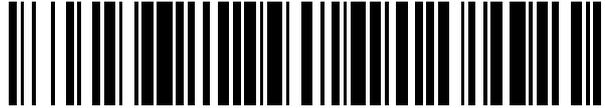


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 261**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/72** (2006.01)

**A61K 31/167** (2006.01)

**A61K 31/58** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.08.2003 E 03793373 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **29.06.2005 EP 1545634**

54 Título: **Método de preparación de composiciones para inhalación de polvo seco**

30 Prioridad:

**21.08.2002 GB 0219511**

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

**11.02.2013**

73 Titular/es:

**NORTON HEALTHCARE LIMITED (100.0%)  
Regent House 5-7 Broadhurst Gardens Swiss  
Cottage  
London NW6 3RZ, GB**

72 Inventor/es:

**ZENG, XIAN-MING**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 395 261 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

Método de preparación de composiciones para inhalación de polvo seco

### Campo técnico de la invención

5 La invención se refiere a métodos de preparación de composiciones para inhalación de polvo seco, a las composiciones y a los usos de las mismas. Las composiciones de la invención se caracterizan por la uniformidad de dosis, la fiabilidad y la uniformidad de dispersión de los medicamentos.

### Antecedentes de la invención

10 La preparación de mezclas ternarias de un portador formado de partículas, un primer medicamento inhalante formado de partículas y un segundo medicamento inhalante formado de partículas tiene problemas particulares cuando un medicamento está presente en una proporción relativamente pequeña en comparación con el otro medicamento. Es difícil preparar mezclas que sean homogéneas. En adición, pequeñas cantidades de medicamento se pueden unir a veces al portador inerte, lo que puede afectar a la cantidad de medicamento que se pone a disposición del paciente cuando se administra la formulación, por ejemplo por medio de un dispositivo inhalador de polvo seco (DPI). En tales dispositivos, se emite una dosis medida de composición que comprende uno o más ingredientes activos y un portador inerte, tal como lactosa, a la corriente de aire que se produce por el efecto de la inspiración del paciente. Los medicamentos y el portador son arrastrados en esta corriente de aire, entrando solamente las partículas finas de medicamento en los senos profundos del pulmón (que es el sitio de acción del medicamento), siendo depositado el excipiente inerte o en la boca o en la región superior de los pulmones.

20 La dosificación exacta de los fármacos inhalantes muy potentes causa particulares problemas, ya que la cantidad de medicamento en la composición con relación a la del portador es a menudo particularmente pequeña (menos de 1 parte de fármaco por 50 partes de portador). Un ejemplo de esto es el medicamento formoterol, que se administra a menudo a los pacientes a una dosis inferior a 60 microgramos (las dosis pueden ser tan pequeñas como de 6 microgramos). El documento WO 01/70198 describe un procedimiento para la fabricación de una composición para inhalación de un polvo seco en la que el fármaco no polar se mezcla con el excipiente polar antes de añadir el fármaco polar.

25 Por lo tanto, se necesitan métodos para producir mezclas ternarias que sean homogéneas y que se puedan usar con inhaladores adecuados de polvo seco para dar uniformidad de dosis, fiabilidad y uniformidad de dispersión de una pluralidad de medicamentos en la composición.

### Sumario de la invención

30 Se ha descubierto que las preparaciones de polvo seco caracterizadas por la uniformidad de dosis, la fiabilidad y la uniformidad de dispersión de los medicamentos se pueden obtener mezclando proporciones específicas de los medicamentos con respecto al portador de una manera especificada en esta memoria. Por lo tanto, la invención proporciona un método de preparación de una composición para inhalación de polvo seco según la reivindicación 1. Por consiguiente, en una realización, la invención proporciona un método de preparación de una composición para inhalación de polvo seco que comprende un portador formado de partículas farmacéuticamente aceptable, un primer medicamento inhalante formado de partículas y un segundo medicamento inhalante formado de partículas, en la que la proporción del segundo medicamento con respecto al portador es más pequeña que la proporción del primer medicamento con respecto al portador. El método se caracteriza porque el portador se mezcla con una primera porción del primer medicamento inhalante formado de partículas, la primera mezcla resultante se mezcla prácticamente con todo el segundo medicamento inhalante formado de partículas para dar una mezcla. La porción restante del primer medicamento inhalante formado de partículas se mezcla con la segunda mezcla para dar la composición para inhalación de polvo seco deseada.

### Descripción detallada de la invención

45 La invención proporciona un método de preparación de una composición para inhalación de polvo seco que comprende un portador, y un primero y un segundo medicamentos formados de partículas según la reivindicación 1. El método se caracteriza porque el portador se mezcla con una primera porción del primer medicamento, la mezcla resultante se mezcla prácticamente con todo el segundo medicamento para dar una premezcla y después la porción restante del primer medicamento se mezcla con la premezcla para dar la composición para inhalación de polvo seco deseada. Se proporcionan también composiciones de polvo seco y métodos de usarlas con un dispositivo de inhalación de polvo seco.

50 Los términos técnicos y científicos utilizados en esta memoria tienen el significado conocido comúnmente por los expertos en la técnica a la que pertenece la presente invención, a menos que se defina otra cosa. Se hace referencia aquí a diferentes metodologías y materiales conocidos por los expertos en la técnica. Los trabajos de

referencia estándar que presentan los principios generales de farmacología incluyen Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed., McGraw Hill Companies Inc., New York (2001).

5 Todos los materiales y/o métodos adecuados conocidos por los expertos se pueden utilizar para realizar la presente invención. Sin embargo, se describen los materiales y métodos preferidos. Los materiales, reactivos y similares a los que se hace referencia en la siguiente descripción y ejemplos se pueden obtener de fuentes comerciales, a menos que se indique otra cosa.

10 Como se usa en esta memoria descriptiva, si se utilizan en una frase de transición o en el texto de una reivindicación, los términos "comprende o comprenden" y "que comprende" se deben interpretar con un significado indefinido. Esto es, los términos se tienen que interpretar como sinónimos de las frases "que tiene al menos" o "que incluye al menos". Cuando se usa en el contexto de un procedimiento, el término "que comprende" significa que el procedimiento incluye al menos las etapas detalladas, pero puede incluir etapas adicionales. Cuando se usa en el contexto de un compuesto o composición, el término "que comprende" significa que el compuesto o composición incluye al menos las características o componentes detallados, pero puede incluir también características o componentes adicionales.

15 Como se usan en esta memoria descriptiva, las formas singulares "un, una" y "el, la" engloban también específicamente las formas plurales de los términos a que se refieren, a menos que el contenido indique claramente otra cosa.

20 El término "aproximadamente" se utiliza aquí para indicar aproximadamente, en la región de, en líneas generales, o alrededor de. Cuando el término "aproximadamente" se utiliza conjuntamente con un intervalo numérico, modifica dicho intervalo extendiendo los límites por encima y por debajo de los valores numéricos indicados. En general, el término "aproximadamente" se utiliza aquí para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor indicado con una varianza de 20 %.

Como se usa aquí, a menos que se indique específicamente otra cosa, la palabra "o" se utiliza en el sentido de "inclusive" de "y/o" y no en el sentido de "exclusive" de "o/o."

25 De aquí en adelante se hace referencia en detalle a realizaciones específicas de la invención. Aunque la invención se describirá junto con estas realizaciones específicas, se debe entender que no se pretende limitar la invención a dichas realizaciones específicas. Al contrario, se pretende cubrir las alternativas, modificaciones, y equivalentes que se puedan incluir dentro del alcance de la invención definido por las reivindicaciones adjuntas. En la siguiente descripción, se indican numerosos detalles específicos con el fin de proporcionar una mejor comprensión de la presente invención. La presente invención se puede llevar a la práctica sin alguno o sin todos estos detalles específicos. En otros casos, no se describen en detalle las operaciones de un procedimiento bien conocido, con el fin de no hacer innecesariamente confusa la presente invención.

30 Un aspecto de la invención proporciona un método de preparación de una composición para inhalación de polvo seco que comprende las etapas de mezclar una primera porción de un primer medicamento inhalante formado de partículas con el portador para formar una primera mezcla; después mezclar la primera mezcla con un segundo medicamento inhalante formado de partículas para formar una segunda mezcla; y mezclar la segunda mezcla con una segunda porción del primer medicamento inhalante formado de partículas para formar una composición para inhalación de polvo seco. En este aspecto, la relación en peso entre el segundo medicamento inhalante formado de partículas y el portador es menor que la relación en peso entre el primer medicamento inhalante formado de partículas y el portador.

35 En una realización de este aspecto, la primera porción del primer medicamento es inferior a la mitad de la cantidad total del primer medicamento, mientras que en otras realizaciones la primera porción del primer medicamento es inferior en peso al 2 % del peso de la cantidad total de portador.

40 Aunque sin querer limitarse a la teoría, se cree que un aspecto clave de la invención que contribuye a la uniformidad de disposición, a la fiabilidad y a la uniformidad de dosis es que la primera porción del primer medicamento cuando se mezcla con el portador crea una monocapa sobre el portador. En una realización la primera porción del primer medicamento es una cantidad suficiente para crear una monocapa del primer medicamento sobre el portador formado de partículas.

45 La cantidad de medicamento que forma una monocapa compacta del primer medicamento sobre el portador se puede calcular utilizando la siguiente ecuación:

$$C^{\min} = 2\pi d \frac{(D+d)^2}{\sqrt{3}D^3}$$

en la que D y d son los diámetros volumétricos medios (DVM) del portador y del primer medicamento respectivamente. Por lo tanto para un portador con un DVM de aproximadamente 57,5 micras y un primer medicamento con un DVM de aproximadamente 1,44 micras,  $C^{\min} \approx 0,1 \%$  (p/p). Por lo tanto, por ejemplo, al mezclar 2,15 gramos de un primer medicamento con 47,72 gramos de un portador formado de partículas, la primera porción del primer medicamento a añadir debe ser aproximadamente 0,04772 gramos. En algunas realizaciones, la primera porción del primer medicamento se añade utilizando un procedimiento de mezclado geométrico.

Los ejemplos representativos no limitantes de portadores formados de partículas para uso en la invención incluyen, sin limitación, lactosa, glucosa, o glicolato sódico de almidón formados de partículas. En algunas realizaciones, el portador formado de partículas es lactosa. La lactosa formada de partículas es en algunos casos alfa-lactosa monohidratada. En general, el tamaño de partícula de la lactosa debe ser tal que pueda ser arrastrada en una corriente de aire pero no depositada en los sitios dianas importantes del pulmón. Por consiguiente, en algunas realizaciones, se excluye la lactosa con un tamaño medio de partícula inferior a 40  $\mu\text{m}$ . El tamaño de partícula se determina mediante difracción de luz láser (Sympatec GmbH, Claasthal-Zellerfeld, Germany). Las partículas de portador tienen un diámetro volumétrico medio (DVM) de aproximadamente 50 a aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ . Dentro de este intervalo, las partículas de portador de una composición dada según la invención pueden tener un DVM de aproximadamente 50 a aproximadamente 60  $\mu\text{m}$  o de aproximadamente 60 a aproximadamente 90  $\mu\text{m}$  o de aproximadamente 90 a aproximadamente 150  $\mu\text{m}$ .

Como se utiliza aquí, la indicación de un intervalo numérico para una variable pretende expresar que la invención se puede poner en práctica con la variable igual a cualquiera de los valores dentro del intervalo. Por lo tanto, para una variable que es inherentemente discreta, la variable puede ser igual a cualquier valor entero del intervalo numérico, incluyendo los extremos del intervalo. Similarmente, para una variable que es inherentemente continua, la variable puede ser igual a cualquier valor real del intervalo numérico, incluyendo los extremos del intervalo. Como un ejemplo, una variable que se describe con valores entre 0 y 2, puede ser 0,1 o 2 para las variables que son inherentemente discretas, y puede ser 0,0, 0,1, 0,01, 0,001, o cualquier otro valor real para las variables que son inherentemente continuas.

En los métodos y composiciones de los ejemplos, el primer medicamento es un esteroide y el segundo medicamento es un broncodilatador. Los expertos en la técnica podrán apreciar que el descubrimiento de que mezclando un portador con dos o más medicamentos de forma secuencial como se detalla en esta memoria, confiere ciertas propiedades atractivas a la composición resultante no se limita necesariamente a las sustancias activas de los ejemplos. Así, en algunas realizaciones, el primer medicamento es un anti-inflamatorio. Un esteroide que se contempla es la budesonida. En algunas realizaciones el segundo medicamento es un broncodilatador, en particular un broncodilatador de acción prolongada, tal como el formoterol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La proporción del primer medicamento con respecto al segundo medicamento en masa variará desde aproximadamente 5:1 hasta aproximadamente 100:1. En otras realizaciones, la proporción del segundo medicamento con respecto al portador estará en el intervalo de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10.000.

Un aspecto de la invención proporciona una composición para inhalación de polvo seco preparada por un procedimiento (como se ha descrito antes) que comprende las etapas de mezclar un portador con una primera porción de un primer medicamento inhalante formado de partículas para formar una primera mezcla; después mezclar la primera mezcla con un segundo medicamento inhalante formado de partículas para formar una segunda mezcla; y mezclar la segunda mezcla con una segunda porción del primer medicamento inhalante formado de partículas para formar una composición para inhalación de polvo seco. En este aspecto, la relación en peso entre el segundo medicamento inhalante formado de partículas y el portador es menor que la relación en peso entre el primer medicamento inhalante formado de partículas y el portador.

En algunas realizaciones de este aspecto, el primer medicamento es budesonida mientras que en otras realizaciones el segundo medicamento es formoterol. En otras realizaciones adicionales, el segundo medicamento es fumarato de formoterol dihidrato.

Las composiciones según la invención se formulan opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable con cualquiera de los restos médicamente inertes farmacéuticamente aceptables tales como portadores, incluyendo diluyentes, excipientes, tensioactivos, y aromatizantes (véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, PA 1990 y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams & Wilkins, 1995). Aunque el tipo de portador/vehículo farmacéuticamente aceptable empleado para generar las composiciones de la invención variará dependiendo del modo de administración de la composición a un mamífero, generalmente los portadores farmacéuticamente aceptables son fisiológicamente inertes y no tóxicos

Como se usa aquí, "medicamento" o "ingrediente activo" significa que engloba los compuestos farmacéuticos activos apropiados para terapia de inhalación en forma de polvo seco. Los ejemplos representativos, no limitantes incluyen

broncodilatadores (por ejemplo, epinefrina, metaproterenol, terbutalina, albuterol, y similares), agentes anticolinérgicos (por ejemplo, bromuro de ipratropio), xantinas (por ejemplo, difilina, aminofilina), corticosteroides inhalantes (por ejemplo, flunisolida, beclometasona, budesonida, y similares), o agonistas del receptor adrenérgico  $\beta$ -2 (por ejemplo, salmeterol y formoterol).

- 5 El medicamento puede estar en cualquier forma isomérica o mezcla de formas isoméricas, por ejemplo un enantiómero puro, particularmente el R, R-enantiómero, una mezcla de enantiómeros, un racemato o una mezcla de los mismos (por ejemplo, formoterol). Los derivados farmacéuticamente aceptables incluyen sales farmacéuticamente aceptables, en particular sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o fosfórico. La sal también se puede formar con un ácido orgánico tal como acético, succínico, maleico, fumárico, cítrico, tartárico, láctico o benzoico. El ingrediente activo y sus derivados farmacéuticamente aceptables pueden existir en la forma de un solvato, en particular un hidrato.

- 10 Una forma de ingrediente activo para uso la invención es fumarato de formoterol, especialmente fumarato de formoterol dihidrato, convenientemente en su forma racémica. El formoterol, sus sales e hidratos y los hidratos de sus sales descritos antes, se pueden preparar por métodos conocidos, por ejemplo como se describe en la patente de Estados Unidos 3.994.974 o en la patente de Estados Unidos 5.684.199.

- 15 Las formulaciones de las composiciones de la invención se pueden presentar convenientemente en formas farmacéuticas unitarias y se pueden preparar por técnicas farmacéuticas convencionales. Tales técnicas incluyen la etapa de poner en asociación el compuesto de la invención y el portador o portadores farmacéuticamente aceptables o un excipiente. En general, las formulaciones se preparan asociando uniformemente e íntimamente el ingrediente activo con portadores sólidos finamente divididos, y después, si es necesario, preparando unidades discretas de dosificación del producto

La composición de polvo seco se puede dosificar y llenar en cápsulas, por ejemplo, cápsulas de gelatina o de hidroxipropilmetilcelulosa, de tal modo que la cápsula contenga una dosis unitaria de ingrediente activo.

- 25 Cuando el polvo seco está en una cápsula que contiene una dosis unitaria de ingrediente activo, la cantidad total de composición dependerá del tamaño de las cápsulas y de las características del dispositivo de inhalación con el que se van a usar las cápsulas. Sin embargo, los pesos de polvo seco llenados por cápsula característicos representativos están entre 1 y 25 mg, por ejemplo, 5, 10, 15 o 20 mg.

Alternativamente, la composición de polvo seco según la invención se puede llenar en el reservorio de un inhalador multidosis de polvo seco (MDPI), por ejemplo del tipo descrito en el documento WO 92/10229.

- 30 Otro aspecto de la invención proporciona un inhalador de polvo seco que comprende el inhalador y una composición según la invención.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para la administración de un medicamento formado de partículas, que comprende la inhalación de una composición de la invención desde un inhalador multidosis de polvo seco.

- 35 En otro aspecto más, la invención proporciona un método para la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de composiciones preparadas por los procedimientos descritos aquí, para el tratamiento de enfermedades sensibles a los medicamentos de elección. Los ejemplos no limitantes de enfermedades incluyen la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, respuestas alérgicas en última fase, o inflamaciones pulmonares.

- 40 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se utiliza para indicar tratamientos en dosis eficaces para conseguir el resultado terapéutico buscado. Además, los expertos apreciarán que la cantidad terapéuticamente eficaz de las composiciones de la invención se puede reducir o aumentar mediante ajuste fino y/o por administración de más de una composición de la invención, o por administración de una composición de la invención con otro compuesto o composición. La invención por tanto proporciona un método para ajustar la administración/tratamiento a las exigencias particulares específicas para un mamífero dado.

- 45 Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren adicionalmente ciertas realizaciones preferidas de la invención y que no sean de naturaleza limitante. Los expertos en la técnica reconocerán, o podrán determinar, utilizando únicamente la experimentación rutinaria, numerosos equivalentes de las sustancias y procedimientos específicos descritos en esta memoria.

**Ejemplos****Ejemplo 1**

**Tabla 1**  
**Preparación de mezclas de budesonida/formoterol/lactosa con 100:6 y 200:6 microgramos de mezclas de budesonida/formoterol a escala de 2,5 kilos**

Mezcla	Lactosa	Budesonida	Formoterol
100:6	2354,25 gramos	137,5 gramos	8,25 gramos
200:6	2373,8 gramos	122,5 gramos	3,7 gramos

**Etapa 1**

Se formó una monocapa de budesonida sobre los cristales de lactosa empleando el 0,5 % en peso del peso de budesonida. La cantidad requerida de lactosa y budesonida (véase la Tabla 1) se dispensaron en recipientes separados de acero inoxidable. Se puso la mitad de la lactosa en un recipiente de mezclado de acero inoxidable con una tapa. Se utilizó un recipiente de 4 litros para lotes de 1 kilo/2 kilos y recipientes tanto de 8 litros como de 10 litros para los lotes de 2,5 kilos. Se rompieron todos los agregados de budesonida con una espátula y se añadió gradualmente el ingrediente activo con distribución uniforme sobre el lecho de lactosa. Se añadió la lactosa restante al vaso de mezclado. Se puso entonces el vaso de mezclado en un mezclador TURBULA™ (TURBULA™, Glen Creston, New Jersey, USA) durante 10 minutos a 23 o 32 rpm.

**Etapa 2**

Se añadió el formoterol a la premezcla de la etapa 1. La cantidad requerida de formoterol (véase la Tabla 1) se pesó en un recipiente de acero inoxidable. Se añadió el formoterol al recipiente de mezclado después de haber roto todos los aglomerados con una espátula. Se añadió esto con una espátula asegurando todo el tiempo una distribución uniforme sobre la mezcla. Se colocó entonces de nuevo el recipiente en el mezclador TURBULA™ durante 40 minutos a 46 rpm.

**Etapa 3**

Se añadió el resto de la budesonida a la mezcla. Se dispensó la budesonida a un recipiente de acero inoxidable. La mitad de la premezcla de la etapa 2 se añadió a un bol de 3 litros de un granulador aeromático de campaña pma 1, (Nivo Pharma Systems (Nivo Inc.) Columbia, Maryland, US). Se añadió seguidamente la budesonida, asegurando cuidadosamente una distribución uniforme alrededor del bol. Se añadió la premezcla restante. Se mezcló el polvo durante 15 minutos con una velocidad del granulador de 1500 rpm y una velocidad del desterronador de 600 rpm. Se descargó la mezcla del mezclador a una bolsa doble de polietileno. Se vertió la mezcla en un conjunto de tamices de 250 micras y se tamizó con una amplitud de 0,65 milímetros utilizando el agitador de tamices Retsch.

Se tomaron diez muestras de diferentes puntos de la mezcla para análisis de homogeneidad tanto para la budesonida como para el formoterol. Se encontró que todas las mezclas contenían los fármacos muy próximos al contenido teórico con una desviación típica relativa (RSD) de contenido de fármaco < 5 % (Tabla 2).

**Tabla 2**  
**Resultados de homogeneidad de las mezclas de budesonida y formoterol.**

Número de lote	Concentración de budesonida % p/p			Concentración de formoterol % p/p		
	Teórico	Real	RSD %	Teórico	Real	RSD %
RD-01-020	4,90	4,9	1,8	0,148	0,152	2,9
RD-01-021	5,5	5,3	2,2	0,330	0,335	4,1
RD-01-022	4,90	4,8	1,3	0,148	0,151	2,2
RD-01-023	5,5	5,3	2,0	0,330	0,336	3,2

Una vez que se encontró que la mezcla era homogénea en contenido de fármacos, se llenó entonces en un inhalador multidosis de polvo seco IVAX™, un dispositivo inhalador de polvo seco basado en lo descrito en el documento WO92/10229.

- 5 Los inhaladores que contenían la formulación se analizaron entonces en cuanto a características farmacéuticas en las condiciones especificadas en la Farmacopea Europea (2001) incluyendo la uniformidad de la dosis emitida y la dosis de partículas finas. Se midió el fármaco por actuación (DPA) utilizando una unidad de muestreo de unidad de dosis conjuntamente con un controlador de caudal crítico modelo TPK, bomba de alta capacidad y caudalímetro (Copley Scientific, Nottingham, U.K.) mientras que la dosis de partículas finas (FPD) y la fracción de partículas finas (FPF) se midieron utilizando un impactador en líquido de 5 etapas MSL también de Copley Scientific.
- 10 Las composiciones dieron una excelente uniformidad de dosis y fiabilidad con una dosis de fármaco por actuación (DPA) media próxima a la reivindicación de la etiqueta para ambos medicamentos cuando se usaron en asociación con el dispositivo del documento WO 92/10229, con una buena proporción de partículas finas de ambos fármacos (Tablas 3 y 4).

Tabla 3

- 15 **Resultados de la evaluación farmacéutica de las mezclas para la administración de 100 mcg de budesonida (BUD) y 6 mcg de formoterol (EML)**

Lote Nº	Dispositivo 1		Dispositivo 2		Dispositivo 3	
	BUD	EML	BUD	EML	BUD	EML
% FPF						
RD-01-021	49,5	34,5	49,5	35,0	49,0	36,0
RD-01-023	50,5	38,5	52,5	39,0	51,0	37,5
FPD µg						
RD-01-021	54,9	2,4	52,3	2,3	52,4	2,4
RD-01-023	54,6	2,5	55,8	2,5	55,7	2,5
DPA media						
RD-01-021	111,8	6,5	105,6	6,6	108,9	6,7
RD-01-023	105,8	6,3	108,6	6,5	110,6	6,6

Tabla 4

- 20 **Resultados de la evaluación farmacéutica de las mezclas para la administración de 200 mcg de budesonida (BUD) y 6 mcg de formoterol (EML)**

Lote Nº	Dispositivo 1		Dispositivo 2		Dispositivo 3	
	BUD	EML	BUD	EML	BUD	EML
% FPF						
RD-01-020	51,5	38,0	52,0	38,0	48,0	33,5
RD-01-022	49,0	35,5	52,5	37,5	47,0	34,0
FPD µg						
RD-01-020	111,2	2,4	113,5	2,5	99,7	2,1
RD-01-022	97,0	2,2	103,0	2,2	95,9	2,1
DPA media						
RD-01-020	212,0	6,3	225,6	6,7	216,3	6,5
RD-01-022	217,2	6,5	206,2	6,1	206,7	6,2

### Equivalentes

- 25 Aunque la invención reivindicada ha sido descrita en detalle y con referencia a realizaciones específicas de la misma, quedará claro para los expertos en la técnica que se pueden hacer diferentes cambios y modificaciones a la invención reivindicada sin separarse del alcance de la misma. Así, por ejemplo, los expertos en la técnica reconocerán, o podrán determinar, utilizando únicamente la experimentación rutinaria, numerosos equivalentes de las sustancias y procedimientos específicos descritos en esta memoria. Tales equivalentes se consideran dentro del alcance de esta invención, y están cubiertos por las siguientes reivindicaciones.

**REIVINDICACIONES**

1. Un método de preparación de una composición para inhalación de polvo seco que comprende las etapas de:
- (a) mezclar un portador con una primera porción de un primer medicamento inhalante formado de partículas para formar una primera mezcla;
- 5 (b) mezclar dicha primera mezcla con un segundo medicamento inhalante formado de partículas para formar una segunda mezcla; y
- (c) mezclar dicha segunda mezcla con una segunda porción del primer medicamento inhalante formado de partículas para formar una composición para inhalación de polvo seco,
- 10 donde, en la composición para inhalación de polvo seco de la etapa (c) la relación en peso entre el segundo medicamento inhalante formado de partículas y el portador es menor que la relación en peso entre el primer medicamento inhalante formado de partículas y el portador,
- donde la relación en peso del primer medicamento inhalante formado de partículas al segundo medicamento inhalante formado de partículas es de 5:1 a 100:1.
- 15 2. El método según la reivindicación 1, en el que la primera porción del primer medicamento inhalante formado de partículas es inferior en peso a la mitad del peso de la cantidad total del primer medicamento inhalante formado de partículas en la composición para inhalación de polvo seco.
3. El método según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la primera porción del primer medicamento inhalante formado de partículas es inferior en peso al 2 % del peso de la cantidad total de portador.
- 20 4. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la primera porción del primer medicamento inhalante formado de partículas es suficiente para crear una monocapa del primer medicamento inhalante formado de partículas sobre el portador.
5. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el portador se selecciona de lactosa, glucosa, o glicolato sódico de almidón.
6. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el portador es lactosa.
- 25 7. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el primer medicamento inhalante formado de partículas es un esteroide antiinflamatorio o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable.
8. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el primer medicamento inhalante formado de partículas es budesonida o un derivado de la misma farmacéuticamente aceptable.
- 30 9. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el segundo medicamento inhalante formado de partículas es un broncodilatador o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable.
10. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el segundo medicamento inhalante formado de partículas es formoterol o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable.
11. Un método de preparación de un inhalador multidosis de polvo seco (MDPI), que comprende la preparación de una composición para inhalación de polvo seco por un método como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y después el llenado de la composición en el reservorio de un inhalador multidosis de polvo seco.
- 35