

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 358**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 31/31 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2008 E 08775998 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2016 EP 2178500**

54 Título: **Medicamento en polvo seco**

30 Prioridad:

19.07.2007 GB 0714134

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

05.09.2016

73 Titular/es:

**NORTON HEALTHCARE LIMITED (100.0%)
Ridings Point, Whistler Drive
Castleford, West Yorkshire WF10 5HX, GB**

72 Inventor/es:

**ZENG, XIAN-MING;
MARTIN, GARY PETER;
MARRIOTT, CHRISTOPHER y
TAKI, MOHAMMED**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 581 358 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

Medicamento en polvo seco

Esta invención se refiere a un medicamento en polvo seco y en particular a un medicamento que proporciona propiedades de inhalación mejoradas.

5 Los medicamentos inhalables con frecuencia se formulan como polvos secos y se suministran usando un inhalador de polvo seco (DPI, por sus siglas en inglés). Son inhalados a través de la boca y a los pulmones. El fármaco se carga previamente en el inhalador o se rellenan cápsulas, por ejemplo, cápsulas de gelatina, o envases tipo ampolla. Ejemplos de los DPI se pueden encontrar en "Pharmaceutics - The science of dose form design" Segunda Edición, Ed. M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 2.002, capítulo 31.

10 Los medicamentos son típicamente aquéllos usados para tratar enfermedades respiratorias tales como asma y EPOC. Ejemplos de medicamentos adecuados incluyen agentes anti-alérgicos (por ej., cromoglicato, cetotifeno y nedocromilo), esteroides antiinflamatorios (por ej., dipropionato de beclometasona, fluticasona, budesonida, flunisolida, ciclesonida, acetónido de triamcinolona y furoato de mometasona); broncodilatadores tales como: β_2 -agonistas (por ej., fenoterol, formoterol, pirbuterol, reproterol, salbutamol, salmeterol y terbutalina), β -estimulantes no selectivos (por ej., isoprenalina) y broncodilatadores de xantina (por ej., teofilina, aminofilina y teofilinato de colina) y agentes anticolinérgicos (por ej., bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio y tiotropio).

15 Los medicamentos son micronizados usando técnicas convencionales (por ej., un molino de chorro) para producir un tamaño de partícula adecuado para inhalación que es típicamente en la región de 5 μm o menos de diámetro. Las partículas de alta energía producidas por micronización tienden a presentar deficientes propiedades de flujo debido a su naturaleza estática, cohesiva y adhesiva. Para mejorar las propiedades de flujo, el medicamento se mezcla con partículas portadoras más grandes de un excipiente inerte, normalmente lactosa. El portador grueso normalmente presenta un tamaño de partícula que es un orden de magnitud mayor que el medicamento micronizado, típicamente alrededor de 20-100 μm de diámetro. Un portador preferido es lactosa gruesa, preferiblemente con un tamaño de partícula de 63-90 μm de diámetro.

20 En la inhalación, el flujo de aire turbulento generado en el inhalador ocasiona la desagregación de las partículas de portador y las partículas de fármaco. Las partículas de portador más grandes hacen impacto en la garganta mientras que una proporción de las partículas de fármaco más pequeñas son atrapadas en las vías respiratorias. Sin embargo, se tiene que lograr un equilibrio entre la adhesión de las partículas de fármaco al portador para proporcionar las propiedades de flujo apropiadas y la posterior desorción del fármaco del portador en la inhalación. El formulador debe considerar todos los factores incluyendo las propiedades químicas y físicas (tamaño de partícula, forma, densidad, rugosidad superficial, dureza, contenido de humedad, densidad volumétrica, etc.) de tanto el fármaco como el portador. La interacción entre el fármaco y el portador se complica además en el caso de que el fármaco se presente como un producto de asociación incluyendo dos o más principios activos diferentes. Además, los medicamentos inhalables con frecuencia emplean partículas inertes finas, tales como lactosa fina, para ayudar en la desagregación del fármaco y el portador. Se cree que el portador fino ocupa sitios de unión en la superficie del portador dando como resultado una interacción más débil entre el fármaco y el portador grueso lo que facilita la desagregación.

25 Se han propuesto varias propuestas para mejorar el suministro del medicamento. Por ejemplo, se han propuesto mejoras al inhalador para ayudar a la desaglomeración del medicamento. Véanse las patentes de EE.UU. 6.871.646, 6.748.947 y 5.503.144 como ejemplos. Las propias partículas también se pueden modificar, por ejemplo para mejorar la forma o la lisura de la superficie. También se han propuesto métodos de mezclamiento precisos de las preparaciones de polvo seco mejoran la uniformidad de la dosis, fiabilidad y dispersión, véase la patente internacional WO 2004/017918.

30 Sin embargo, queda una necesidad en la técnica de técnicas que mejoren más las propiedades físicas del medicamento en polvo seco, y en particular que mejoren la FPF.

35 Saleem, I. et al: "Modulation of dry powder inhaler performance by controlling micronized drug particle size distributions", AAPS JOURNAL, vol. 8, n° S2, 2.006 es un estudio de la influencia de distribuciones de tamaño de partícula del fármaco micronizado estrechamente controladas en la realización in vitro de una formulación de polvo seco modelo. En Boer, A. H. et al.: "Characterization of inhalation aerosols: a critical evaluation of cascade impactor and laser diffraction technique", Int. J. Pharm., vol. 249, 2.002, páginas 219-231, se evalúa la aplicabilidad de la tecnología de difracción láser como una alternativa para análisis de impactador de cascada. FENTON, C. ET AL: "Inhaled salmeterol/fluticasone propionate: a review of its use in chronic obstructive pulmonary disease", DRUGS, vol. 64, n° 17, 2.004, páginas 1.975-1.996 y Markham, A. et al: "Inhaled salmeterol/fluticasone propionate combination: a pharmaco-economic review of its use in the management of asthma", Pharmaco-economics, vol. 18, 2.000, páginas 591-608 investigan el uso combinado de salmeterol y propionato de fluticasona. La patente internacional WO 03/088944 se refiere a composiciones farmacéuticas de polvo seco que comprenden un fármaco broncodilatador en asociación con un fármaco antiinflamatorio esteroideo, inhaladores de polvo seco que comprenden el mismo y su uso en el tratamiento de trastornos respiratorios por inhalación.

De acuerdo con esto, la presente invención proporciona un método para preparar un medicamento de polvo seco inhalable que comprende las etapas de: (i) fraccionar un principio activo en forma de partículas basado en el tamaño de partícula aerodinámico, (ii) recuperar al menos una fracción del principio activo en forma de partículas y (iii) combinar la fracción recuperada con un portador para proporcionar el medicamento de polvo seco inhalable; comprendiendo además las etapas de fraccionar uno o más ingredientes en forma de partículas adicionales basado en el tamaño de partícula aerodinámico, recuperar al menos una fracción de uno o más ingredientes en forma de partículas adicionales y combinar la fracción o las fracciones recuperadas con el medicamento de polvo seco inhalable; en el que uno o más ingredientes en forma de partículas adicionales comprenden principio activo en forma de partículas adicionales y un portador fino en forma de partículas; en el que el portador fino en forma de partículas es lactosa fina y en el que el principio activo en forma de partículas y el ingrediente activo en forma de partículas adicional comprende propionato de fluticasona y xinafoato de salmeterol.

La presente invención también proporciona un medicamento de polvo seco inhalable que se puede obtener por el método anterior; así como un medicamento de polvo seco inhalable que comprende un principio activo en forma de partículas y un portador, en el que el principio activo en forma de partículas se fracciona previamente basándose en el tamaño de partícula aerodinámico; comprendiendo además uno o más ingredientes en forma de partículas adicionales que son fraccionados previamente basándose en el tamaño de partícula aerodinámico; en el que uno o más ingredientes en forma de partículas adicionales comprenden un principio activo en forma de partículas adicional y un portador fino en forma de partículas; en el que el portador fino en forma de partículas es lactosa fina y en el que el principio activo en forma de partículas y el principio activo en forma de partículas adicional comprenden propionato de fluticasona y xinafoato de salmeterol.

Así, el presente solicitante ha encontrado que se puede producir un medicamento mejorado por fraccionamiento del medicamento previamente a la formulación. El fraccionamiento era previamente una técnica considerada sólo para fines analíticos.

La presente invención se describirá ahora con referencia al siguiente dibujo, en el que la Fig. 1 representa un diagrama esquemático de la preparación de las muestras presentadas en las Tablas 4-15.

El método de la presente invención implica el suministro de un principio activo en forma de partículas que habrá sido micronizado típicamente usando técnicas clásicas. El medicamento se fracciona después basándose en el tamaño de partícula aerodinámico y se usa un número limitado de las fracciones recogidas para formar el medicamento de polvo seco.

El fraccionamiento se consigue atrapando el medicamento en forma de partículas en una corriente de aire en un aparato adecuado. El aerosol pasa por chorros progresivamente más finos y placas colectoras. Las partículas impactan sobre las placas colectoras y se pueden recoger. La fracción de aerosoles sanitarios es una técnica conocida, pero hasta la fecha las técnicas sólo se han usado para análisis de tamaño de partícula.

Se han desarrollado varios métodos para el análisis de tamaño de partícula. La distribución de partículas in vivo se puede medir usando técnicas tales como el radiomarcado. Sin embargo, más comúnmente, se emplean métodos in vitro para medir tamaño de partícula con vista a predecir los efectos en los pacientes. Una de tales técnicas implica el fraccionamiento usando impactadores en cascada y borboteadores.

Los impactadores de cascada comprenden una serie de chorros progresivamente más finos y placas colectoras que permiten el fraccionamiento de los aerosoles de acuerdo con su tamaño de partícula aerodinámico de mediana másico (MMAD) a medida que las partículas son extraídas por el impactador a un caudal conocido. Las placas colectoras se tratan con un adhesivo para mantener las partículas. Los borboteadores de líquido multifase funcionan sobre un principio similar pero tienden a presentar placas de recogida de vidrio húmedas. Ambos se enumeran en la patente de EE.UU. y Ph. Eur. para analizar tamaño de partícula en aerosoles sanitarios.

El fraccionamiento usado en la presente invención se realiza preferiblemente usando un Borboteador Farmacéutico de Próxima Generación (NGI, por sus siglas en inglés). Véase V. A. Marple et al "Next Generation Pharmaceutical Impactor. Parte 1: Design" J. Aerosol Med. 2.003; 16: 283-299 y V. A. Marple et al "Next Generation Pharmaceutical Impactor. Parte 2: Archival calibration "J. Aerosol Med. 2.003; 16: 301-324 para más detalles. Los diámetros de corte de fase de NGI a un caudal de 60 l/min se describen en el Ph. Eur. como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Diámetros de corte de fase de NGI.

Fase	Límite superior (µm)	Límite inferior (µm)
S1	>8,06	8,06
S2	8,06	4,46
S3	4,46	2,82

Fase	Límite superior (μm)	Límite inferior (μm)
S4	2,82	1,66
S5	1,66	0,94
S6	0,94	0,55
S7	0,55	0,34
S8	0,34	-

- 5 Las fracciones usadas en el medicamento en polvo seco de la presente invención dependerán de la naturaleza del principio activo. Sin embargo, la fracción o las fracciones deseadas se pueden recuperar y se emplea al menos una fracción del principio activo en forma de partículas como polvo seco. La fracción o las fracciones recuperadas se toman preferiblemente de una fase o fases con un límite de corte superior de 7,0-9,0 μm y un límite de corte inferior de 2,5-3,0 μm determinado a un caudal de 60 ± 5 l/min. Más preferiblemente el límite de corte inferior es 4,0-6,0 μm determinado a un caudal de 60 ± 5 l/min. Más preferiblemente el límite de corte superior es 8,0 μm y el límite de corte inferior de 2,8 μm , más preferiblemente el límite de corte inferior es 4,4 μm determinado a un caudal de 60 ± 5 l/min.
- 10 Las partículas en la fracción recuperada del principio activo en forma de partículas presentan preferiblemente un tamaño de partícula aerodinámico de 1,0 a 5,0 μm , más preferiblemente 1,5 a 4,5 μm y lo más preferiblemente 2,0 a 3,5 μm . El tamaño de partícula aerodinámico puede ser medido según el método de Ph. Eur. a un caudal de 60 ± 5 l/min. Puesto que las partículas se han fraccionado, sustancialmente todas las partículas presentarán un tamaño de partícula aerodinámico que se encuentre dentro de los intervalos ya mencionados. Por "sustancialmente todas" se quiere decir que las partículas han sido fraccionadas de manera que se encuentran dentro de este intervalo, pero dentro de los límites inherentes en el método de fraccionamiento usado. Típicamente, el 90% de las partículas se encontrará en este intervalo, más preferiblemente 95%.
- 15 La fracción recuperada se combina después con un portador, tal como lactosa gruesa, para proporcionar el medicamento en polvo seco inhalable.
- 20 El método comprende además las etapas de fraccionar uno o más ingredientes en forma de partículas adicionales basándose en el tamaño de partícula aerodinámico, recuperando al menos una fracción de uno o más ingredientes en forma de partículas adicionales y combinando la fracción o las fracciones recuperadas con el medicamento en polvo seco inhalable. Uno o más ingredientes en forma de partículas adicionales comprenden principio activo en forma de partículas adicional y un portador de lactosa fino en forma de partículas. Uno o más ingredientes en forma de partículas adicionales presentan preferiblemente un tamaño de partícula aerodinámico de 1,0 a 5,0 μm , más preferiblemente 1,5 a 4,5 μm y lo más preferiblemente 2,0 a 3,5 μm .
- 25 El principio activo en forma de partículas y el principio activo en forma de partículas adicional comprenden propionato de fluticasona y xinafoato de salmeterol.
- 30 La presente invención también proporciona la cápsula que comprende el medicamento descrito en la presente memoria y un inhalador de polvo seco que comprende la cápsula o el medicamento descrito en la presente memoria.
- Como un ejemplo, la presente invención se describirá ahora con referencia a los principios activos xinafoato de salmeterol (XS) y propionato de fluticasona (PF).
- 35 Las muestras micronizadas de xinafoato de salmeterol (XS) obtenidas de Vamsi Labs Ltd, Maharashtra, India; propionato de fluticasona (PF) obtenido de Coral Drugs Ltd, Nueva Delhi, India y lactosa fina (LF) obtenida de Friesland Foods Domo, Zwolle, The Netherlands, se aerolizaron en un NGI (MSP Corporation, Shoreview, MN, USA) por un Alimentador de Polvo Seco (Malvern Instruments Ltd, Worcestershire, RU) a un caudal de 50 l/min y se eligió una tasa de alimentación de polvo lenta (marca 2).
- 40 El alimentador emplea dos chorros de aire opuestos para separar las partículas y descomponer los aglomerados. El NGI se conectó a una bomba de vacío y se fijó el flujo a 60 l/min. El puerto de salida de polvo del Alimentador de Polvo Seco se alineó con la garganta USP del NGI permitiendo que el polvo fluyera directamente al impactador.
- Se usó un pre-separador para separar las partículas gruesas y los aglomerados pero no se puso líquido en el pre-separador para permitir la recuperación de las partículas sólidas después de la realización. De manera similar, no se aplicó recubrimiento a los vasos de recogida del NGI para permitir la recuperación y reutilización del polvo depositado.
- 45 El experimento se realizó durante 1 min., se detuvo después la alimentación de polvo y se apagó la bomba de vacío.

Se recuperaron después los depósitos de cada fase del NGI y se comprobaron las boquillas de las fases del NGI para asegurar que no tenían bloqueo. Después se reanudó el experimento durante periodos adicionales de 1 min hasta que se recuperaron cantidades suficientes de polvo.

- 5 Los polvos recuperados se transfirieron después a viales de vidrio y se almacenaron en un desecador que contenía gel de sílice hasta que se requirieron.

Los diámetros de corte de fase del NGI a 60 l/min se calcularon como se describe en la Farmacopea Europea y se muestra en la Tabla 1 anterior.

Los tamaños de partícula del xinafoato de salmeterol (SX) y el propionato de fluticasona (FP) así obtenidos se presentan en las Tablas 2 y 3.

- 10 Tabla 2. Propionato de Fluticasona ("PF"), Malvern, n=6

Fase	D _{0,1}	D _{0,5}	D _{0,9}	Intervalo
S1	1,01	2,56	6,06	1,77
S2	<u>1,00</u>	<u>2,49</u>	<u>5,28</u>	<u>1,72</u>
S3	0,95	2,20	4,51	1,62
S4	<u>0,86</u>	<u>1,89</u>	<u>3,72</u>	<u>1,52</u>
S5	0,73	1,61	3,22	1,55
S6	0,65	1,28	2,95	1,79
S7	-	-	-	-
S8	-	-	-	-
PF Micronizado	1,23	3,57	7,43	1,74

Tabla 3. Xinafoato de salmeterol ("XS"), Malvern, n=6

Fase	D _{0,1}	D _{0,5}	D _{0,9}	Intervalo
S1	0,69	1,99	6,08	2,70
S2	<u>0,69</u>	<u>1,87</u>	<u>5,73</u>	<u>2,69</u>
S3	0,68	1,78	4,61	2,23
S4	<u>0,66</u>	<u>1,54</u>	<u>3,93</u>	<u>2,21</u>
S5	0,64	1,36	3,47	2,08
S6	0,63	1,17	3,23	2,23
S7	0,60	1,10	3,11	2,28
S8	0,58	0,97	2,19	1,65
XS Micronizado	0,74	2,20	5,09	1,98

- 15 Los valores precisos para el diámetro (D_{0,1}, D_{0,5} y D_{0,9}) son diferentes para los dos principios activos debido a que las diferentes densidades conducirán a diferentes tamaños de partícula aerodinámicos. Las fases 2 y 4 se han subrayado ya que estas fracciones se usan en los ejemplos explicados a continuación.

Se obtuvo lactosa gruesa y se tamizó seca para obtener una fracción entre 63 y 90 µm como se usa típicamente en formulaciones de DPI. La muestra se tamizó tres veces para minimizar el número de partículas fuera del intervalo requerido.

- 20 Se eligieron muestras de fármaco fino y lactosa recuperados de las fases 2 y 4 del NGI para experimentación

adicional ya que ambas presentan valores de MMAD entre 1 y 5 µm y se consideran por lo tanto adecuadas para deposición en el pulmón profundo. Están también ampliamente en los intervalos usados en las formulaciones de DPI comercialmente disponibles.

5 La secuencia de mezclamiento se muestra esquemáticamente en la Fig. 1. Cada muestra se mezcló de manera geométrica con lactosa gruesa en una relación de 1:15 (p/p) para preparar una mezcla primaria. El procedimiento de mezclamiento implicó pesar cantidades iguales de fármaco y lactosa gruesa en un vial de vidrio de 20 ml. Después se mezclaron las muestras usando un Whirlimixer (Fisons Scientific Equipment, Leicester, RU) durante 1 min. Después se añadió un peso equivalente de lactosa gruesa a los contenidos del vial y se mezclaron las muestras durante en 1 min como se describe (cuatro fases en total). Una vez que se hubo añadido la cantidad requerida de lactosa gruesa, se mezclaron en tambor los contenidos en un mezclador Turbula (Messrs Bachofen AG, Basel, Suiza) durante 30 min.

Se validó la homogeneidad de la muestra por pesada precisa de 10 muestras conteniendo cada una 2-3 mg y disolviéndolas después en 10 ml usando volumetría. Se cuantificó después el contenido usando el método HPLC validado. La DER para todas las mezclas fue < 2%.

15 El instrumento HPLC usado en el método HPLC validado fue un sistema SpectraPHYSICS (marca registrada) (Thermoste Separation Products Inc., California, USA) que contenía una bomba (P1000), un automuestreador (AS 1000) y un detector de UV (UV1000). La columna usada fue una columna hypersil de ThermoQuest (Cheshire, RU) (C18, 4,6 mm, 5 µm, 25 cm). La fase móvil fue una mezcla de metanol y tampón de acetato de amonio al 0,2% a pH 4 (± 0,01) en una relación de 75:25, respectivamente. El caudal fue 1,00 ml/min y la temperatura fue 40°C. Se realizó la detección usando un detector UV fijado a una longitud de onda de 228 nm.

La mezcla primaria se usó para obtener todas las muestras en las siguientes fases de la mezcla para asegurar su equivalencia.

25 El porcentaje total de partículas finas añadidas a cada formulación se mantuvo constante a 3% para evitar la variabilidad resultante de cambios en la relación fármaco a portador. Por lo tanto, las muestras contenían: 0,5% de A y 2,5% de B, 1,5% de cada una, o 2,5% de A y 0,5% de B, donde A y B son XS-S2, XS-S4, PF-S2, PF-S4, LF-S2 o LF-S4. También se prepararon muestras donde B fue lactosa gruesa para investigar el efecto de las partículas finas - sin tener en cuenta su naturaleza - en la formulación.

30 Después se obtuvieron cantidades apropiadas (dependiendo de la relación) de las mezclas primarias y se mezclaron durante 1 min usando un Whirlimixer. La lactosa gruesa se añadió después de manera geométrica como se describió anteriormente. Se llevó a cabo validación de la mezcla como se explicó anteriormente y los valores de DER para todas las muestras fueron <2%.

Para cada una de las mezclas finales (conteniendo 0,5, 1,5 ó 2,5% de fármaco), se prepararon 20 cápsulas de gelatina dura (tamaño 3, Meadow Laboratories Ltd, Romford, Essex, RU) conteniendo cada una 30 mg (± 1 mg) y se usaron para los estudios de deposición.

35 El dispositivo usado en los estudios de deposición fue un Aerolizador (Novartis Pharma, Basel, Suiza) y el impactador usado fue un NGI a un caudal de 60 l/min. Los vasos de recogida se recubrieron y se recogieron las muestras usando el método HPLC anterior.

40 Se puso cada cápsula en el Aerolizador y se perforaron como se prescribe. El dispositivo se unió después a la garganta USP del NGI por medio de un adaptador de caucho adecuado proporcionando un cierre. Se puso en marcha la bomba de vacío unida al NGI durante 4 segundos permitiendo que pasaran 4 l por el dispositivo. Se accionaron un total de 5 cápsulas (150 mg) por realización. Se midió el diámetro aerodinámico de mediana másico (MMAD), la desviación estándar geométrica (DEG) y la fracción de partícula fina (FPF) a menos de 3 y 5 µm. El MMAD y la DEG proporcionan la tendencia central y la dispersión, respectivamente y la FPF del medicamento es una medida de la proporción de las partículas por debajo de un tamaño de partícula determinado comparado con la masa total emitida por el inhalador. Están disponibles en la técnica técnicas para conseguir una FPF grande, pero principalmente se emplea micronización del fármaco.

Los resultados se presentan en las siguientes Tablas 4-18.

Tabla 4. XS-S2, 1,5% + Lactosa Gruesa, 1,5%.

	MMAD (µm)		DEG		FPF<3 µm		FPF<5 µm	
	XS	PF	XS	PF	XS	PF	XS	PF
Realización 1	1,51		1,88		20,44		23,04	
Realización 2	1,42		1,87		23,96		26,50	

ES 2 581 358 T3

Realización 3	1,47		1,83		24,17		26,84	
Realización 4	1,47		1,80		23,55		26,00	
Media (n=4)	1,46		1,85		23,03		25,60	
% DER	2,6		2,1		7,6		6,8	

Tabla 5. XS-S2,1,5% + LF-S2, 1,5%

Activo	MMAD (μm)		DEG		FPF $_{<3 \mu\text{m}}$		FPF $_{<5 \mu\text{m}}$	
	XS	PF	XS	PF	XS	PF	XS	PF
Realización 1	1,53		1,86		25,92		29,28	
Realización 2	1,41		1,94		28,77		32,06	
Realización 3	1,44		1,85		28,73		31,83	
Realización 4	1,45		1,86		27,41		30,44	
Media (n=4)	1,46		1,88		27,71		30,90	
% DER	3,5		2,3		4,9		4,2	

Tabla 6. XS-S2,1,5% + LF-S4, 1,5%

Activo	MMAD (μm)		DEG		FPF $_{<3 \mu\text{m}}$		FPF $_{<5 \mu\text{m}}$	
	XS	PF	XS	PF	XS	PF	XS	PF
Realización 1	1,47		1,86		20,56		22,95	
Realización 2	1,41		1,91		22,95		25,48	
Realización 3	1,43		1,90		23,35		26,00	
Realización 4	1,48		1,86		21,33		23,84	
Media (n=4)	1,45		1,88		22,05		24,57	
% DER	2,2		1,4		6,0		5,8	

5

Tabla 7. XS-S2,1,7% + PF-S2, 1,5%

Activo	MMAD (μm)		DEG		FPF $_{<3 \mu\text{m}}$		FPF $_{<5 \mu\text{m}}$	
	XS	PF	XS	PF	XS	PF	XS	PF
Realización 1	1,44	1,54	1,83	1,88	25,64	19,47	28,31	22,06
Realización 2	1,49	1,57	1,74	1,78	23,43	18,31	25,75	20,59
Realización 3	1,43	1,52	1,80	1,85	25,03	18,91	27,47	21,27
Realización 4	1,51	1,59	1,74	1,78	22,56	17,12	24,87	19,33
Media (n=4)	1,46	1,55	1,78	1,82	24,16	18,45	26,60	20,81
% DER	2,7	1,9	2,6	2,8	5,9	5,4	5,9	5,6

ES 2 581 358 T3

Tabla 8. XS-S2,1,5% + PF-S4, 1,5%

Activo	MMAD (μm)		DEG		FPF $_{<3\ \mu\text{m}}$		FPF $_{<5\ \mu\text{m}}$	
	XS	PF	XS	PF	XS	PF	XS	PF
Realización 1	1,39	1,35	1,87	1,94	25,83	18,18	28,44	20,05
Realización 2	1,48	1,44	1,78	1,84	25,16	17,92	27,84	19,83
Realización 3	1,46	1,41	1,78	1,84	27,30	19,55	30,05	21,49
Realización 4	1,43	1,39	1,85	1,89	25,62	18,17	28,28	20,05
Media (n=4)	1,44	1,40	1,82	1,88	25,98	18,45	28,65	20,35
% DER	2,7	2,6	2,4	2,6	3,6	4,0	3,4	3,8

Tabla 9. XS-S4,1,5% + PF-S2, 1,5%

Activo	MMAD (μm)		DEG		FPF $_{<3\ \mu\text{m}}$		FPF $_{<5\ \mu\text{m}}$	
	XS	PF	XS	PF	XS	PF	XS	PF
Realización 1	1,54	1,77	1,83	1,84	14,27	10,36	16,06	12,28
Realización 2	1,60	1,84	1,77	1,78	12,90	9,22	14,59	11,02
Realización 3	1,49	1,70	1,83	1,88	14,11	10,47	15,74	12,28
Realización 4	1,59	1,84	1,85	1,87	11,84	9,15	13,51	11,04
Media (n=4)	1,55	1,79	1,82	1,84	13,28	9,80	14,97	11,66
% DER	3,4	3,6	1,9	2,4	8,6	7,3	7,8	6,2

5 Tabla 10. XS-S4,1,5% + PF-S4, 1,5%

Activo	MMAD (μm)		DEG		FPF $_{<3\ \mu\text{m}}$		FPF $_{<5\ \mu\text{m}}$	
	XS	PF	XS	PF	XS	PF	XS	PF
Realización 1	1,51	1,63	1,77	1,80	14,25	9,40	15,83	10,73
Realización 2	1,51	1,60	1,82	1,87	13,58	8,51	15,19	9,75
Realización 3	1,55	1,65	1,79	1,82	12,83	8,51	14,40	9,80
Realización 4	1,52	1,62	1,81	1,85	14,29	9,92	15,98	11,40
Media (n=4)	1,53	1,63	1,80	1,83	13,74	9,09	15,35	10,42
% DER	1,2	1,3	1,2	1,7	5,0	7,7	4,7	7,6

Tabla 11. XS-S4,1,5% + LF-S2, 1,5%

Activo	MMAD (μm)		DEG		FPF $_{<3\ \mu\text{m}}$		FPF $_{<5\ \mu\text{m}}$	
	XS	PF	XS	PF	XS	PF	XS	PF
Realización 1	1,44		1,90		22,59		25,18	
Realización 2	1,49		1,92		21,97		24,82	

ES 2 581 358 T3

Realización 3	1,53		1,95		21,85		24,91	
Realización 4	1,50		1,93		21,45		24,30	
Media (n=4)	1,49		1,93		21,96		24,80	
% DER	2,6		1,0		2,2		1,5	

Tabla 12. XS-S4,1,5% + LF-S4, 1,5%

Activo	MMAD (μm)		DEG		FPF $_{<3 \mu\text{m}}$		FPF $_{<5 \mu\text{m}}$	
	XS	PF	XS	PF	XS	PF	XS	PF
Realización 1	1,48		1,91		18,81		21,14	
Realización 2	1,52		1,87		16,51		18,61	
Realización 3	1,47		1,93		15,90		17,88	
Realización 4	1,49		1,91		16,62		18,74	
Media (n=4)	1,49		1,90		16,96		19,09	
% DER	1,5		1,4		7,5		7,4	

Tabla 13. PF-S2,1,5%+ LF-S4, 1,5%

Activo	MMAD (μm)		DEG		FPF $_{<3 \mu\text{m}}$		FPF $_{<5 \mu\text{m}}$	
	XS	PF	XS	PF	XS	PF	XS	PF
Realización 1		1,84		1,82		12,25		14,73
Realización 2		1,77		1,93		12,25		14,65
Realización 3		1,73		1,89		11,38		13,45
Realización 4		1,92		1,89		10,25		12,62
Media (n=4)		1,82		1,88		11,53		13,86
% DER		4,5		2,4		8,2		7,3

5

Tabla 14. PF-S4,1,5% + LF-S4, 1,5%

Activo	MMAD (μm)		DEG		FPF $_{<3 \mu\text{m}}$		FPF $_{<5 \mu\text{m}}$	
	XS	PF	XS	PF	XS	PF	XS	PF
Realización 1		1,79		1,92		6,56		7,87
Realización 2		1,84		1,92		6,09		7,39
Realización 3		1,76		1,88		7,45		8,86
Realización 4		1,80		1,92		6,62		7,97
Media (n=4)		1,80		1,91		6,68		8,02
% DER		1,8		1,1		8,5		7,6

ES 2 581 358 T3

Tabla 15. PF-S4,1,5% + LF-S2, 1,5%

Activo	MMAD (μm)		DEG		FPF $_{<3 \mu\text{m}}$		FPF $_{<5 \mu\text{m}}$	
	XS	PF	XS	PF	XS	PF	XS	PF
Realización 1		1,82		1,92		10,28		12,40
Realización 2		1,80		1,95		10,57		12,74
Realización 3		1,91		2,06		10,38		12,85
Realización 4		1,80		2,05		10,69		12,95
Media (n=4)		1,83		1,99		10,48		12,74
% DER		2,9		3,6		1,8		1,9

Tabla 16. XS-UF1,5%

Activo	MMAD (μm)		DEG		FPF $_{<3 \mu\text{m}}$		FPF $_{<5 \mu\text{m}}$	
	XS	PF	XS	PF	XS	PF	XS	PF
Realización 1	2,37		2,39		6,29		8,33	
Realización 2	2,38		2,32		6,65		8,87	
Realización 3	2,44		2,33		7,12		9,56	
Realización 4	2,38		2,20		7,58		10,18	
Media (n=4)	2,39		2,31		6,91		9,24	
% DER	1,3		3,5		8,1		8,7	

5 Tabla 17. PF-UF 1,5%

Activo	MMAD (μm)		DEG		FPF $_{<3 \mu\text{m}}$		FPF $_{<5 \mu\text{m}}$	
	XS	PF	XS	PF	XS	PF	XS	PF
Realización 1		2,76		1,81		2,84		4,30
Realización 2		2,72		1,90		3,26		4,83
Realización 3		2,87		1,76		2,62		4,13
Realización 4		2,90		1,75		2,72		4,33
Media (n=4)		2,81		1,80		2,86		4,40
% DER		2,9		3,8		9,9		6,8

Tabla 18. PF-S2 1,5%

Activo	MMAD (μm)		DEG		FPF $_{<3 \mu\text{m}}$		FPF $_{<5 \mu\text{m}}$	
	XS	PF	XS	PF	XS	PF	XS	PF
Realización 1		2,61		1,61		4,35		6,46
Realización 2		2,42		1,64		4,62		6,42

ES 2 581 358 T3

Realización 3		2,34		1,70		5,70		7,74
Realización 4		2,50		1,66		5,27		7,52
Media (n=4)		2,47		1,65		4,98		7,03
% DER		4,6		2,3		12,3		9,8

La Tabla 19 proporciona un resumen de los componentes usados en los experimentos explicados en las Tablas 4-18 así como la FPF_{<5 μm} media que se muestra entre paréntesis.

Tabla 19. Resumen de FPF_{<5 μm} media.

Tabla	Composición (FPF _{<5 μm})
T4	XS-S2 (25,60)
T5	XS-S2 + LF-S2 (30,90)
T6	XS-S2 + LF-S4 (24,57) (20,81)
T7	XS-S2 + PF-S2 (28,65 (20,81))
T8	XS-S2 + PF-S4 (28,65) (20,35)
T9	XS-S4 + PF-S2 (14,97) (10,42)
T10	XS-S4 + PF-S4 (15,35) (10,42)
T11	XS-S4 + LF-S2 (24,57)
T12	XS-S4 + LF-S4 (24,80)
T13	PF-S2 + LF-S4 (13,86)
T14	PF-S4 + LF-S4 (8,02)
T15	PF-S4 + LF-S2 (12,74)
T16	XS-UF (9,24)

Tabla	Composición (FPF _{<5 μm})
T17	PF-UF (4,40)
T18	PF-S2 (7,03)

La Tabla 4 se proporciona como un experimento de control en el que se ensaya xinafoato de salmeterol (XS-S2) solo, es decir, sólo en presencia de lactosa gruesa pero no otras partículas finas. La FPF_{<5 μm} media es 25,60. La Tabla 5 muestra la combinación de XS-S2 y lactosa fina (LF-S2) produce una mayor FPF_{<5 μm} de 30,90. También se puede observar un aumento similar en la FPF_{<3 μm}. Se espera este resultado puesto que se conoce en la técnica que combinar lactosa fina aumenta la FPF del propio fármaco. Sin desear estar ligados por la teoría, se entiende que la lactosa fina se adhiere a la superficie de la lactosa gruesa reduciendo la adhesión del fármaco, permitiendo de ese modo que más fármaco llegue a estar exento del portador en la inhalación.

Se esperaría por lo tanto que un grado más fino de lactosa (un MMAD menor) proporcionara más mejoras aún en la FPF. Sin embargo, la Tabla 6 muestra la combinación del mismo grado de xinafoato de salmeterol (XS-S2), pero con lactosa más fina (LF-S4) – la mayor fracción del borboteador es un tamaño de partícula más pequeño - da como resultado una FPF_{<5 μm} reducida de 24,57. La presente solicitud ha encontrado por lo tanto sorprendentemente que limitar el tamaño de partícula mínimo, así como el máximo, mejora la FPF.

Se puede hacer la misma observación para propionato de fluticasona (PF-S4) por comparación de las Tablas 14 y 15 que demuestra que disminuir el tamaño de partícula de la lactosa fina (LF-S2 a LF-S4) disminuye la FPF_{<5 μm} del propionato de fluticasona (de 12,74 a 8,02).

Este efecto se puede observar con mayor contraste comparando xinafoato de salmeterol (XS-UF) micronizado pero no fraccionado y propionato de fluticasona (PF-UF), con xinafoato de salmeterol (XS-S2) fraccionado y propionato de fluticasona (PF-S2) fraccionado. La Tabla 16 muestra que la FPF_{<5 μm} de XS-UF es 9,24 mientras que la Tabla 3 muestra que la FPF_{<5 μm} de XS-S2 es 25,60. De manera similar, comparar las Tablas 17 y 18 muestra que la FPF_{<5 μm} de PF-UF es 4,40 mientras que la FPF_{<5 μm} de PF-S2 es 7,03.

Además, la naturaleza de los fármacos cuando se usan en asociación pueden presentar también un efecto sobre la FPF. Comparar las Tablas 4 y 7 muestra que la deposición de XS-S2 es esencialmente la misma en presencia o ausencia de PF-S2 (FPF_{<5 μm} de 25,60 comparado con 26,60).

Sin embargo, cuando se combinan estos dos fármacos, es preferible usar XS-S2 en vez de XS-S4. Con respecto a esto, comparar las Tablas 7 y 9 muestra que la FPF_{<5 μm} para XS-S2 en presencia de PF-S2 es 26,60, pero cae a 14,97 cuando se usa XS-S4 en presencia del mismo PF-S2. De manera similar, comparar las Tablas 8 y 10 muestra que XS-S2 también es preferible a XS-S4 en presencia de PF-S4. Estos son resultados sorprendentes puesto que se esperaría que los tamaños de partícula más pequeños (S4 por encima de S2) dieran como resultado una mayor FPF.

Se puede observar la misma tendencia para xinafoato de salmeterol en presencia de lactosa fina, cf. Tablas 5 y 11 y Tablas 6 y 12 que comparan XS-S2 y XS-S4 en presencia de LF-S2 y LF-S4, respectivamente.

De manera similar, también se puede observar la tendencia para propionato de fluticasona. Comparar las Tablas 13 y 14 muestra que las fracciones S2 y S4 obtenidas de las diferentes fases del NGI son diferentes. De nuevo, la FPF_{<5 μm} para PF-S2 es mayor que para PF-S4 de grado de tamaño de partícula más pequeño en presencia del mismo grado de lactosa fina (LF-S4).

Comparar las muestras Tabla 5 y 7 así como las Tablas 6 y 8 muestra que las propiedades fisicoquímicas de co-fármaco/partículas finas también son importantes. La FPF_{<5 μm} para XS-S2 y XS-S4 disminuye cuando se usa propionato de fluticasona en vez de lactosa fina. Además, comparar las Tablas 7 y 8 y las Tablas 9 y 10 muestra que el tamaño de partícula de propionato de fluticasona presenta un mínimo efecto sobre la deposición de xinafoato de salmeterol.

Se piensa que la razón de que el tamaño del xinafoato de salmeterol influya sobre la FPF de propionato de fluticasona pero no a la inversa, se debe a que el xinafoato de salmeterol es el fármaco menos cohesivo. El xinafoato de salmeterol, en este caso, es menos aglomerado y no se esperaría que se beneficiara de los aglomerados de propionato de fluticasona grandes más cohesivos. Por otra parte, cualquier interacción entre los fármacos permite que el xinafoato de salmeterol penetre en las agrupaciones de propionato de fluticasona produciendo aglomerados de empaquetamiento más abierto, más pequeños.

Así, la presente invención también proporciona un medicamento que comprende xinafoato de salmeterol y propionato de fluticasona con tamaños de partícula como se define en la presente memoria. Más preferiblemente, el xinafoato de salmeterol y el propionato de fluticasona presentan un tamaño de partícula aerodinámico de 1,0 a 5,0 μm y lo más preferiblemente de 2,0 a 3,5 μm .

5

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un medicamento en polvo seco inhalable que comprende las etapas de:
- (i) fraccionar un principio activo en forma de partículas basado en el tamaño de partícula aerodinámico,
- (ii) recuperar al menos una fracción del principio activo en forma de partículas y
- 5 (iii) combinar la fracción recuperada con un portador para proporcionar el medicamento en polvo seco inhalable;
- comprendiendo además las etapas de fraccionar uno o más ingredientes en forma de partículas adicionales basándose en el tamaño de partícula aerodinámico, recuperar al menos una fracción de uno o más ingredientes en forma de partículas adicionales y combinar la fracción o las fracciones recuperadas con el medicamento en polvo seco inhalable;
- 10 en el que uno o más ingredientes en forma de partículas adicionales comprenden principio activo en forma de partículas adicional y un portador fino en forma de partículas;
- en el que el portador fino en forma de partículas es lactosa fina y
- en el que el principio activo en forma de partículas y el principio activo en forma de partículas adicional comprenden propionato de fluticasona y xinafoato de salmeterol.
- 15 2. Un método según la reivindicación 1, en el que el fraccionamiento se realiza usando un NGI.
3. Un método según la reivindicación 2, en el que la fracción recuperada es de una fase o fases con un límite de corte superior de 7,0-9,0 μm y un límite de corte inferior de 2,5-3,0 μm determinado a un caudal de 60 ± 5 l/min.
4. Un medicamento en polvo seco inhalable que comprende un principio activo en forma de partículas y un portador, en el que el principio activo en forma de partículas es fraccionado previamente basándose en el tamaño de partícula aerodinámico;
- 20 que comprende además uno o más principios activos en forma de partículas adicionales que son fraccionados previamente basándose en el tamaño de partícula aerodinámico;
- en el que uno o más ingredientes en forma de partículas adicionales comprende un principio activo en forma de partículas adicional y un portador fino en forma de partículas;
- 25 en el que el portador fino en forma de partículas es lactosa fina y
- en el que el principio activo en forma de partículas y el principio activo en forma de partículas adicional comprenden propionato de fluticasona y xinafoato de salmeterol.
5. Un método según cualquier reivindicación precedente, en el que el portador es lactosa gruesa.
6. Un método según cualquier reivindicación precedente, en el que las partículas en la fracción recuperada del principio activo en forma de partículas presentan un tamaño de partícula aerodinámico de 1,0 a 5,0 μm , preferiblemente 1,5 a 4,5 μm , preferiblemente 2,0 a 3,5 μm .
- 30 7. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 ó 5 a 6, o un medicamento según la reivindicación 4, en el que las partículas de uno o más ingredientes en forma de partículas adicionales presenta un tamaño de partícula aerodinámico de 1,0 a 5,0 μm , preferiblemente 1,5 a 4,5 μm , preferiblemente 2,0 a 3,5 μm .
- 35 8. Un medicamento en polvo seco inhalable obtenible por el método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 ó 5 a 7.

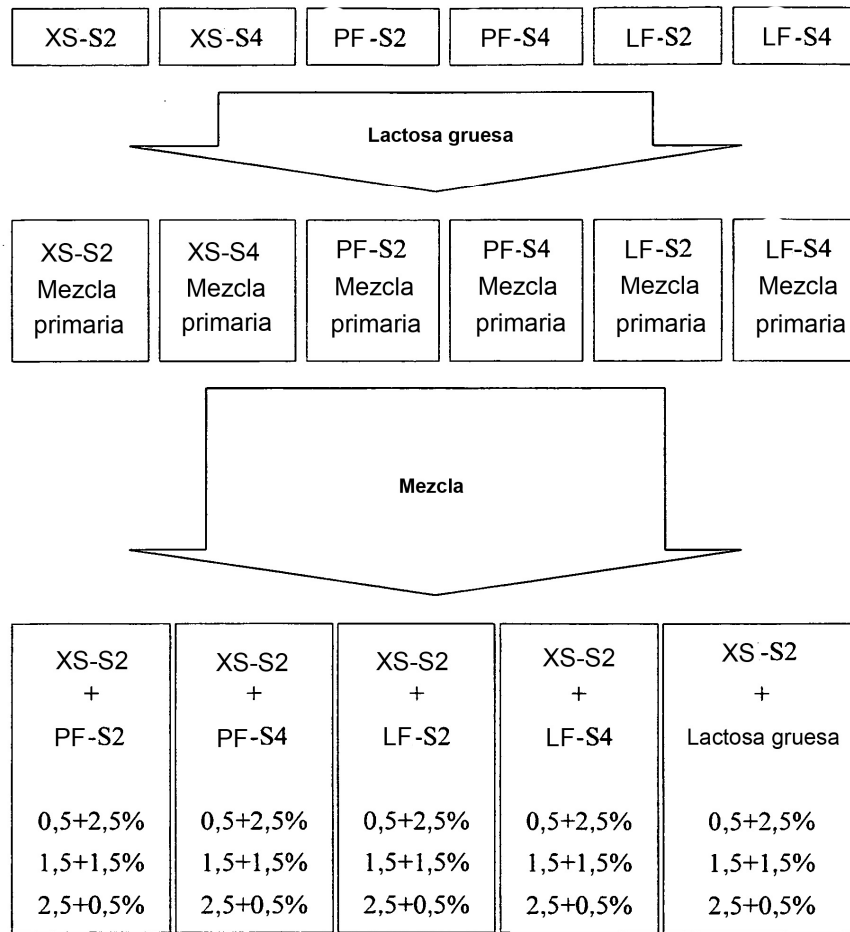


Fig. 1