ampollas envasadoras. Los detalles

sobre los materiales y los procedimientos de fabricación correspondientes al estado actual de la técnica especializada, pueden ser estudiados en la solicitud de patente alemana DE 101 26 924 A1. La reducida cantidad de agua restante, en el material de la cápsula, después del secado, se incluye, a continuación, en el envase consistente en la tira de ampollas envasadoras, y algo de agua, se liberará al interior del aire ocluido, aumentando la humedad relativa del aire. El equilibrio entre el aire capturado en el interior del envase y la cápsula de gelatina, generará una humedad relativa, en el interior del envase consistente en la tira de envasado a base de ampollas envasadoras, lo cual afectará, de una forma negativa, a la FPD del tiotropio en polvo que sale del inhalador de materias en polvo.

Es interesante el tomar debida nota en cuanto al hecho de que, la gran mayoría de las formulaciones de materias en polvo, secas, de muchas clases de medicamentos, no se ven gravemente afectadas mediante una humedad ocluida o incluida en el material de la cápsula, o mediante variaciones normales del almacenaje, en la humedad relativa del aire circundante. De una forma sorprendente, nuestra investigación, ha mostrado el hecho de que, el tiotropio, es muy diferente. El tiotropio en polvo, es afectado de una gran forma, mediante cantidades muy pequeñas de agua, de tal forma que, éste, tiende a adherirse o pegarse a las superficies de las paredes, y a apelmazarse o aglomerarse. Mediante algunos mecanismos, la FPD, se reduce, durante el transcurso del tiempo. Puesto que, las cápsulas, se utilizan únicamente cuando es conveniente, como soportes mecánicos de las dosis de Spiriva®, una solución para el problema de la humedad, sería la de no utilizar cápsulas en absoluto, sino que, en lugar de ello, cargar directamente las dosis, en el interior de recipientes contenedores fabricados a base de material de envasado, seco, con unas altas propiedades de barrera de estanqueidad, durante las condiciones ambiente, de una forma preferible, por debajo de un porcentaje de humedad correspondiente a un valor del 10%.

La presente invención, da a conocer un recipiente contenedor seco, estanco a la humedad, directamente cargado y hermético, que incluye una dosis dosificada de tiotropio en polvo, o una sal, enantiómero, racemato, hidrato o solvato, farmacéuticamente aceptable, incluyendo mezclas de éstos y, de una forma particular, bromuro de tiotropio, que de una forma opcional, incluye adicionalmente excipientes. El término "tiotropio", en este documento, es un término genérico para todas las formas activas de éste, incluyendo a las sales, enantiómeros, racematos, hidratos o solvatos, farmacéuticamente aceptables, o mezclas de éstos y que puede incluir, adicionalmente, excipientes, para cualesquiera propósitos. El recipiente contenedor, utiliza cerramientos de barrera altamente impermeables a la humedad y a otros materias extrañas, y éste se encuentra adaptado para la inserción en un dispositivo inhalador de materias en polvo, secas, o el recipiente contenedor, se encuentra adaptado para ser una parte de un dispositivo inhalador.

El término "seco", significa que, todas las paredes del recipiente contenedor, están construidas a partir de materiales seleccionados, de tal forma que, especialmente, la pared interior del recipiente contenedor, no pueda liberar agua, la cual podría afectar al tiotropio en polvo, en la dosis, de tal forma que se redujera la FPD. Como consecuencia lógica, la construcción del recipiente contenedor y los materiales, no deberían seleccionarse de entre los que se sugieren en la publicación de patente alemana DE 101 26 924 A1.

El término "cerramiento de alta barrera", significa una construcción o material, o combinaciones de materiales, para el envasado seco, que consta de aluminio. Un cerramiento de alta barrera, se caracteriza por el hecho de que, éste, representa una alta barrera contra la humedad, y que, el cerramiento, es en sí mismo 'seco', es decir, que éste no puede emitir cantidades mesurables de agua, a la carga de la materia en polvo.

El término "recipiente contenedor de alta barrera", es una construcción mecánica fabricada para hospedar y encerrar la dosis de, por ejemplo, tiotropio. El recipiente contenedor de alta barrera, está construido utilizando sellados o cerramientos de alta barrera, constituyendo, éstos, las paredes del recipiente contenedor.

El término "directamente cargada", significa que, la dosis dosificada de tiotropio, se encuentra cargada directamente en el recipiente contenedor de alta barrera, es decir, sin cargar en primer lugar la dosis al interior de, por ejemplo, una cápsula de gelatina y, a continuación, incluir uno o más de los recipientes contenedores (cápsulas), en un envase secundario, fabricado a base de un material de alta barrera.

Los contenedores de alta barrera, a ser cargados con tiotropio, deberían fabricarse, de una forma preferible, a base de folios de aluminio, aprobados para encontrarse en contacto directo con productos farmacéuticos. Los folios de aluminio, trabajan de una forma apropiada, en estos aspectos, consistiendo éstos, generalmente, en polímeros técnicos laminados con folio de aluminio, para proporcionar, al folio, las propiedades mecánicas requeridas para evitar el agrietamiento del aluminio durante la formación. El sellado de estanqueidad de los contenedores formados, se realiza, normalmente, mediante la utilización de un folio de cobertura delgado, de aluminio puro, o de aluminio laminados y polímero. El recipiente contenedor y los folios de cobertura, se sellan, a continuación, conjuntamente, utilizando por lo menos uno o varios posibles procedimientos, como por ejemplo:

- utilizando una laca de sellado por calor, mediante presión y calor;
- utilizando calor y presión, para fundir los materiales conjuntamente;
- soldadura por ultrasonidos de los materiales en contacto.

El tiotropio en forma pura, es un fármaco muy potente, y así, por lo tanto, éste se diluye, normalmente, antes de la formación de la dosis, mediante el mezclado con excipientes fisiológicamente aceptables, como por ejemplo, la

lactosa, en factores de relación seleccionados, con objeto de ajustarse al procedimiento preferido de formación o de carga de dosis. Los detalles sobre las materias en polvo para la inhalación, que contienen tiotropio, mezclados con excipientes, los procedimientos de la fabricación de materias en polvo, el uso de materias en polvo y cápsulas para materias en polvo, puede estudiarse, en la publicación de patente internacional WO 02 / 30389 A1.

5 En un aspecto adicional de la invención, el tiotropio, puede mezclarse o formularse con uno o más ingredientes farmacológicamente activos, con objeto de combinar tiotropio con otro u otros medicamentos a ser utilizados en el tratamiento de los trastornos respiratorios. La presente invención, abarca dicho uso de tiotropio, cuando se deposita una combinación de tiotropio y otros medicamentos, y se sellan, en el interior de un recipiente contenedor de alta barrera contra la humedad, pretendido para su inserción en un DPI (inhalador de materias en polvo, secas), para su inhalación, por parte del usuario. Los ejemplos de combinaciones interesantes de sustancias, conjuntamente con el tiotropio, podrían ser los esteroides inhalables, los derivados de la nicotinamina, los beta-agonistas, los beta-miméticos, los anti-histamínicos, los receptores A2A de adenosina, los inhibidores de PDE4, los agonistas de los receptores de dopamina D2.

15 El contenedor sellado, seco, de alta barrera de la invención, que se carga directamente con una formulación de tiotropio, puede ser en forma de un envase consistente en una tira de ampollas envasadoras, y éste puede comprender, por ejemplo, un lecho de dosis plano, o una cavidad formada en folio de aluminio, o una cavidad moldeada en un material polímero, utilizando un folio de cerramiento o estanqueidad de alta barrera, contra la entrada de humedad, como por ejemplo, de aluminio, o de una combinación de aluminio y materiales polímeros. El recipiente contenedor sellado, de alta barrera, puede formar una parte de un dispositivo inhalador, o éste puede prepararse en un artículo pretendido para la inserción en el interior de un dispositivo inhalador, para la administración de dosis.

25 Un inhalador que proporcione un suministro prolongado de una dosis, durante el curso de una inhalación individual, constituye una forma preferida de presentación de un inhalador para el suministro de una formulación en polvo de tiotropio, como por ejemplo Spiriva®. Un procedimiento de rasurador de aire, del tipo "Air-razor", según se describe en nuestra publicación US 2003 / 0 192 539, es el que se utiliza, de una forma preferible, en el inhalador, para aerosolizar eficazmente y gradualmente la dosis, cuando ésta se suministra al usuario. De una forma bastante sorprendente, la aplicación del un inhalador, durante un prolongado suministro, utilizando el procedimiento rasurador de aire, del tipo Air-razor, en una dosis que comprende tiotropio, en la formulación de Spiriva®, tiene como resultado una FPD (dosis de partícula fina), por lo menos dos veces tan grande como la formada a partir del HandiHaler® correspondiente al estado actual de la técnica especializada.

35

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un producto médico que comprende una dosis en polvo de tiotropio, directamente cargado en el interior de un recipiente contenedor, caracterizado por el hecho de que
un cerramiento estanco de alta barrera, constituye el contenedor;
el cerramiento estanco de alta barrera del contenedor, el cual comprende aluminio, evita el ingreso de humedad, con lo cual, se conserva la fracción de partícula fina original de la dosis de tiotropio en polvo, y
10 la materia en polvo, seca, en el contenedor, se encuentra adaptada para la administración mediante un inhalador de materias en polvo.
- 15 2. Un producto médico que comprende tiotropio y separadamente o conjuntamente, con por lo menos un ingrediente farmacéutico activo adicional y opcionalmente, incluyendo excipientes, en una dosis de combinación médica, en polvo, directamente cargada en el interior del recipiente contenedor, caracterizado por el hecho de que,
un cerramiento estanco de alta barrera, constituye el contenedor;
el cerramiento estanco de alta barrera del contenedor, el cual comprende aluminio, evita el ingreso de humedad, con lo cual, se conserva la fracción de partícula fina original de la dosis de tiotropio en polvo, y
20 el por lo menos un ingrediente farmacéutico activo adicional, se selecciona de entre los siguientes grupos de sustancias: esteroides inhalables, derivados de la nicotinamina, beta-agonistas, beta-miméticos, anti-histamínicos, receptores A2A de adenosina, inhibidores de PDE4, agonistas de los receptores de dopamina D2.
- 25 3. El producto médico, según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que, la administración de la dosis en polvo seca, se realiza mediante la inhalación, desde un inhalador de materia en polvo, seca, que proporciona un suministro prolongado de las dosis.
- 30 4. El producto médico, según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que, la sustancia de tiotropio, consiste en una o más sales de tiotropio fisiológicamente aceptables.
- 35 5. El producto médico, según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que, un excipiente incluido, es la lactosa.
6. El producto médico, según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que, folios de aluminio, opcionalmente laminados con polímeros, constituyen el cerramiento estanco de alta barrera.
- 40 7. El producto médico, según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que, una cavidad moldeada a partir de un material polímero, conjuntamente con un cerramiento estanco de alta barrera, constituyen el contenedor, equipándolo con unas propiedades de cerramiento de estanqueidad de alta barrera.
- 45 8. El producto médico, según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que, el recipiente contenedor, es una parte del inhalador de materia en polvo.
9. El producto médico, según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que, el recipiente contenedor, es una parte separada para la inserción en el interior de un inhalador de materia en polvo, seca.
- 50 10. El producto médico, según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que, el recipiente contenedor, es una parte separada que comprende una parte primaria para la inserción en el interior de un inhalador de materia en polvo, seca, y una parte secundaria, que encierra a la parte primaria en un envase estanco a la humedad.
- 55 11. Una composición farmacéutica, que comprende tiotropio o una sal de éste fisiológicamente aceptable y un excipiente fisiológicamente aceptable, caracterizada por el hecho de que,
la composición, se carga y se sella directamente en el interior de un envase estanco contra la humedad, seco, o recipiente contenedor de alta barrera, seco, que comprende aluminio, con objeto de conservar la fracción de partícula fina original de la composición.
- 60 12. Una composición farmacéutica, que comprende tiotropio o una sal de éste fisiológicamente aceptable y separadamente o conjuntamente con por lo menos un ingrediente farmacéutico activo, opcionalmente, incluyendo excipientes fisiológicamente aceptables, en una dosis de combinación de materias en polvo, secas, caracterizada por el hecho de que,
la dosis de combinación de materias en polvo, se carga y se sella directamente en el interior de un envase estanco contra la humedad, seco, o recipiente contenedor de alta barrera, seco, que comprende aluminio, con objeto de conservar la fracción de partícula fina original (FPD) de la composición.
el por lo menos un ingrediente farmacéutico activo, se selecciona de entre las siguientes sustancias:
65 esteroides inhalables, derivados de la nicotinamina, beta-agonistas, beta-miméticos, anti-histamínicos, receptores A2A de adenosina, inhibidores de PDE4, agonistas de los receptores de dopamina D2.

- 5
13. La composición farmacéutica, según las reivindicación 12, caracterizada por el hecho de que, la administración de la dosis en polvo seca, se realiza mediante la inhalación, desde un inhalador de materia en polvo, seca, que proporciona un suministro prolongado de las dosis.
- 10
14. La composición farmacéutica, según las reivindicaciones 12 ó 13, caracterizada por el hecho de que, el tiotropio, comprende una o más sales de tiotropio, fisiológicamente aceptables.
- 15
15. La composición farmacéutica, según las reivindicaciones 12 ó 13, caracterizado por el hecho de que, un excipiente incluido, es la lactosa.
- 15
16. La composición farmacéutica, según las reivindicaciones 12 ó 13, caracterizada por el hecho de que, folios de aluminio, opcionalmente laminados con polímeros, constituyen el envase estanco a la humedad, seco, ó recipiente contenedor de alta barrera, seco.
- 20
17. Una composición farmacéutica, según las reivindicaciones 12 ó 13, caracterizada por el hecho de que, un cavidad moldeada a partir de un material polímero, conjuntamente con un cerramiento estanco de alta barrera, constituyen el envase estanco a la humedad, seco, o recipiente contenedor de alta barrera, seco, proporcionando con ello, al envase o recipiente contenedor, unas propiedades de cerramiento de estanqueidad de alta barrera.
- 25
18. La composición farmacéutica, según las reivindicaciones 12 ó 13, caracterizada por el hecho de que, el envase estanco contra la humedad, seco, ó recipiente contenedor de alta barrera, constituye una parte del inhalador de materia en polvo.
- 30
19. La composición farmacéutica, según las reivindicaciones 12 ó 13, caracterizada por el hecho de que, el envase estanco a la humedad, seco, o recipiente contenedor, seco, es una parte separada para la inserción en el interior de un inhalador de materia en polvo, seca.
20. La composición farmacéutica, según las reivindicaciones 12 ó 13, caracterizada por el hecho de que, el envase estanco a la humedad, seco, o recipiente contenedor de alta barrera, seco, es una parte separada que comprende un envase primario adaptado para la inserción, en el interior de un inhalador de materia en polvo, seca, y envase secundario estanco a la humedad o recipiente contenedor, que encierra al envase primario.

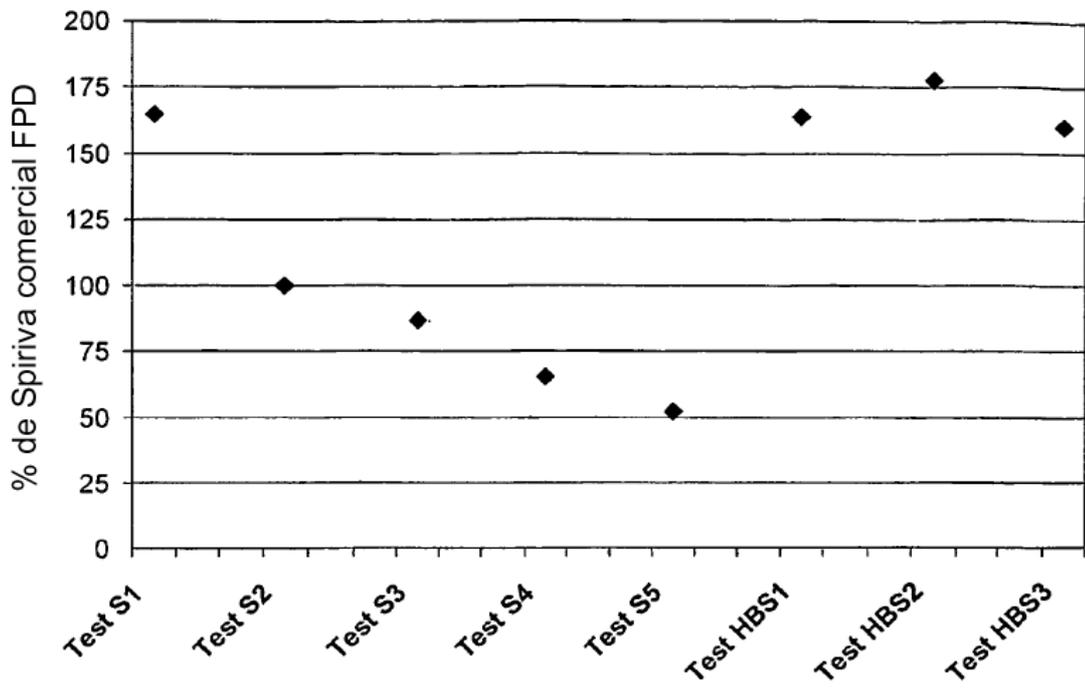
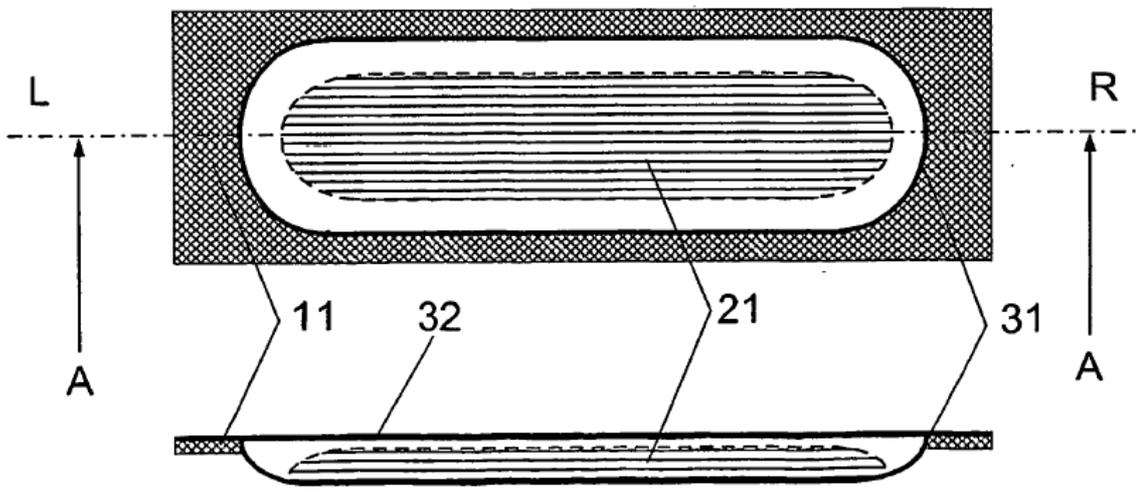


Fig. 1



A-A
Fig. 2

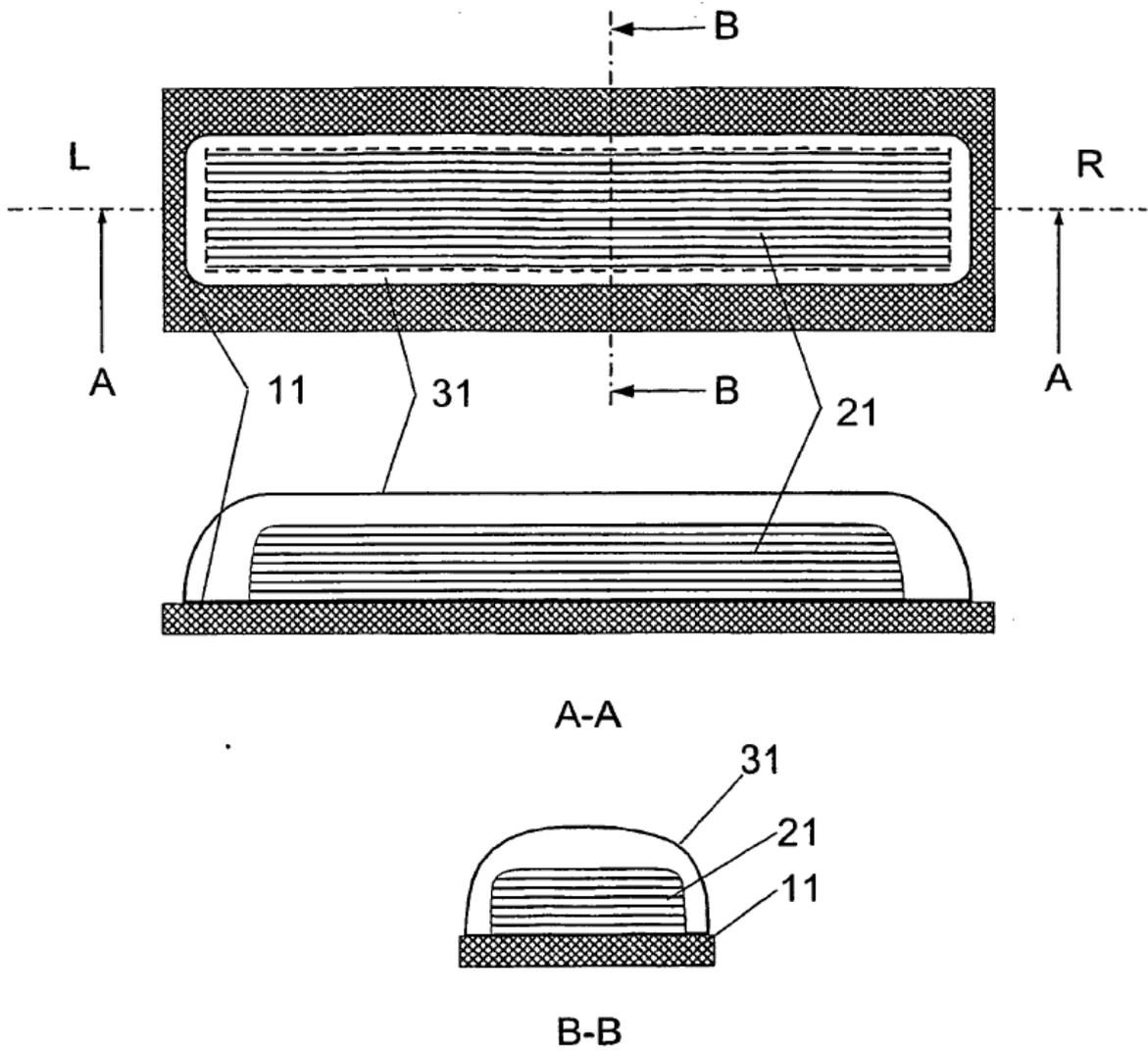


Fig. 3