

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 923**

51 Int. Cl.:

A61K 9/72 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06017742 .5**

96 Fecha de presentación: **17.04.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1719505**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.11.2006**

54 Título: **FORMULACIONES FARMACÉUTICAS PARA INHALADORES DE POLVO SECO EN FORMA DE GRANULOS DUROS.**

30 Prioridad:
17.04.2000 GB 0009469
27.06.2000 EP 00113608

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.12.2011

73 Titular/es:
CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.
VIA PALERMO, 26/A
43100 PARMA, IT

72 Inventor/es:
Staniforth, John Nicholas;
Vodden Morton, David Alexander;
Gill, Rajbir;
Brambilla, Gaetano;
Musa, Rossella y
Ferrarini, Lorenzo

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 369 923 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

Formulaciones farmacéuticas para inhaladores de polvo seco en forma de gránulos duros

Técnica anterior

5 Los antiasmáticos por inhalación se usan mucho en el tratamiento de la obstrucción, inflamación e hiperreactividad reversible de las vías respiratorias.

En la actualidad, los sistemas para terapia de inhalación usados de forma más extendida son los inhaladores presurizados de dosis medida (MDI) que usan un propulsor para expeler gotitas que contienen el producto farmacéutico al tracto respiratorio.

Sin embargo, a pesar de su uso práctico y popularidad, los MDI tienen algunas desventajas:

10 i) las gotitas que salen del orificio accionador podrían ser grandes o tener una velocidad extremadamente elevada, obteniendo como resultado una amplia deposición orofaríngea en detrimento de la dosis que penetra en los pulmones;

15 la cantidad de fármaco que penetra en el árbol bronquial se puede reducir además mediante una técnica de inhalación deficiente, debido a la dificultad común del paciente de sincronizar la forma de actuación del dispositivo con la inspiración;

ii) los clorofluorocarburos (CFC), tales como freones contenidos en MDI en forma de propulsores, son desventajosos en cuanto a motivos medioambientales, ya que tienen un efecto perjudicial demostrado sobre la capa de ozono atmosférico.

20 Los inhaladores de polvo seco (DPI) forman una alternativa válida para los MDI para la administración de fármacos a las vías respiratorias. Las principales ventajas de los DPI son:

i) al ser sistemas de liberación activados por respiración, no necesitan coordinación de la activación, ya que la liberación del fármaco depende de la propia inhalación del paciente;

ii) no contienen propulsores que representan un riesgo para el medioambiente;

25 iii) la velocidad de las partículas liberadas es la misma o inferior a la del flujo de aire inspirado, haciéndolas así más propensas a seguir el flujo de aire que las partículas del MDI de movimiento más rápido, reduciendo de ese modo la deposición en el tracto respiratorio superior.

Los DPI se pueden dividir en dos tipos básicos:

i) inhaladores de dosis única, para la administración de dosis únicas pre-subdividas del compuesto activo;

30 ii) inhaladores de polvo seco multidosis (MDPI), o con dosis únicas pre-subdividas o precargados con cantidades de ingrediente activo suficiente para dosis múltiples; cada dosis se prepara mediante una unidad de medida dentro del inhalador.

Sobre la base de las velocidades de flujo de inspiración requeridas (l/min), que a su vez dependen cada una estrictamente de su diseño y características mecánicas, los DPI también se dividen en:

i) dispositivos de baja resistencia (>90 l/min);

35 ii) dispositivos de resistencia media (aproximadamente 60 l/min);

iii) dispositivos de alta resistencia (aproximadamente 30 l/min).

Las velocidades de flujo reseñadas se refieren a la caída de presión de 4 kPa (KiloPascal) de acuerdo con la Farmacopea Europea (Eur Ph).

40 Los fármacos pensados para inhalación, como polvos secos, deberían usarse en forma de polvo micronizado, por lo que se caracterizan por partículas de tamaño de partícula de pocos micrones (μm). Dicho tamaño se cuantifica midiendo un diámetro de esfera equivalente característico, conocido como diámetro aerodinámico, que indica la capacidad de las partículas de ser transportadas suspendidas en una corriente de aire. De aquí en adelante, consideramos como tamaño de partícula el diámetro aerodinámico de masa media (MMAD), que corresponde al diámetro aerodinámico del 50% en peso de las partículas. Por lo general, se considera que las partículas respirables son aquellas que tienen diámetros de 0,5 μm a 6 μm , ya que son capaces de penetrar en los pulmones inferiores, esto es, los sitios bronquiolares y alveolares, en los que tiene lugar la absorción. Las partículas más grandes se depositan, en su mayor parte, en la cavidad orofaríngea, por lo que no pueden alcanzar tales sitios, mientras que las más pequeñas se espiran.

50 Aunque la micronización del fármaco activo es fundamental para la deposición en los pulmones inferiores durante la inhalación, también se sabe que cuanto más finas son las partículas, más fuertes son las fuerzas de cohesión. Las fuerzas de cohesión fuertes dificultan el tratamiento del polvo durante el procedimiento de preparación (vertido, llenado). Además, reducen la fluidez de las partículas mientras que favorecen la aglomeración y/o adherencia de las mismas a las paredes. En los DPI multidosis, dichos fenómenos perjudican la carga del polvo del depósito a la cámara de aerosolización, suscitando así problemas de precisión en el tratamiento y medición.

La fluidez deficiente también es perjudicial para la fracción respirable de la dosis liberada, no siendo capaces las partículas activas de salir del inhalador y permaneciendo adheridas al interior del inhalador o saliendo del inhalador en forma de grandes aglomerados; las partículas aglomeradas, a su vez, no pueden alcanzar los sitios bronquiolares y alveolares de los pulmones. La incertidumbre del grado de aglomeración de las partículas entre cada actuación del inhalador y también entre inhaladores y diferentes lotes de partículas también lleva a una reproducibilidad de dosis deficiente.

En la técnica anterior, un procedimiento posible para mejorar las propiedades del flujo de estos polvos es aglomerar, de una forma controlada, las partículas micronizadas para formar esferas con densidad relativamente elevada y compacidad. El procedimiento se denomina esferonización, mientras que las partículas redondas formadas se llaman gránulos. Antes de la esferonización, cuando el ingrediente activo se mezcla con una pluralidad de partículas finas de uno o más excipientes, el producto resultante se ha denominado gránulos suaves.

Por otra parte, los polvos para inhalación podrían formularse mezclando el fármaco micronizado con un material vehículo (generalmente lactosa, preferiblemente monohidrato de α -lactosa) compuesto por partículas más gruesas para proporcionar las denominadas "mezclas ordenadas".

Sin embargo, tanto las mezclas ordenadas como los gránulos deberían ser capaces de liberar de forma efectiva las partículas del fármaco durante la inhalación, con el fin de permitir que alcancen el sitio diana en los pulmones.

En este aspecto, se sabe bien que las fuerzas interpartículas que existen entre los dos ingredientes en las mezclas ordenadas pueden resultar demasiado elevadas, evitando así la separación de las partículas micronizadas del fármaco de la superficie de las de vehículo gruesas durante la inhalación. De hecho, la superficie de las partículas vehículo no es lisa, sino que tiene asperezas y grietas, que son sitios de elevada energía en los que preferiblemente se atraen partículas activas y se adhieren de manera más fuerte. Además, las mezclas ordenadas compuestas por ingredientes activos con poca fuerza también podrían afrontar problemas de uniformidad de distribución y por lo tanto de dosis de medida precisas.

Por otra parte, los gránulos suaves pueden alcanzar una coherencia interna tan elevada que comprometa su descomposición en las partículas pequeñas durante la inhalación; tal inconveniente podría considerarse como una etapa particularmente crucial cuando se usan inhaladores de polvo seco de alta resistencia. Con dichos inhaladores, se dispone, de hecho, de menos energía para descomponer los gránulos en las partículas pequeñas principales del ingrediente activo. Los gránulos suaves también pueden afrontar algunos problemas de tratamiento durante el llenado y uso de los inhaladores.

Considerando todos los problemas y desventajas explicados, sería muy ventajoso proporcionar una formulación dirigida a la liberación de ingredientes activos con poca fuerza después de la inhalación con un dispositivo DPI, preferiblemente uno con alta resistencia y que presente: i) buena uniformidad de distribución del ingrediente activo; ii) variación pequeña de dosis del fármaco (es decir, precisión adecuada de las dosis liberadas); iii) buena fluidez; iv) estabilidad física adecuada en el dispositivo antes de su uso; v) buena efectividad en lo que se refiere a la dosis y fracción de partícula fina emitidas (fracción respirable).

Otra necesidad para una formulación aceptable es su vida útil adecuada.

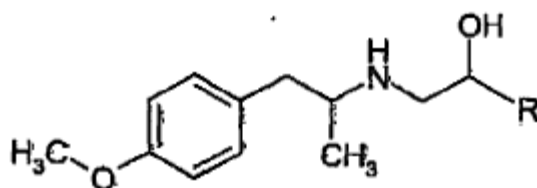
Se sabe que los compuestos químicos pueden sufrir modificaciones fisicoquímicas tales como amorfización, cuando se someten a tensiones mecánicas. A su vez, los materiales amorfos o parcialmente amorfos absorben agua en cantidades superiores a los cristalinos (Hancock y col. *J. Pharm. Sci.* 1997, 86, 1–12), por lo que las formulaciones que contienen ingredientes activos, cuya estabilidad química es particularmente sensible al contenido húmedo, se beneficiarán durante su preparación del uso del tratamiento de etapa de energía tan baja como sea posible.

Por tanto, será muy beneficioso proporcionar un procedimiento para preparar dicha formulación en la que se prevé una etapa de energía baja durante la incorporación del ingrediente activo a la mezcla, de tal forma que se asegure la vida útil adecuada de la formulación apropiada para distribuir, almacenar y usar en el mercado.

Objeto de la invención

Un objeto de la invención es proporcionar una formulación que se administre en forma de polvo seco para inhalación adecuada, para una liberación eficaz de ingredientes activos con poca fuerza en el tracto respiratorio inferior de pacientes que padecen enfermedades pulmonares, tales como asma. En particular, un objeto de la invención es proporcionar una formulación que se administre en forma polvo seco para inhalación que fluye libremente, que se puede producir de una forma simple, estable físicamente y químicamente y capaz de liberar tanto dosis precisas como una fracción elevada de partículas finas de los ingredientes activos siguientes:

β 2-agonistas de acción prolongada que pertenecen a la fórmula que se traza a continuación:



en la que R es preferiblemente 1-formilamino-2-hidroxi-fen-5-ilo (formoterol) o 8-hidroxi-2(1H)-quinolinon-5-ilo (TA 2005) y sus estereoisómeros y sus sales;

un corticosteroide seleccionado de budesonida y sus epímeros, preferiblemente su epímero 22R;

su mezcla y su combinación con otros ingredientes activos, tales como por ejemplo dipropionato de beclometasona.

5 De acuerdo con la invención como se divulga en las reivindicaciones se proporcionan procedimientos para preparar una formulación pulverulenta que comprende: i) una parte de partículas finas constituida por una mezcla compuesta por de un 90 a un 99 por ciento en peso de las partículas de un excipiente fisiológicamente aceptable y de un 1 a un 10 por ciento en peso de estearato de magnesio, teniendo la mezcla un tamaño de partícula medio menos de 35 μm ;

10 ii) una parte de partículas gruesas constituida por un vehículo fisiológicamente aceptable con un diámetro de partícula de al menos 175 μm , estando la relación entre las partículas finas y las partículas gruesas de vehículo entre 5:95 y 30:70 por ciento en peso; y habiendo sido mezclada adicionalmente la mezcla mencionada con los ingredientes activos mencionados anteriormente en forma micronizada o una de sus combinaciones.

15 En una realización preferida de la invención, las partículas de estearato de magnesio revisten parcialmente la superficie tanto de las partículas del excipiente como de las partículas vehículo gruesas. Dicha característica podría conseguirse explotando las peculiares propiedades de formación de películas de tal aditivo insoluble en agua, como también se reseña en la solicitud pendiente de tramitación WO00/53157 de Chiesi. El revestimiento se puede establecer por medio de un microscopio electrónico de barrido y el grado de revestimiento se puede evaluar a través del procedimiento de análisis de imágenes.

20 De hecho, se ha descubierto que las características simples de añadir tanto una fracción con un tamaño de partícula fina del excipiente fisiológicamente aceptable como estearato de magnesio no es suficiente para garantizar dosis de partículas finas elevadas de los ingredientes activos anteriormente mencionados al inhalar en particular por medio de un dispositivo de alta resistencia. Para mejorar de forma significativa la efectividad del aerosol, es necesario que dichos ambos excipientes con una fracción de tamaño de partícula adecuado estén presentes en la formulación y que las partículas de estearato de magnesio revistan, al menos parcialmente, la superficie tanto del excipiente como de las partículas vehículo gruesas.

25 Además, se ha descubierto que el tamaño de partícula del excipiente fisiológicamente aceptable, el principal componente de la mezcla i), es de particular importancia y que los mejores resultados en cuanto a la efectividad del aerosol se consiguen cuando su tamaño de partícula es inferior a 35 μm , preferiblemente inferior a 30 μm , más preferiblemente inferior a 20 μm , todavía más preferiblemente inferior a 15 μm .

30 En una realización más preferida, la formulación de la invención es en forma de "gránulos duros" y se obtienen por sometimiento de la mezcla a un procedimiento de esferonización.

Con el término "gránulos duros" nos referimos a unidades esféricas o semiesféricas cuyo núcleo está hecho de partículas gruesas. El término se ha acuñado para distinguir la formulación de la invención de los gránulos suaves de la técnica anterior, que están compuestos sólo por partículas microfinas (documentos WO95/24889, GB1520247, WO98/31353).

35 Con el término "esferonización" nos referimos al procedimiento de redondear las partículas que tiene lugar durante el tratamiento.

40 En una realización todavía más preferida de la invención, las partículas vehículo gruesas tienen un tamaño de partícula de al menos 175 μm , así como una superficie muy fisurada. Es particularmente ventajoso un vehículo del tamaño de partícula arriba mencionado cuando las partículas finas del excipiente constituyen al menos el 10% en peso de la formulación final.

Se ha descubierto que, mientras que las formulaciones que contienen vehículos convencionales y que tienen contenidos de partículas finas por encima del 10% tienden a tener propiedades de flujo bajas, las formulaciones de acuerdo con la invención tienen propiedades de flujo adecuadas hasta en contenidos de finos (es decir, contenidos de partículas activas y de partículas finas del excipiente) de hasta el 40% en peso.

45 La técnica anterior describe varios enfoques para mejorar las propiedades de fluidez y la efectividad respiratoria de ingredientes activos con poca fuerza. El documento WO98/31351 reivindica una composición de polvo seco que comprende formoterol y una sustancia vehículo, estando ambas en forma dividida finamente, en la que la formulación tiene una densidad aparente líquida de 0,28 g/ml a 0,38 g/ml. Dicha formulación está en forma de gránulo suave y no contiene ningún aditivo.

50 El documento EP 441740 reivindica un procedimiento y un aparato del mismo para aglomerar y medir polvos que no fluyen formados preferiblemente por fumarato de formoterol micronizado y partículas finas de lactosa (gránulos suaves).

Además, varios procedimientos de la técnica anterior se destinaron generalmente a mejorar la fluidez de polvos para inhalación y/o reducir la adherencia entre las partículas del fármaco y las partículas vehículo.

55 • Los documentos GB 1.242.211, GB 1.381.872 y GB 1.571.629 describen polvos farmacéuticos para el uso inhalador en los que el fármaco micronizado (0,01 μm - 10 μm) se mezcla respectivamente con partículas vehículo de tamaños de 30 μm a 80 μm , de 80 μm a 150 μm , y menos de 400 μm , en las que al menos el 50% en peso de ellas es superior a 30 μm .

60 • El documento WO 87/05213 describe un vehículo, que comprende un conglomerado de un vehículo sólido soluble en agua y un lubricante, preferiblemente estearato de magnesio al 1%, para mejorar las propiedades tecnológicas del polvo, de tal forma que se reparen los problemas de reproducibilidad encontrados después del uso repetido de un dispositivo inhalador de alta resistencia.

- 5 • El documento WO 96/02231 reivindica una mezcla caracterizada por que el compuesto activo micronizado se mezcla con partículas vehículo bastas que tienen un tamaño de partícula de 400 μm a 1.000 μm . De acuerdo con una realización preferida de la invención, los componentes se mezclan hasta que los cristales del vehículo se revisten con las partículas finas (durante 45 minutos como máximo). No se reseña ningún ejemplo con aditivos auxiliares ni con ingredientes activos con poca fuerza.
- 10 • El documento EP 0.663.815 reivindica la adición de partículas más finas (<10 μm) a partículas vehículo más gruesas (>20 μm) para controlar y optimizar la cantidad de fármaco liberado durante la fase de aerosolización.
- 15 • El documento WO 95/11666 describe un procedimiento para modificar las propiedades de superficie de las partículas vehículo eliminando cualquier aspereza en forma de granos pequeños sin cambiar sustancialmente el tamaño de las partículas. Dicho tratamiento preliminar del vehículo hace que las partículas micronizadas del fármaco se sometan a fuerzas de adherencia interpartículas más débiles.
- 20 • En el documento WO 96/23485, las partículas vehículo se mezclan con un material antiadherente o antifricción compuesto por uno o más compuestos seleccionados de aminoácidos (preferiblemente leucina); fosfolípidos o tensioactivos; la cantidad de aditivo y el procedimiento de mezcla se eligen preferiblemente de tal forma que no se proporcione un revestimiento verdadero. Parece que la presencia de una cobertura discontinua a diferencia de un "revestimiento" es una característica importante y ventajosa. Las partículas vehículo mezcladas con el aditivo se someten preferiblemente al procedimiento descrito en el documento WO 95/11666.
- 25 • Kassem (London University, Tesis de 1990) describe el uso de una cantidad relativamente elevada de estearato de magnesio (1,5%) para aumentar la fracción "respirable". Sin embargo, la cantidad reseñada es demasiado grande y reduce la estabilidad mecánica de la mezcla antes de usar.
- El documento WO 00/28979 está destinado al uso de pequeñas cantidades de estearato de magnesio en forma de aditivo para mejorar la estabilidad de la humedad de las formulaciones de polvo seco para inhalación.
- El documento WO 00/33789 se refiere a un polvo de excipiente para fármacos inhalables que comprende una primera fracción gruesa (con al menos el 80% en peso que tiene un tamaño de partícula de al menos 10 μm), una segunda fracción fina (con al menos el 90% en peso que tiene un tamaño de partícula no superior a 10 μm) y un agente ternario, que preferiblemente es un agente activo superficial soluble en agua con una preferencia por leucina.

30 En ninguno de los documentos anteriormente mencionados se describen las características de la formulación de la invención y ninguna de las enseñanzas descritas en ellos contribuye a la solución del problema de acuerdo con la invención. Todos los intentos por obtener formulaciones de polvo estables de ingredientes activos con poca fuerza dotados de buena fluidez y fracción de partícula fina elevada de acuerdo con alguna de las enseñanzas de la técnica anterior, por ejemplo por preparación de mezcla ordenada, adición de una fracción fina, mera adición de aditivos, de hecho no tuvieron éxito como se demostró en los ejemplos que se reseñan a continuación. En particular, en la técnica anterior sucedía con frecuencia que las soluciones propuestas para un problema técnico (esto es, mejorar la dispersión de las partículas del fármaco) perjudicaban la solución de otro (esto es, mejorar la fluidez, estabilidad mecánica) o viceversa.

40 Por el contrario, la formulación de la invención muestra tanto propiedades reológicas excelentes como estabilidad física y buena efectividad en lo que se refiere a la fracción de partícula fina, preferiblemente más del 40%. De hecho, la cohesión entre los agentes se ha ajustado de tal forma que proporciona una fuerza de adherencia suficiente para mantener las partículas activas en la superficie de las partículas vehículo durante la preparación del polvo seco y en el dispositivo de liberación antes de usar, pero que permite la dispersión efectiva de las partículas activas en el tracto respiratorio hasta en presencia de una turbulencia deficiente como la creada por dispositivos de alta resistencia.

45 Al contrario de lo que se ha declarado en la técnica anterior (documento EP 441740), en la formulación de la invención la presencia de un aditivo con propiedades lubricantes, tal como estearato de magnesio, en una cantidad pequeña, no compromete la integridad de los gránulos antes de su uso.

50 De acuerdo con la invención se proporcionan procedimientos para preparar la formulación de la invención, de tal forma que las partículas de estearato de magnesio revisten parcialmente la superficie tanto de las partículas del excipiente como de las partículas vehículo gruesas con un grado de revestimiento que puede variar dependiendo de la cantidad y tamaño de partícula de la fracción fina y, en cualquier caso, es de al menos el 5%, preferiblemente al menos el 15%.

55 De acuerdo con una realización particular, se proporciona un procedimiento que incluye las etapas de: i) co-micronizar las partículas del excipiente y las partículas de estearato de magnesio de tal forma que se reduzca el tamaño de sus partículas por debajo de 35 μm , y haciendo contemporáneamente que las partículas de estearato de magnesio revistan parcialmente la superficie de las partículas del excipiente; ii) esferonizar mezclando la mezcla resultante con las partículas vehículo gruesas de tal forma que las partículas de la mezcla se adhieran a la superficie de las partículas vehículo gruesas; iii) añadir mezclando las partículas activas a las partículas esferonizadas.

60 De acuerdo con otra realización particular de la invención, se proporciona otro procedimiento, dicho procedimiento incluye las etapas de: i) mezclar las partículas del excipiente en forma micronizada y las partículas de estearato de magnesio de tal forma que las partículas de estearato de magnesio revistan parcialmente la superficie de las partículas del excipiente; ii) esferonizar mezclando la mezcla resultante con las partículas vehículo gruesas de tal forma que las partículas de la mezcla se adhieran a la superficie de las partículas vehículo gruesas; iii) añadir mezclando las partículas activas a las partículas esferonizadas.

Cuando las partículas vehículo gruesas tienen un tamaño de partícula de al menos 175 μm y una superficie muy fisurada en una realización preferida, la formulación de la invención también podría prepararse por medio de: i) co-

mezclar las partículas vehículo gruesas, estearato de magnesio y las partículas finas del excipiente durante más de dos horas; ii) añadir mezclando las partículas activas a la mezcla.

De hecho, se ha descubierto que las partículas necesitan tratarse durante al menos dos horas con el fin de tener tanto una fracción de partícula fina (fracción respirable) como ningún problema de adherencia durante la preparación.

En todos los procedimientos reivindicados, a diferencia de la técnica anterior (documento WO 98/31351), el ingrediente activo se incorpora uniformemente en la mezcla por medio de una mezcla sencilla, evitando así cualquier tensión mecánica potencial que pueda interrumpir la cristalinidad de sus partículas.

De manera ventajosa, las partículas vehículo finas y gruesas pueden formarse por cualquier material inerte farmacológicamente aceptable o combinación de los mismos; los vehículos preferidos son aquellos que están hechos de azúcares cristalinos, en particular lactosa; los más preferidos son aquellos que están hechos de monohidrato de α -lactosa. El diámetro de las partículas vehículo gruesas es de al menos 175 μm , preferiblemente entre 175 μm y 400 μm , más preferiblemente entre 210 μm y 355 μm .

Cuando el diámetro de las partículas vehículo gruesas es de al menos 175 μm , las partículas vehículo tienen preferiblemente una superficie relativamente muy fisurada, es decir, sobre la que existen grietas y valles y otras regiones cóncavas, a las que se hace referencia de forma colectiva como fisuras en la presente memoria descriptiva.

La expresión "relativamente muy fisurada" se usa en la presente memoria descriptiva para referirse a que la relación de un volumen teórico de envoltura de las partículas, como se calcula a partir de la envoltura de las partículas, y el volumen real de las partículas, es decir, el volumen definido por la superficie real de las partículas (esa relación se denominará en lo sucesivo "índice de fisura"), es al menos 1,25. El volumen teórico de envoltura se puede determinar de forma óptica, por ejemplo, examinando una pequeña muestra de las partículas usando un microscopio electrónico. El volumen teórico de envoltura de las partículas se puede calcular a través del siguiente procedimiento. Una micrografía electrónica de la muestra se puede dividir en una serie de cuadrículas de poblaciones aproximadamente iguales, conteniendo cada una una muestra representativa de las partículas. La población de una o más cuadrículas se puede examinar entonces y determinar de forma visual la envoltura que abarca cada una de las partículas como sigue. Medir el diámetro de Feret para cada una de las partículas con respecto a un eje fijo. El diámetro de Feret para partículas dentro de una cuadrícula se mide con relación a un eje fijo de la imagen, típicamente se miden al menos diez partículas para su diámetro de Feret. El diámetro de Feret se define como la longitud de la proyección de una partícula a lo largo de una línea de referencia dada como la distancia entre las tangentes izquierda y derecha extremas que son perpendiculares a la línea de referencia. Se deriva un diámetro de Feret medio. Entonces, se puede calcular un volumen de envoltura teórico medio a partir de este diámetro medio para proporcionar un valor representativo para todas las cuadrículas y de ese modo la muestra completa. La división de ese valor por el número de partículas proporciona el valor medio por partícula. El volumen real de las partículas se puede calcular entonces como sigue. La masa media de una partícula se calcula como sigue. Se toma una muestra de aproximadamente 50 mg, se anota el peso preciso a 0,1 mg. Entonces, se determina por microscopía óptica el número preciso de partículas en esa muestra. Entonces se puede determinar la masa media de una partícula. Se repite esto cinco veces para determinar un valor medio de esta media.

Se pesa con exactitud una masa fija de partículas (típicamente 50 g), se calcula el número de partículas dentro de esta masa usando el valor de masa media anterior de una partícula. Se sumerge la muestra de partículas en un líquido en el que las partículas son insolubles y, después de agitar para extraer el aire atrapado, se mide la cantidad de líquido desplazado. A partir de esto se calcula el volumen medio real de una partícula.

De forma ventajosa, el índice de fisura no es inferior a 1,5, y es, por ejemplo, 2 o más.

Un procedimiento alternativo para determinar si las partículas vehículo tienen características apropiadas es determinar el coeficiente de rugosidad. El "coeficiente de rugosidad" se usa para referirse a la relación del perímetro del perfil de una partícula con el perímetro de la "vaina convexa". Esta medida se ha usado para expresar la falta de suavidad en el perfil de la partícula. La "vaina convexa" se define como un límite de envoltura mínimo provisto en el perfil de una partícula que no es cóncava en ningún sitio. (Véase *The Shape of Powder-Particle Outlines*, A. E. Hawkins, Wiley 1993). El "coeficiente de rugosidad" se puede calcular de forma óptica como sigue. Una muestra de partículas debería identificarse a partir de una micrografía electrónica como se identifica anteriormente. Para cada partícula, se mide el perímetro del perfil de la partícula y el perímetro asociado a la "vaina convexa" para proporcionar el "coeficiente de rugosidad". Esto debería repetirse en al menos diez partículas para obtener un valor medio. El "coeficiente de rugosidad" medio es al menos 1,25.

El aditivo es estearato de magnesio. De forma ventajosa, la cantidad de estearato de magnesio en la formulación final está comprendido entre al menos el 0,02% y no más del 1,5% en peso (que equivale a 1,5 g por 100 g de formulación final), preferiblemente al menos el 0,05% y no más del 1,0% en peso, más preferiblemente entre el 0,1% y no más del 0,6% en peso, todavía más preferiblemente entre el 0,2% y el 0,4% en peso.

De acuerdo con la invención, la fracción con un tamaño de partícula fina se compone del 90% al 99% en peso del excipiente fisiológicamente aceptable y del 1% al 10% en peso de estearato de magnesio y la relación entre la fracción de tamaño de partícula fina y la fracción de partícula vehículo gruesa está comprendida entre 5:95 y 30:70 por ciento en peso, más preferiblemente entre 10:90 y 20:80 por ciento en peso.

En una realización preferida de la invención, la fracción con un tamaño de partícula fina está compuesto por el 98% en peso de monohidrato de α -lactosa y el 2% en peso de estearato de magnesio y la relación entre la fracción de partícula fina y la fracción gruesa hecha de partículas de monohidrato de α -lactosa es 10:90 por ciento en peso, respectivamente.

De forma ventajosa, la formulación de la invención tiene una densidad aparente antes de decantarse de al menos 0,5 g/ml, preferiblemente de 0,6 g/ml a 0,7 g/ml y un índice de Carr inferior a 25, preferiblemente inferior a 15.

5 En una realización de la invención, las partículas del excipiente y partículas de estearato de magnesio se co-micronizan por molienda, de forma ventajosa en un molino de bolas durante al menos dos horas, hasta que el tamaño de partícula final de la mezcla es inferior a 35 μm , preferiblemente inferior a 30 μm , más preferiblemente inferior a 15 μm . En una realización más preferida de la invención las partículas se co-micronizan usando un molino de chorro.

10 De forma alternativa, se preparará la mezcla de partículas del excipiente con un tamaño de partícula de partida inferior a 35 μm , preferiblemente inferior a 30 μm , más preferiblemente inferior a 15 μm , con las partículas de estearato de magnesio preparadas por medio de la mezcla de los componentes en un mezclador de alta energía durante al menos 30 minutos, preferiblemente durante al menos una hora, más preferiblemente durante al menos dos horas.

De una forma general, el experto en la técnica seleccionará el tamaño más adecuado de partículas finas del excipiente por depuración o por ajuste adecuado del tiempo de co-molienda.

15 La etapa de esferonización se llevará a cabo mezclando las partículas vehículo gruesas y la fracción de partícula fina en un mezclador adecuado, por ejemplo, mezcladores centrífugos tales como Turbula, mezcladores de volteo o mezclador instantáneo tal como Diosna durante al menos 5 minutos, preferiblemente durante al menos 30 minutos, más preferiblemente durante al menos dos horas, todavía más preferiblemente durante cuatro horas. De una forma general, el experto en la técnica ajustará el tiempo de mezclado y la velocidad de volteo del mezclador para obtener una mezcla homogénea.

20

Cuando se prepara la formulación de la invención co-mezclando las partículas vehículo gruesas, estearato de magnesio y las partículas de finas del excipiente todas juntas, el procedimiento se realiza de forma ventajosa en un mezclador adecuado, preferiblemente en un mezclador Turbula durante al menos dos horas, preferiblemente al menos cuatro horas.

25 La relación entre el vehículo esferonizado y el fármaco (el ingrediente activo) dependerá del tipo de dispositivo inhalador usado y la dosis necesitada.

La mezcla del vehículo esferonizado con las partículas activas se preparará mezclando los componentes en mezcladores adecuados, como los que se reseñan anteriormente.

30 De forma ventajosa, al menos el 90% de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula inferior a 10 μm , preferiblemente inferior a 6 μm .

El procedimiento de la invención se ilustra mediante los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1 – Formulación de gránulo duro que contiene lactosa gruesa (CapsuLac212–355 μm), una mezcla de Lactosa micronizada premezclada / Estearato de Magnesio obtenida por molino de chorro y fumarato de formoterol en forma de ingrediente activo

35 a) Preparación de la formulación

Se co-molieron monohidrato de α -Lactosa SpheroLac 100 (Meggler EP D30) con un tamaño de partícula de partida de 50 μm a 400 μm ($d(v, 0,5)$ de aproximadamente 170 μm) y estearato de magnesio con un tamaño de partícula de partida de 3 μm a 35 μm ($d(v, 0,5)$ de aproximadamente 10 μm) en la relación 98:2 por ciento en peso en un aparato de molino de chorro. Al final del tratamiento, se observa una reducción importante del tamaño de partícula (mezcla A).

40

Se colocó el 85% en peso de monohidrato de α -lactosa CapsuLac (212 – 355 μm) en un recipiente de acero inoxidable de 240 ml, después se añadió el 15% en peso de mezcla A. Se mezcló la mezcla en un mezclador Turbula durante 2 horas a 42 r.p.m. (mezcla B).

45 Se añadió fumarato de formoterol micronizado a la mezcla B y se mezcló en un mezclador Turbula durante 10 minutos a 42 r.p.m. para obtener una relación de 12 μm de activo y 20 mg de vehículo; la cantidad de estearato de magnesio en la formulación final es 0,3% en peso. Se dejó que la formulación final (formulación de gránulo duro) reposara durante 10 minutos, luego se transfirió a un tarro de cristal ámbar.

b) Caracterización de la mezcla micronizada (mezcla A)

50 Se caracterizó la mezcla micronizada (mezcla A) por medio de un análisis de tamaño de partícula (análisis Malvern), se calculó el ángulo de contacto en agua y el grado de revestimiento superficial molecular de acuerdo con Cassie y col. en Transaction of the Faraday Society 40; 546, 1994.

Los resultados obtenidos se reseñan en la Tabla 1.

Tabla 1. Mezcla micronizada (mezcla A)

Distribución tamaño partícula (µm)	Malvern
d(v, 0,1)	1,58
d(v, 0,5)	4,19
d(v, 0,9)	9,64
Ángulo de contacto en agua	40°
Grado de revestimiento	15% *

* Ángulo de contacto en agua de monohidrato de α-lactosa 12°;
 Ángulo de contacto en agua de estearato de magnesio 118°

c) Caracterización química y tecnológica de la formulación de gránulos duros.

La mezcla de la formulación se caracterizó por sus parámetros de densidad/fluidez y uniformidad de distribución del ingrediente activo.

5 Se analizaron el volumen aparente y la densidad aparente de acuerdo con el procedimiento descrito en la Farmacopea Europea (Eur. Ph.).

10 Se vertieron las mezclas de polvo (100 g) en un cilindro de cristal graduado y se lee el volumen aparente no reposado V_0 ; se calculó la densidad aparente antes de decantarse (d_v) dividiendo el peso de la muestra por el volumen V_0 . Después de 1.250 toques con el aparato descrito, se lee el volumen aparente después de reposar (V_{1250}) y se calculó la densidad aparente después de reposar (d_s).

Se analizaron las propiedades de fluidez de acuerdo con el procedimiento descrito en la Eur. Ph.

15 Se vertieron las mezclas de polvo (aproximadamente 110 g) en un embudo seco con un orificio de diámetro adecuado que se bloquea a través de un medio adecuado. La abertura inferior del embudo está desbloqueada y se anota el tiempo necesario para que la muestra completa fluya por el embudo. La fluidez se expresa en segundos y décimas de segundo con respecto a 100 g de muestra.

También se evaluó la fluidez a partir del índice de Carr calculado de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Índice de Carr (\%)} = \frac{d_s - d_v}{d_s} \times 100$$

Normalmente, un índice de Carr inferior a 25 se considera que indica buenas características de fluidez.

20 La uniformidad de distribución del ingrediente activo se evaluó extrayendo 10 muestras, cada una equivalente a aproximadamente una dosis única, de diferentes partes de la mezcla. Se determinó la cantidad de ingrediente activo de cada muestra por Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento (HPLC).

Los resultados se reseñan en la Tabla 2.

Tabla 2. Parámetros químicos y tecnológicos de la formulación del gránulo duro

Densidad/volumen aparente	
Volumen ap. (V_0) antes de decantarse	156 ml
Densidad ap. (d_v) antes de decantarse	0,64 g/ml
Volumen ap. (V_{1250}) después de decantarse	138 ml
Densidad ap. (d_s) después de decantarse	0,73 g/ml
Fluidez	
Caudal a través de 4 mm ø	152 s/100 g
Índice de Carr	12
Uniformidad de distribución de ingrediente activo	
Valor medio	
RSD	12,1 µg
	2,2 %

d) Determinación de la efectividad del aerosol

Se cargó una cantidad de polvo para inhalación en un inhalador de polvo seco multidosis (Pulvinal®-Chiesi Pharmaceutical SpA, Italia).

5 La evaluación de la efectividad del aerosol se realizó usando un aparato Impinger de doble fase modificado, TSI (Aparato de tipo A para evaluación aerodinámica de partículas finas descritas en FU IX, 4º suplemento 1996). El equipo consiste en dos elementos de cristal diferentes, conectados mutuamente para formar dos cámaras capaces de separar el polvo para inhalación dependiendo de su tamaño aerodinámico; las cámaras se denominan cámaras de separación superior (Etapa 1) e inferior (Etapa 2), respectivamente. Un adaptador de goma asegura la conexión con el inhalador que contiene el polvo. El aparato se conecta a una bomba de vacío que produce un flujo de aire a través de las cámaras de separación y el inhalador conectado. Después de la actuación de la bomba, el flujo de aire transporta las partículas de la mezcla de polvo, haciendo que se depositen en las dos cámaras dependiendo de su diámetro aerodinámico. Se modificó el aparato usado en el chorro de la etapa 1 con el fin de obtener un valor límite de diámetro aerodinámico, *dae*, de 5 µm en un flujo de aire de 30 l/min, que se considera el caudal relevante para el dispositivo Pulvinal®. Las partículas con *dae* más elevado se depositan en la Etapa 1 y las partículas con *dae* inferior en la Etapa 2. En ambas etapas, se usa un volumen mínimo de disolvente (30 ml en la Etapa 2 y 7 ml en la Etapa 1) para evitar que las partículas se adhieran a las paredes del aparato y para fomentar la recuperación de las mismas.

20 La determinación de la efectividad del aerosol de la mezcla obtenida de acuerdo con el procedimiento de preparación a) se realizó con el TSI aplicando un caudal de aire de 30 l/min durante 8 segundos.

Después de la nebulización de 10 dosis, se desmontó el Impinger de doble fase y se recuperaron las cantidades de fármaco depositado en las dos cámaras de separación lavándolas con una mezcla de disolvente, después se diluyeron hasta un volumen de 100 ml y 50 ml en dos frascos volumétricos, uno para la Etapa 1 y otro para la Etapa 2, respectivamente. Las cantidades de ingrediente activo recogidas en los dos frascos volumétricos se determinaron entonces por Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento (HPLC). Se calcularon los siguientes parámetros: i) el peso dosis como media expresado como media y desviación estándar relativa (RDS); ii) la dosis de partícula fina (FPD) que es la cantidad de fármaco encontrado en la etapa 2 de TSI; iii) la dosis emitida que es la cantidad de fármaco liberado del dispositivo recuperada en la etapa 1 + etapa 2; iv) la fracción de partícula fina (FPF) que es el porcentaje de la dosis emitida que alcanza la etapa 2 de TSI.

30 Los resultados con respecto de la efectividad del aerosol se reseñan en la Tabla 3.

Tabla 3. Efectividad del Aerosol

Peso dosis mg (%)	Dosis emitida µg	FPD µg	FPF %
20,0 (7,8)	9,40	4,44	47,2

35 La formulación de la invención muestra unas propiedades de flujo muy buenas, como se demuestra por el índice de Carr; este parámetro es muy importante para obtener consistencia de la dosis liberada cuando se usan inhaladores de polvo multidosis con reserva de polvo. La efectividad del aerosol de la formulación también es muy buena, con aproximadamente el 50% del fármaco que alcanza la etapa 2 del TSI.

Ejemplo 2 - Formulación de gránulo duro que contiene lactosa gruesa (CapsuLac212–355 µm), una mezcla de Lactosa micronizada premezclada / Estearato de Magnesio obtenida por molino de bolas y fumarato de formoterol en forma de ingrediente activo

40 Se preparó la mezcla A como se describe en el Ejemplo 1 pero usando monohidrato de α-lactosa SorboLac 400 con un tamaño de partícula de partida inferior a 30 µm (*d*(v, 0,5) de aproximadamente 10 µm) y realizando la co-micronización en un aparato de molino de bolas durante 2 horas.

Se preparó la mezcla B de acuerdo con el Ejemplo 1 pero después de mezclar durante 6 minutos y posterior selección a través de un tamiz de 355 µm.

45 La formulación final de gránulo duro se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1.

En la tabla 4 se reseñan la distribución del tamaño de partícula, el ángulo de contacto en agua y el grado de revestimiento para la mezcla micronizada (mezcla A), y la uniformidad de distribución del ingrediente activo para la formulación final (mezcla B), determinada como se describe anteriormente.

50 Se consiguieron resultados análogos después de preparar la mezcla B mezclándola durante 4 horas sin seleccionarla a través de un tamiz.

Tabla 4. Caracterización de las mezclas A y B

Mezcla micronizada (mezcla A)	
Distribución de tamaño de partícula (μm) Malvern	
d(v, 0,1)	0,72 μm
d(v, 0,5)	2,69 μm
d(v, 0,9)	21,98 μm
ángulo de contacto en agua	52°
grado de revestimiento	25%
Formulación final (mezcla B)	
Uniformidad de distribución del ingrediente activo	Media = 11,84 μg RSD = 1,83 %

En la Tabla 5 se reseña la efectividad in vitro determinada como se describe previamente.

Tabla 5. Efectividad del Aerosol

Peso dosis mg (%)	Dosis emitida μg	FPD μg	FPF %
20,8 (6,9)	8,57	4,28	49,9

5

Como se puede apreciar en los resultados, también esta formulación muestra características excelentes tanto en lo que se refiere a propiedades de fluidez como en lo que se refiere a efectividad del aerosol.

Ejemplo 3 – Determinación de la cantidad adecuada de estearato de magnesio para añadir en la formulación.

10 Se prepararon muestras de pre-mezclas como se describen en el Ejemplo 2 en un aparato de molino de bolas durante 2 horas, usando monohidrato de α -Lactosa SorboLac 400 (Meggler microtose) con un tamaño de partícula de partida inferior a 30 μm (d(v, 0,5) de aproximadamente 10 μm) y estearato de magnesio con un tamaño de partícula de partida de 3 μm a 35 μm (d(v, 0,5) de aproximadamente 10 μm) en la relación 98:2, 95:5 y 90:10 por ciento en peso (mezclas A).

15 Se prepararon las mezclas B y formulación final de gránulos duros como se describe anteriormente; la cantidad de estearato de magnesio en las formulaciones finales resulta ser 0,3%, 0,75% y 1,5% en peso, respectivamente. Se determinó la efectividad de la uniformidad de distribución del ingrediente activo y del aerosol in vitro como se describe anteriormente. Los resultados obtenidos se reseñan en la Tabla 6.

Tabla 6. Efectividad de uniformidad de distribución y de aerosol in vitro

	Estearato Mg 0,3%	Estearato Mg 0,75%	Estearato Mg 1,5%
Uniformidad contenido			
- Media (µg)	11,84	-	-
- RSD (%)	1,83	-	-
- Peso dosis			
- Media (mg)	20,8	24,7	23,0
- RSD (%)	6,9	6,5	2,4
Dosis emitida (µg)	8,57	10,1	11,1
FPD (µg)	4,28	3,5	3,6
FPF (%)	49,9	35	32

5 En todos los casos se obtiene buena efectividad en lo que se refiere a dosis de partícula fina, en particular con el 0,3% en peso de estearato de magnesio en la formulación final.

Ejemplo comparativo 4 – Formulaciones de polvo de mezclas ordenadas

10 Se prepararon mezclas de polvos mezclando monohidrato de α -lactosa disponible en el mercado con tamaños diferentes de partícula y fumarato de formoterol para obtener una relación de 12 µg de activo por 20 mg de vehículo. La mezcla se realizó en un mortero de cristal durante 30 minutos. Se determinó la efectividad de la uniformidad de distribución del ingrediente activo y del aerosol in vitro como se describe previamente. En la Tabla 7 se reseñan los resultados.

Tabla 7. Efectividad de uniformidad de distribución y de aerosol in vitro

	Spherolac 100 (63–90 µm)	Spherolac 100 (90–150 µm)	Spherolac 100 (150–250 µm)	Pharmatose 325 M (30–100 µm)
Uniformidad contenido				
- Media (µg)	11,89	11,81	12,98	11,90
- RSD (%)	3,88	2,17	9,03	10,10
Peso disparo				
- Media (mg)	2,528	25,23	22,02	22,40
- RSD (%)	7,73	339	6,93	22,00
Dosis emitida (µg)	11,10	1.030	8,50	7,80
FPD (µg)	1,40	0,70	0,60	120
FPF (%)	126	6,8	12,98	15,4

15 Los resultados indicaron que, tras la preparación de las mezclas ordenadas que contienen fumarato de formoterol como ingrediente activo de acuerdo con la enseñanza de la técnica anterior, la efectividad de las formulaciones es muy deficiente.

Ejemplo comparativo 5 – Formulaciones de polvos que contienen cantidades diferentes de partículas de lactosa finas.

20 Se mezclaron Vehículo A - monohidrato de α -Lactosa Spherolac 100 (90–150 µm) y Sorbolac 400 con un tamaño de partícula inferior a 30 µm (d(v, 0,5 de aproximadamente 10 µm) en la relación 95:5 por ciento en peso, en un mortero durante 15 minutos.

Se mezclaron Vehículo B - monohidrato de α -Lactosa Spherolac 100 (90–150 µm) y lactosa micronizada (tamaño de partícula inferior a 5 µm) en la relación 95:5 p/p en un mortero durante 15 minutos.

Se mezclaron Vehículo C - monohidrato de α -Lactosa Spherolac 100 (150–250 μm) y Sorbolac 400 con un tamaño de partícula inferior a 30 μm (d(v, 0,5 de aproximadamente 10 μm) en la relación 95:5 por ciento en peso, en un mortero durante 30 minutos.

5 Se mezclaron Vehículo D - monohidrato de α -Lactosa Spherolac 100 (150–250 μm) y Sorbolac 400 con tamaño de partícula inferior a 30 μm (d(v, 0,5 de aproximadamente 10 μm) en la relación 90:10 por ciento en peso, en un mortero durante 30 minutos.

En el caso de todas las formulaciones analizadas, los vehículos se mezclaron con fumarato de formoterol en mortero durante 15 minutos para obtener una relación de 12 μg de activo por 25 mg de vehículo.

10 Los resultados en lo que se refiere a la efectividad de uniformidad de contenido y de aerosol in vitro se reseñan en la Tabla 8.

Tabla 8. Efectividad de uniformidad de contenido y de aerosol in vitro

	Vehículo A	Vehículo B	Vehículo C	Vehículo D
Uniformidad contenido				
- Media (μg)	10,96	10,50	11,86	-
- RSD (%)	1,80	15,01	7,10	-
Peso dosis				
- Media (mg)	23,46	25,29	25,7	19,53
- RSD (%)	51,43	4,19	3,77	32,02
Dosis emitida (μg)	10,40	9,5	10,1	5,92
FPD (μg)	1,60	2,3	2,3	1,30
FPF (%)	15,8	24,4	22,68	21,6

Los resultados indicaron que las efectividades de tales formulaciones también son muy deficientes.

15 **Ejemplo 6 comparativo – “Formulación de gránulo duro que contiene lactosa gruesa (PrismaLac 40 fracción inferior a 355 μm y lactosa fina”**

20 En primer lugar se agitaron manualmente monohidrato de α -Lactosa PrismaLac 40 con un tamaño de partícula inferior a 355 μm y Sorbolac 400 con un tamaño de partícula inferior a 30 μm (d(v, 0,5 de aproximadamente 10 μm) en la relación 60:40 por ciento en peso durante 10 minutos para fomentar la agregación y después se mezclaron en un mezclador Turbula durante 30 minutos a 42 r.p.m. Las partículas esferonizadas se mezclaron con fumarato de formoterol en un mezclador Turbula durante 30 minutos a 42 r.p.m. para obtener una relación de 12 μg de activo por 15 mg de vehículo.

Los resultados en lo que se refiere a efectividad de uniformidad de distribución de ingrediente activo y aerosol in vitro se reseñan en la Tabla 9.

Tabla 9. Efectividad de uniformidad de distribución de ingrediente activo y de aerosol in vitro

	Partículas esferonizadas
Uniformidad contenido	
- Media (μg)	11,90
- RSD (%)	18,46
Peso dosis	
- Media (mg)	18,10
- RSD (%)	6,80
Dosis emitida (μg)	11,10
FPD (μg)	2,10
FPF (%)	18,9

25

Los resultados indican que la formulación sin estearato de magnesio tiene una efectividad muy deficiente.

Ejemplo 7 – Efecto de la adición de estearato de magnesio por mezcla simple

Formulación A comparativa – se mezclaron monohidrato de α -Lactosa Pharmatose 325 M (30–100 μm) y estearato de magnesio en la relación 99,75:0,25 por ciento en peso en un mezclador Turbula durante dos horas a 42 r.p.m. Se mezcló la mezcla con fumarato de formoterol en un mezclador Turbula durante 30 minutos a 42 r.p.m. para obtener una relación de 12 μg de activo por 25 mg de vehículo.

Formulación B comparativa – como se reseña anteriormente pero con monohidrato de α -Lactosa SpheroLac 100 (90–150 μm) en lugar de Pharmatose 325 M.

Formulación C comparativa – se mezclaron monohidrato de α -Lactosa PrismaLac 40 (con un tamaño de partícula inferior a 355 μm) y lactosa micronizada con un tamaño de partícula inferior a 5 μm en la relación 40:60 por ciento en peso en un mezclador Turbula durante 60 minutos a 42 r.p.m. Se mezclaron el 99,75% en peso de la mezcla resultante y el 0,25% en peso de estearato de magnesio en un mezclador Turbula durante 60 minutos a 42 r.p.m. Finalmente se mezcló la mezcla resultante con fumarato de formoterol en un mezclador Turbula durante 30 minutos a 42 r.p.m. para obtener una relación de 12 μg de activo por 15 mg de vehículo.

Formulación D – Se mezclaron Sorbolac 400 con un tamaño de partícula inferior a 30 μm (d(v, 0,5) de aproximadamente 10 μm) y estearato de magnesio en la relación 98:2 por ciento en peso en un mezclador de alta cizalladura durante 120 minutos (mezcla A). Se mezclaron el 85% en peso de monohidrato de α -lactosa CapsuLac (212–355 μm) y el 15% en peso de la mezcla A en Turbula durante 2 horas a 42 r.p.m. (mezcla B); la cantidad de estearato de magnesio en la formulación final es el 0,3% en peso. Se colocó fumarato de formoterol micronizado en la parte superior de la mezcla B y se mezcló en un mezclador Turbula durante 10 minutos a 42 r.p.m. para obtener una relación de 12 μg de activo por 20 mg de vehículo.

Formulación E – Se mezclaron lactosa micronizada con un tamaño de partícula inferior a 10 μm (d(v, 0,5) de aproximadamente 3 μm) y estearato de magnesio en la relación 98:2 por ciento en peso en un mezclador de paleta Sigma durante 60 minutos (mezcla A). Se mezclaron el 85% en peso de monohidrato de α -lactosa CapsuLac (212–355 μm) y el 15% en peso de la mezcla A en Turbula durante 2 horas a 42 r.p.m. (mezcla B); la cantidad de estearato de magnesio en la formulación final es el 0,3% en peso. Se colocó fumarato de formoterol micronizado en la parte superior de la mezcla B y se mezcló en un mezclador Turbula durante 10 minutos a 42 r.p.m. para obtener una relación de 12 μg de activo por 20 mg de vehículo.

Los resultados en lo que se refiere a efectividad de uniformidad de distribución de ingrediente activo y aerosol in vitro se reseñan en la Tabla 10.

Tabla 10. Efectividad de uniformidad de distribución de ingrediente activo y de aerosol in vitro

	Formulaciones A	Formulaciones B	Formulaciones C	Formulaciones D	Formulaciones E
Uniformidad contenido					
- Media (μg)	7,96	10,50	9,10	10,68	11,32
- RSD (%)	2,16	830	24,90	2,80	3,0
Peso disparo					
- Media (mg)	24,10	26,50	12,50	22,07	21,87
- RSD (%)	34,60	8,20	15,30	2,50	4,0
Dosis emitida (μg)	6,10	7,60	9,60	8,60	9,93
FPD (μg)	0,60	0,90	1,60	3,38	4,80
FPF (%)	9,8	11,8	16,7	39,3	48,37

Las formulaciones en las que se añade estearato de magnesio, por mezcla simple, a la cantidad total de lactosa (formulaciones A–B–C) muestran una efectividad muy deficiente; no se observaron diferencias importantes en la efectividad de las formulaciones que usan lactosa de tamaño de partícula diferente.

Las formulaciones en las que se añade estearato de magnesio por mezcla de energía elevada a una cantidad pequeña de lactosa fina (mezcla A de las formulaciones D y E) muestran un aumento importante en la efectividad. Además, el tamaño de partícula de la lactosa fina usada tiene un efecto importante sobre las propiedades de desagregación de la formulación final; de hecho, la formulación E preparada usando una lactosa micronizada muestra una efectividad mejorada importante en comparación con la formulación D.

Ejemplo 8 – Efecto de la cantidad de premezcla micronizada en la formulación final

Se co-molieron monohidrato de α -Lactosa SpheroLac 100 (Meggle EP D30) con un tamaño de partícula de partida de 50 μm a 400 μm (d(v, 0,5) de aproximadamente 170 μm) y estearato de magnesio con un tamaño de partícula de partida de 3 μm a 35 μm (d(v, 0,5) de aproximadamente 10 μm) en la relación 98:2 por ciento en peso en un aparato

de molino de chorro (mezcla A). Se colocaron diferentes relaciones de monohidrato de α -lactosa CapsuLac (212–355 μm) y mezcla A en un recipiente de acero inoxidable y se mezclaron en un mezclador Turbula durante cuatro horas a 32 r.p.m. (mezclas B).

- 5 Se colocó fumarato de formoterol micronizado en la parte superior de las mezclas B y se mezcló en un mezclador Turbula durante 30 minutos a 32 r.p.m. para obtener una relación de 12 μg de activo por 20 mg de mezcla total. La cantidad de estearato de magnesio en la formulación final varía entre 0,05% y 0,6% en peso.

Los resultados en lo que se refiere a efectividad de uniformidad de distribución de ingrediente activo y aerosol in vitro se reseñan en la Tabla 11.

Tabla 11. Efectividad de uniformidad de distribución de ingrediente activo y aerosol in vitro

	Relación 97,5:2,5	Relación 95:5	Relación 92,5:7,5	Relación 90:10	Relación 80:20	Relación 70:30
Uniformidad contenido						
- Media (μg)	11,29	12,25	11,53	11,93	11,96	12,00
- RSD (%)	3,8	5,7	1,5	2,5	2,0	2,0
Peso disparo						
- Media (mg)	19,27	20,26	20,38	21,05	22,39	22,48
- RSD (%)	4,7	3,3	3,2	4,3	3,5	3,7
Dosis emitida (μg)	10,58	9,20	10,65	9,18	9,63	9,88
FPD (μg)	4,18	5,10	6,78	5,9	5,33	5,28
FPF (%)	39,4	55,4	63,6	64,3	55,3	53,4

10

Los resultados indican que la efectividad de todas las formulaciones es buena.

Ejemplo 9 – Formulación de gránulo duro que contiene lactosa gruesa (CapsuLac 212–355 μm), una mezcla de Lactosa premezclada micronizada / estearato de magnesio obtenida por molino de chorro y budesonida en forma de ingrediente activo

- 15 Se prepararon las mezclas A y B como se describe en el Ejemplo 1.

Se añadió budesonida micronizada a la mezcla B y se mezcló en un mezclador Turbula durante 30 minutos a 42 r.p.m. para obtener una relación de 200 μg de activo por 20 mg de vehículo; la cantidad de estearato de magnesio en la formulación final es 0,3% en peso. Se dejó reposar la formulación final (formulación de gránulo duro) durante 10 minutos.

- 20 Los resultados en lo que se refiere a la efectividad de uniformidad de distribución de ingrediente activo y aerosol in vitro se reseñan en la Tabla 12.

Tabla 12. Efectividad de uniformidad de distribución de ingrediente activo y aerosol in vitro

Uniformidad contenido	
- Media (μg)	201,60
- RSD (%)	1,60
Peso disparo	
- Media (mg)	19,47
- RSD (%)	3,90
Dosis emitida (μg)	178,10
FPD (μg)	71,6
FPF (%)	40,3

Los resultados demostraron que la enseñanza de la presente invención también se podría aplicar a la preparación de una formulación pulverulenta de budesonida provista de una buena efectividad en lo que se refiere a fracción de partícula.

5 Ejemplo 10 – Formulación que contiene lactosa 90–150 µm, una mezcla de Lactosa premezclada micronizada / estearato de magnesio obtenida por molino de chorro y formoterol en forma de ingrediente activo

Se co-molieron monohidrato de α-Lactosa SpheroLac 100 (Meggler EP D30) con un tamaño de partícula de partida de 50 µm a 400 µm (d(v, 0,5) de aproximadamente 170 µm) y estearato de magnesio con un tamaño de partícula de partida de 3 µm a 35 µm (d(v, 0,5) de aproximadamente 10 µm) en la relación 98:2 por ciento en peso en un aparato de molino de chorro (mezcla A).

10 Se colocaron un 92,5% en peso de monohidrato de α-Lactosa SpheroLac con un tamaño de partícula de partida de 90 µm a 150 µm (d(v, 0,5) de aproximadamente 145 µm) y un 7,5% en peso de la mezcla A en un recipiente de acero inoxidable y se mezclaron en un mezclador Turbula durante cuatro horas a 32 r.p.m. (mezclas B).

15 Se colocó fumarato de formoterol micronizado en la parte superior de las mezclas B y se mezcló en un mezclador Turbula durante 30 minutos a 32 r.p.m. para obtener una relación de 12 µg de activo por 20 mg de mezcla total. La cantidad de estearato de magnesio en la formulación final es 0,15% en peso.

Los resultados en lo que se refiere a efectividad de uniformidad de distribución de ingrediente activo y aerosol in vitro se reseñan en la Tabla 13.

Tabla 13. Efectividad de uniformidad de distribución de ingrediente activo y aerosol in vitro

Uniformidad contenido	
- Media (µg)	11,75
- RSD (%)	1,50
Peso dosis	
- Media (mg)	-
- RSD (%)	-
Dosis emitida (µg)	
FPD (µg)	5,71
FPF (%)	45,2

20 Se puede apreciar de los resultados reseñados que siempre que la fracción de partículas finas sea inferior al 10% en peso, la efectividad de una formulación que contiene lactosa convencional en forma de fracción gruesa vehículo y un excipiente de fracción de partícula fina obtenido o por co-molienda o co-mezcla, es muy buena.

Ejemplo 11– Formulación de gránulo duro que contiene lactosa gruesa (CapsuLac 212–355 µm), una mezcla de Lactosa premezclada micronizada / estearato de magnesio obtenida por molino de chorro y la combinación de formoterol / dipropionato de beclometasona (BDP) en forma de ingrediente activo

25 Se prepararon las mezclas A y B como se describe en el Ejemplo 1.

Se añadieron formoterol micronizado y BDP a la mezcla B y se mezclaron en un mezclador Turbula durante 30 minutos a 42 r.p.m. para obtener una relación de 12 µg y 200 µg de activo, respectivamente, por 20 mg de vehículo. La cantidad de estearato de magnesio en la formulación final es 0,3% en peso. La formulación final (formulación de gránulo duro) se dejó reposar durante 10 minutos.

30 Los resultados en lo que se refiere a efectividad de uniformidad de distribución de ingredientes activos y aerosol in vitro se reseñan en la Tabla 14.

Tabla 14. Efectividad de uniformidad de distribución de ingredientes activos y aerosol in vitro

Uniformidad contenido	
- Media formoterol (µg)	11,93
- RSD (%)	1,4
- Media BDP	190,0
- RSD (%)	1,1
- FPF formoterol (%)	47,2
FPF BDP (%)	40,4

Los resultados indican que, incluso en presencia de una combinación de ingredientes activos, la efectividad de la formulación es muy buena.

Ejemplo 12 – Efecto sobre el tiempo de mezclado

5 Se prepararon diferentes mezclas co-mezclando CapsuLac 212–355 μm , lactosa micronizada con un tamaño de partícula inferior a 10 μm (d(v, 0,5) de aproximadamente 3 μm) y estearato de magnesio en la relación 89,8:10:0,2 por ciento en peso, en un mezclador Turbula (32 r.p.m.) en tiempo de mezcla en aumento (1, 2 y 4 horas).

Se colocó fumarato de formoterol en la parte superior de cada mezcla y se mezcló en un mezclador Turbula durante 30 minutos a 32 r.p.m. para obtener una relación de 12 μg de activo por 20 mg de mezcla total.

Los resultados en lo que se refiere a fracción de partícula fina (FPF) se reseñan en la Tabla 15.

10

Tabla 15. Efecto sobre el tiempo de mezcla en FPF

Tiempo de mezcla	Fracción partícula fina (%)
1 hora	21,0
2 horas	34,2
4 horas	40,5

Los resultados indican que se consiguen buenos resultados en lo que se refiere a fracción de partícula fina después de mezclar durante al menos dos horas.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar una formulación en polvo para usar en un inhalador de polvo seco que comprende:
 - 5 i) una fracción de partículas finas formada por una mezcla compuesta por el 90% al 99% en peso de partículas de un excipiente fisiológicamente aceptable y del 1% al 10% en peso de estearato de magnesio, teniendo la mezcla un tamaño de partícula medio inferior a 35 μm ;
 - ii) una fracción de partículas gruesas formada por un vehículo fisiológicamente aceptable que tiene un tamaño de partícula de al menos 175 μm , y siendo la relación entre las partículas finas y las partículas vehículo gruesas entre 5:95 y 30:70 por ciento en peso; y
 - 10 iii) uno o más ingredientes activos en forma micronizada seleccionados de budesonida y sus epímeros, un β 2-agonista de acción prolongada seleccionado de formoterol, TA 2005, estereoisómeros y sales de los mismos y combinaciones de dicho β 2-agonista con un corticosteroide seleccionado de budesonida, el epímero 22R de budesonida o dipropionato de beclometasona; comprendiendo dicho procedimiento las siguientes etapas:
 - 15 a) co-micronizar las partículas de excipiente y las partículas de estearato de magnesio, de forma que se reduzca su tamaño de partícula por debajo de 35 μm y al mismo tiempo hacer que las partículas de estearato de magnesio recubran parcialmente la superficie de las partículas de excipiente;
 - 20 b) esferonizar mezclando la mezcla resultante con las partículas de vehículo gruesas de forma que las partículas de la mezcla se adhieran a la superficie de las partículas de vehículo gruesas;
 - c) añadir mezclando las partículas activas a las partículas esferonizadas.
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa de co-micronización se lleva a cabo por molienda.
- 25 3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la molienda se realiza utilizando un molino de chorro.
4. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la fracción de partículas finas i) tiene un tamaño de partícula medio de menos de 15 μm .
- 30 5. Un procedimiento para preparar una formulación en polvo para su uso en un inhalador de polvo seco que comprende:
 - i) una fracción de partículas finas constituida por una mezcla compuesta por de un 90 a un 99 por ciento en peso de partículas de un excipiente fisiológicamente aceptable y de un 1 a un 10 por ciento en peso de estearato de magnesio, teniendo la mezcla un tamaño de partícula de menos de 35 μm ;
 - 35 ii) una fracción de partículas gruesas constituida por un vehículo fisiológicamente aceptable que tiene un tamaño de partícula de al menos 175 μm , estando la relación entre las partículas finas y las partículas de vehículo gruesas entre un 5:95 y un 30:70 por ciento en peso; y
 - 40 iii) uno o más ingredientes activos en forma micronizada seleccionados de budesonida y sus epímeros, un β 2-agonista de acción prolongada seleccionado de formoterol, TA 2005, sus estereoisómeros y sus sales y combinaciones de dicho β 2-agonista con un corticosterol seleccionado de budesonida, el epímero 22R de la budesonida o dipropionato de beclometasona; comprendiendo dicho procedimiento las siguientes etapas:
 - 45 a) mezclar las partículas de excipiente en forma micronizada y las partículas de estearato de magnesio de forma que las partículas de estearato de magnesio recubran parcialmente la superficie de las partículas de excipiente;
 - b) esferonizar mezclando la mezcla resultante con las partículas de vehículo gruesas de formas que las partículas de mezcla se adhieran a la superficie de las partículas de vehículo gruesas; y
 - c) añadir mezclando las partículas activas a las partículas esferonizadas.
6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que las partículas de excipiente tienen un tamaño de partícula menor de 35 μm .
7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el tamaño de partícula es menor de 15 μm .
8. Un procedimiento para preparar una formulación en polvo para su uso en un inhalador de polvo seco que comprende:
 - 55 i) una fracción de partículas finas constituida por una mezcla compuesta por de un 90 a un 99 por ciento en peso de partículas de un excipiente fisiológicamente aceptable y de un 1 a un 10 por ciento en peso de estearato de magnesio, teniendo la mezcla un tamaño de partícula menor de 35 μm ;

- 5
- 10
- ii) una fracción de partículas gruesas constituida por un vehículo fisiológicamente aceptable que tiene un tamaño de partícula de al menos 175 μm , estando la relación entre las partículas finas y las partículas de vehículo gruesas entre un 5:95 y un 30:70 por ciento en peso; y
 - iii) uno o más ingredientes activos en forma micronizada seleccionados de budesonida y sus epímeros, un β 2-agonista de acción prolongada seleccionado de formoterol, TA 2005, sus esteroisómeros y sus sales y combinaciones de dicho β 2-agonista con un corticosterol seleccionado de budesonida, el epímero 22R de la budesonida o dipropionato de beclometasona; comprendiendo dicho procedimiento las siguientes etapas:
 - a) co-mezclar las partículas de vehículo gruesas, las partículas de excipiente finas y las partículas de estearato de magnesio durante no menos de dos horas;
 - y
 - b) añadir mezclando las partículas activas a la mezcla.