

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 210**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 9/72** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.02.2010 PCT/EP2010/052026**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.08.2010 WO10094731**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.02.2010 E 10711610 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2398464**

54 Título: **Composición farmacéutica para inhalación**

30 Prioridad:

**18.02.2009 EP 09153082**

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

**29.03.2017**

73 Titular/es:

**SANOFI SA (100.0%)  
3 route de Montfleury  
1214 Vernier, CH**

72 Inventor/es:

**KAMLAG, YORICK;  
LEJEUNE, MORGANE y  
MORTON, DAVID ALEXANDER VODDEN**

74 Agente/Representante:

**PONTI SALES, Adelaida**

ES 2 607 210 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

Composición farmacéutica para inhalación.

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

**[0001]** La presente invención se refiere a un procedimiento para establecer las características de rendimiento de una composición farmacéutica para inhalación.

## 10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

**[0002]** En la terapia de inhalación normalmente se emplea un dispositivo de administración farmacéutico, tal como un inhalador de polvo seco ("DPI"), para administrar una dosis prescrita de una composición farmacéutica, y por lo tanto, un medicamento, al sistema pulmonar de un paciente. El compuesto activo debe ser inhalable. Con objeto de que sea capaz de llegar hasta los pulmones, debe estar presente en unas partículas con un tamaño de entre aproximadamente 0,5 y 10  $\mu\text{m}$ . Dichas partículas pueden obtenerse, por ejemplo, mediante una micronización, una precipitación controlada en los disolventes adecuados o mediante un secado por pulverización si las condiciones del proceso se seleccionan, controlan y llevan a cabo adecuadamente. En un DPI típico, se coloca una dosis de la composición farmacéutica en una cámara de aerosolización, en la que es aerosolizada, y por lo tanto dispersada en partículas respirables a través del flujo de aire suministrado por el esfuerzo de inspiración del paciente. También es bien conocido en la materia que, con objeto de que sedimenten en las regiones apropiadas del pulmón asociadas con una administración del fármaco local y/o sistémica, las partículas dispersadas deben tener un tamaño adecuado.

**[0003]** El sistema pulmonar incluye las vías respiratorias superiores, incluyendo la orofaringe y la laringe, seguido de las vías inferiores, que incluyen la tráquea seguido de unas bifurcaciones en bronquios y bronquiolos. Las vías respiratorias superiores e inferiores se denominan vías respiratorias de conducción. Los bronquiolos terminales se dividen después en los bronquiolos respiratorios, que después dan lugar a la región alveolar o el pulmón profundo.

**[0004]** Es bien conocido que las partículas del medicamento se depositan en áreas específicas del sistema pulmonar según el tamaño aerodinámico de las partículas y el caudal del aire en el que son arrastradas. Normalmente, con unos caudales de inhalación promedio de entre 30 y 90 litros por minuto, las partículas que tienen un diámetro aerodinámico en el intervalo de entre 0,5 y 3  $\mu\text{m}$  son adecuadas para una administración sistémica, ya que estas partículas se depositan selectivamente en el pulmón profundo. Como se ha mencionado anteriormente, las partículas que tienen un diámetro aerodinámico en el intervalo de entre aproximadamente 0,5 y 10  $\mu\text{m}$  son adecuadas para una administración local en el pulmón.

**[0005]** Las partículas que tienen un diámetro aerodinámico mayor de 10  $\mu\text{m}$  generalmente se depositan en la boca, en la garganta o en las vías aéreas superiores, ofreciendo poco efecto terapéutico. Las partículas que tienen un diámetro aerodinámico menor de 0,5  $\mu\text{m}$  no sedimentan fuera del flujo de aire para depositarse en los pulmones, y son posteriormente respiradas cuando el paciente exhala.

**[0006]** El tamaño o el diámetro de las partículas es por lo tanto crucial para el efecto terapéutico de una composición farmacéutica para inhalación. Los esfuerzos en esta área han incluido el uso de excipientes, tales como lactosa molida o micronizada, para diluir el medicamento en la composición farmacéutica, permitiendo la dosificación precisa de unas cantidades de microgramos de medicamentos muy potentes en dosis de miligramos con un grado de control aceptable. Mediante el control de los intervalos de tamaño de los polvos de excipiente, se han notificado mejoras en la fluidez, en la dispersabilidad y en la aerosolización de las formulaciones de medicamentos en polvo seco.

**[0007]** En un esfuerzo por aumentar las propiedades aerodinámicas (aerosolizabilidad y dispersabilidad) de las partículas administradas para seleccionar la región objetivo de los pulmones, recientes esfuerzos han dado lugar a una desviación en el uso de partículas de medicamento molidas hasta un tamaño respirable, y mezcladas después con excipientes portadores.

**[0008]** Por ejemplo, según el documento WO 99/16419, las composiciones de la técnica anterior que contienen partículas de fármaco molidas respirables y unos sistemas de grandes partículas de excipiente portador pueden dar lugar a que al menos algunas partículas de medicamento se unan débilmente a la superficie del portador

de gran superficie y se desprendan tras la inhalación, pero una cantidad sustancial del medicamento no consigue desprenderse de las grandes partículas de lactosa y es depositada en la garganta. Para permitir la reducción de una deposición indeseada en la garganta, el documento WO 99/16419 describe micropartículas microporosas que contienen un medicamento, un excipiente (es decir, lactosa) y un tensioactivo.

5

**[0009]** El documento WO 03/024396 describe una composición farmacéutica que comprende una fracción de medicamento de partículas de medicamento que tienen un diámetro aerodinámico mediano en masa no mayor de aproximadamente 10 µm; y al menos un 50 % de una fracción de excipiente no respirable, comprendiendo dicha fracción de excipiente no respirable partículas de excipiente de baja densidad que tienen un diámetro aerodinámico mayor de aproximadamente 10 µm y un diámetro geométrico mayor de aproximadamente 30 µm.

10

**[0010]** El documento US 2005/175549 describe una mezcla de polvo seco inhalable que comprende cantidades eficaces de dos API, opcionalmente junto con un portador farmacéuticamente aceptable. El portador podría estar finamente dividido y puede seleccionarse entre azúcares tales como la lactosa. Sin embargo, no hay ninguna indicación sobre el uso de diferentes tamaños de partícula para el respectivo portador, y no hay ninguna indicación sobre que pueda usarse la relación entre los portadores de la composición para establecer unas características específicas de la mezcla inhalable.

15

**[0011]** El documento WO 2009/010770 describe un procedimiento para la mejora de los valores de la fracción de partículas finas (FPF) mediante el fraccionamiento de las partículas del principio activo según su tamaño de partícula. A continuación se usan algunas fracciones adecuadas de los principios activos, por ejemplo, xinafoato de salmeterol y propionato de fluticasona, para la elaboración de los polvos secos para inhalación. Los polvos para inhalación se forman mediante la mezcla de dos premezclas, tales como xinafoato de salmeterol con lactosa gruesa y propionato de fluticasona con lactosa gruesa, conjuntamente.

20

25

**[0012]** En las composiciones farmacéuticas para inhalación con dos o más sustancias activas, el ajuste de los diámetros aerodinámicos es problemático. El diámetro aerodinámico de una formulación es un parámetro que determina la profundidad a la que se introducirán las partículas en el tracto respiratorio: cuanto menor sea, más profundamente entrarán las partículas. Es necesario que el ajuste del diámetro aerodinámico de la formulación inhalada asegure la introducción del principio activo en la parte deseada del tracto respiratorio para que despliegue su potencial completo.

30

**[0013]** Especialmente con dos o más sustancias activas, que posiblemente deberían tener unas profundidades de introducción deseadas diferentes en el tracto respiratorio, el ajuste es muy difícil debido a las interacciones entre los excipientes y las sustancias activas, y de las sustancias activas entre sí. Con las técnicas de preparación habituales para las composiciones para inhalación, el ajuste no puede ser realizado apropiadamente debido a que la disposición de la adherencia de los principios activos en el excipiente portador es bastante aleatoria.

35

**[0014]** Dado que existe una demanda creciente de composiciones para inhalación para su uso en una terapia de combinación que implique dos o más agentes activos, es muy necesario el desarrollo de nuevas formulaciones que proporcionen una administración a medida de diferentes fármacos inhalables a la vez a un paciente en una cantidad precisa y uniforme.

40

#### RESUMEN DE LA INVENCION

45

**[0015]** Por lo tanto, es un objeto de la invención proporcionar un procedimiento para el establecimiento de las características de rendimiento de composiciones farmacéuticas para inhalación.

**[0016]** Estos objetos son resueltos por el asunto en cuestión de la reivindicación 1. Las realizaciones preferidas están indicadas en las reivindicaciones dependientes.

50

**[0017]** La presente invención se basa en una nueva estrategia de elaboración de composiciones farmacéuticas y en el establecimiento de las características de rendimiento de las mismas y su uso para una terapia de inhalación. Cada diferente principio activo será mezclado en un procedimiento de premezclado con un excipiente adecuado. Este procedimiento puede incluir diferentes etapas de mezcla para asegurar una adecuada adherencia del principio activo al excipiente portador. El procedimiento de premezclado puede diferir entre una sustancia activa y otra. Las premezclas obtenidas se mezclan a continuación entre sí en el procedimiento de mezcla principal, que contiene diferentes etapas de mezcla con menor intensidad para obtener una mezcla homogénea sin romper la adherencia de las etapas de premezclado.

55

**[0018]** Mediante el uso de esta estrategia, podrían conseguirse los siguientes efectos inesperados:

5 el diámetro aerodinámico para las partículas con una sustancia activa puede ser ajustado independientemente en las partículas con respecto a otra sustancia activa. Por lo tanto, la entrada de cada sustancia activa en el tracto respiratorio puede ser ajustada apropiadamente. Además, las sustancias activas tienen menos interacciones entre sí en la composición final, se mejora la estabilidad de la composición final, la homogeneidad de la composición es más fácil de obtener, se mejora el efecto de la sustancia activa y es necesaria una menor cantidad de principio activo para obtener el mismo efecto en comparación con las composiciones habituales.

10

**[0019]** Por lo tanto, la presente invención proporciona una nueva formulación para inhalación en una terapia de combinación disponible y un procedimiento para establecer las características de rendimiento de la misma.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

15

**[0020]** En un primer aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para establecer las características de rendimiento de una composición farmacéutica para inhalación según la reivindicación 1, en el que la composición comprende los dos principios activos salmeterol y fluticasona o sales, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, y dos excipientes farmacéuticamente aceptables que tienen unos valores de d50 de 125-145  $\mu\text{m}$  y de 50-100  $\mu\text{m}$ , respectivamente, en el que cada uno de los principios activos está adherido independientemente a un excipiente diferente, que comprende las etapas de:

20

- a) proporcionar los dos principios activos y los dos excipientes farmacéuticamente aceptables, en el que los valores de d50 de los excipientes individuales son de 125-145  $\mu\text{m}$  y de 50-100  $\mu\text{m}$ ;
  - b) formar las premezclas de un principio activo y un excipiente cada una;
  - c) mezclar las dos premezclas con objeto de proporcionar la fracción de medicamento; y
  - d) introducir la fracción de medicamento en un dispositivo de administración adecuado capaz de administrar dicha fracción de medicamento al sistema pulmonar de un paciente,
- 30 caracterizado porque el establecimiento de la FPD se lleva a cabo mediante el establecimiento de la proporción ponderal de los excipientes usados en las dos premezclas diferentes a un valor específico de 1-5.

25

**[0021]** Sorprendentemente, resultó que las características de una composición farmacéutica para inhalación, tales como la fracción de partículas finas (FPF) o la dosis de partículas finas (FPD) del respectivo API, puede verse afectada por el establecimiento de la proporción ponderal de los excipientes usados en las diferentes premezclas a un valor específico. En el presente documento se contempla que una proporción ponderal entre los excipientes usados en las diferentes premezclas de 1-5 (incluyendo los valores de 1 y 5) sea adecuada para el ajuste fino de la FPF o de la dosis de partículas finas (FPD) de los principios activos.

35

**[0022]** Las características de rendimiento de la composición pueden verse adicionalmente afectadas por el uso de una mezcla de alto cizallamiento y/o de bajo cizallamiento en la etapa a) y/o b). Como puede observarse en el ejemplo 3, esto también podría implicar unos ajustes en los que se usan ambos tipos de mezcla.

40

**[0023]** Los excipientes pueden ser químicamente diferentes y diferir en su tamaño de partícula.

45

**[0024]** El valor de d50 también se conoce como diámetro mediano o valor mediano del diámetro de partícula, y es el valor del diámetro de la partícula en el caso de que el porcentaje de la distribución acumulada alcance el 50 %. Es uno de los parámetros importantes que representan las características de las partículas. Por ejemplo, si el d50 es de 5  $\mu\text{m}$ , entonces hay un 50 % de partículas mayores de 5  $\mu\text{m}$ , un 50 % menores de 5  $\mu\text{m}$ .

50

**[0025]** La presente invención se refiere a dos tipos diferentes de agentes farmacéuticos activos, adheridos independientemente a al menos dos excipientes, es decir, salmeterol y fluticasona.

**[0026]** El término "adherido" según se usa en el presente documento significa cualquier tipo de unión reversible entre las partículas individuales de los agentes activos y los excipientes. Esto incluye la adherencia mediante enlaces iónicos, enlaces covalentes, o también enlaces más débiles tales como puentes de hidrógeno y fuerzas de van der Waals.

55

**[0027]** El término "diferente" según se ha usado anteriormente significa que el tamaño de partícula (el valor

de d50) de los excipientes difiere en la forma descrita anteriormente. No significa necesariamente que los excipientes deban ser químicamente diferentes, aunque esto no está excluido por esta definición.

5 **[0028]** El valor de d50 de los excipientes individuales difiere en más de un 10 %. Sorprendentemente, resultó que los efectos positivos de la presente invención, en particular las menores interacciones de los principios activos individuales entre sí en la composición final, la mejora en la estabilidad de la composición, la mejor homogeneidad de la composición, y lo más importante, que el efecto de la sustancia activa está mejorado con la necesidad de una cantidad menor de principio activo para el mismo efecto en comparación con las composiciones habituales, pueden conseguirse si el valor de d50 de los excipientes individuales difiere en más de un 10 %.

10 **[0029]** Como puede observarse en la Tabla 1 y a partir de los resultados contenidos en la misma, al proporcionar (y mezclar) premezclas con excipientes cuyo d50 difiere en más de un 10 %, la fracción de partículas finas (posteriormente indicada también como FPF) de cada API puede verse afectada, en este caso preciso, por disminución.

15 **[0030]** Con objeto de que el compuesto activo sea inhalable, es decir, que pueda atravesar el pulmón, debe estar presente en unas partículas que tengan un diámetro de partícula medio de como mucho aproximadamente 10 µm, por ejemplo, de entre aproximadamente 1 y 10 µm, y preferentemente de entre aproximadamente 1 y 6 µm. Dichas partículas pueden ser obtenidas de una forma que es conocida *per se*, por ejemplo, mediante una micronización, una precipitación controlada en los disolventes adecuados (por ejemplo, incluso en dióxido de carbono supercrítico) o mediante un secado por pulverización si las condiciones del proceso se seleccionan, se controlan y se llevan a cabo adecuadamente. El término "partícula fina" según se usa en el presente documento representa partículas que tienen un tamaño de partícula medio de 5 µm e inferior.

20 **[0031]** Los dos principios activos son fluticasona y salmeterol.

**[0032]** En el caso de composiciones que contienen una sal farmacéuticamente aceptable de salmeterol, esta sal puede seleccionarse entre una sal de hidróxi-naftoato. La fluticasona puede estar presente en forma de un éster farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un propionato.

30 **[0033]** La cantidad de compuesto activo en las formulaciones obtenibles según la invención puede variar en unos amplios intervalos, y es muy dependiente del respectivo compuesto activo, y en un cierto grado también del inhalador de polvo usado. Normalmente, la concentración del compuesto activo puede ser de entre aproximadamente un 0,1 y un 10 % en peso, en particular de entre aproximadamente un 0,1 y un 5 % en peso, basado en la formulación total. Ocasionalmente, también pueden ser convenientes unas concentraciones mayores o menores, aunque, sin embargo, raramente aparecen unas concentraciones de compuesto activo menores de un 0,001 % en peso o menores de un 0,01 % en peso.

35 **[0034]** Básicamente, son adecuados todos los materiales excipientes (o portadores) usados habitualmente en las formulaciones en polvo seco, por ejemplo, son adecuados mono o disacáridos, tales como glucosa, lactosa, lactosa monohidratada, sacarosa o trehalosa, alcoholes de azúcar, tales como manitol o xilitol, ácido poliláctico o ciclodextrina, glucosa, trehalosa, y en particular lactosa monohidratada.

40 **[0035]** Sin embargo, se prefieren los excipientes seleccionados entre el grupo que consiste en azúcares y sacáridos, preferentemente lactosa de calidad para inhalación, más preferentemente lactosa monohidratada alfa en forma de lactosa cristalina, de lactosa molida o de lactosa micronizada.

45 **[0036]** El excipiente está presente en la composición de la invención en un tamaño de partícula que no es inhalable. Sin embargo, por otro lado, las partículas portadoras no deberían ser demasiado grandes, ya que esto puede tener un efecto inconveniente sobre la FPF. Por lo tanto, se usarán dos excipientes que tengan un valor de d50 de aproximadamente 125-145 µm y de aproximadamente 50-100 µm, respectivamente.

50 **[0037]** Entre los excipientes más preferidos están disponibles en el mercado lactosa alfa monohidratada de calidad farmacéutica. En el presente documento se usarán aquellos con un valor de d50 de aproximadamente 125-145 µm (lactosa fina) y aquellos con un valor de d50 de 50-100 µm (lactosa superfina). Por lo tanto, en la presente invención puede usarse ventajosamente una combinación de estos excipientes (lactosa fina y superfina), dado que su valor de d50 difiere en más de un 10 %.

**[0038]** La proporción del material excipiente en las composiciones según la invención puede variar en un

amplio intervalo dependiendo de la dilución necesaria deseable para el principio activo en particular. Habitualmente, la proporción entre el material excipiente y la fracción total de medicamento puede ser, por ejemplo, de entre aproximadamente un 80 y un 99,9 % en peso, aunque sin embargo, dependiendo del principio activo también pueden ser ventajosas unas proporciones mayores o menores.

5

**[0039]** En una realización adicional, la composición farmacéutica se elabora mediante la mezcla de al menos dos premezclas, comprendiendo cada una un principio activo y un excipiente. Esto es de la mayor importancia para llevar a cabo la invención, dado que la preparación de las premezclas garantizará que cada principio activo individual se adhiera a su excipiente específico.

10

**[0040]** Las formulaciones en polvo seco descritas pueden usarse en todos los inhaladores de polvo seco habituales. Son particularmente ventajosas para su uso en inhaladores de polvo seco multidosis que contienen un depósito de polvo.

15 **[0041]**

La forma preferida para un dispositivo de administración es un inhalador de polvo seco (DPI). La medicación en estos inhaladores está en forma de un polvo seco que debe ser inhalado. No hay ningún dispositivo ni gas para impulsar el polvo. Algunos ejemplos disponibles comercialmente se comercializan con los nombres registrados Rotadisk®, Diskhaler®, Diskus® o Turbohaler®.

20 **[0042]**

Una composición farmacéutica según se ha descrito anteriormente en el presente documento puede usarse para el tratamiento del asma y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

**[0043]**

La presente invención se ilustrará ahora mediante las Figuras y los Ejemplos anexos. Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención, pero por supuesto, no deben ser interpretados como limitantes de su ámbito.

25

#### DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

**[0044]**

30

La Fig. 1 muestra los detalles del proceso de mezcla principal según la presente invención.

Las Fig. 2-7 muestran la dosis de partículas finas (FPD) de las formulaciones según la tabla 2.

#### 35 EJEMPLOS

**[0045]** Ejemplo 1:

Tabla 1: ejemplos de formulaciones

40

**[0046]** Se han mezclado formulaciones siguiendo el proceso descrito en la figura 1.

Resultados:

45 **[0047]**

Tabla 1

	Lactosa en la premezcla 1	Lactosa en la premezcla 2	FPF del API 1	FPF del API 2
<b>Formulación 1</b>	Lactosa (D50 = 72 µm)	Lactosa (D50 = 72 µm)	47,7 %	42,7 %
<b>Formulación 2</b>	Lactosa (D50 = 135 µm)	Lactosa (D50 = 72 µm)	26,3 %	36,8 %
<b>Formulación 3</b>	Lactosa (D50 = 135 µm)	Lactosa (D50 = 95 µm)	20,8 %	20,3 %

50 **[0048]**

Haciendo referencia también a la Fig. 1, se muestra el proceso de mezcla de la presente invención para la generación de una formulación para su uso en la terapia del asma.

**[0049]**

La formulación 1 usa los mismos excipientes en ambas premezclas. Las formulaciones 2 y 3 usan

unos excipientes que tienen un valor de d50 que difieren en más de un 10 %. La influencia en la FPF de ambos API usados es notable. Mientras que los valores de la FPF para la formulación 1 son de un 47,7 y de un 42,7 %, respectivamente, disminuyen drásticamente en las formulaciones 2 y 3. Por lo tanto, se reduce la FPF, mejorando así el rendimiento del producto farmacéutico en la elaboración de las formulaciones 2 y 3 en comparación con la formulación 1.

Ejemplo 2: proporción de lactosa en la premezcla

Resultados: véanse las Figuras 2-7

**[0050]**

Tabla 2: se ha modificado la cantidad de lactosa en cada premezcla con objeto de ajustar de forma fina el perfil de rendimiento / resultados de cada formulación, con énfasis en el rendimiento de las primeras dosis.

Dosis	Proporción de lactosa (SaIX/FluP)	SaIX [%]	Lactosa [%]	FluP [%]	Lactosa [%]
<b>110/47,5</b>	4,8	0,92	81,0	1,47	16,8
	2,5	0,92	70,0	1,47	27,6
	1,5	0,92	58,1	1,47	39,5
<b>250/50</b>	4,7	0,97	78,9	3,33	16,8
	2,8	0,97	70,5	3,33	25,2
	1,5	0,97	58,1	3,33	37,6
<b>550/50</b>	4,5	0,97	74,9	7,33	16,8
	1,7	0,97	58,1	7,33	33,6
	1,0	0,97	45,8	7,33	45,9

Conclusión:

**[0051]** Mediante el ajuste de la proporción de lactosa en las premezclas durante el proceso de mezcla, puede ajustarse de forma fina el perfil y los resultados de la FPD. En el ejemplo 2, mediante la reducción de la proporción de lactosa se aumentan las FPD, especialmente al comienzo de la vida del dispositivo, cuando eran mucho menores que durante el resto de la vida del dispositivo. Debido a este ajuste fino, se ha mejorado el rendimiento global de la formulación.

Ejemplo 3: proceso de premezclado

**[0052]**

La Tabla 3 resume los resultados de la FPF de las formulaciones elaboradas con o sin premezcla.

Proceso de mezclado			Mezclador	FPF del API1	FPF del API2
Etapa 1	Etapa 2	Etapa 3			
Premezclado del API 1	Premezclado del API 2	Mezcla de las premezclas	Bajo cizallamiento Bajo cizallamiento Alto cizallamiento	30,5 %	36,7 %
Sin premezcla			Alto cizallamiento	42,7 %	46,4 %
Ambos API premezclados conjuntamente	Lactosa adicional		Alto cizallamiento	44,6 %	49,2 %
Premezcla únicamente del API 1	Adición del API2 y de lactosa		Bajo cizallamiento Alto cizallamiento	47,2	49,0 %

Conclusión:

**[0053]** El premezclado de los API mediante el uso de diferentes condiciones modificó el rendimiento de la formulación. Esto permite entonces aumentar o disminuir el rendimiento cuando fue necesario para el producto. El uso de dos mezcladores diferentes también es un factor determinante.

5



**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento para el establecimiento de las características de la dosis de partículas finas (FPD) de una composición farmacéutica para inhalación, en el que la composición comprende los dos principios activos salmeterol y fluticasona, o sales, solvatos o ésteres de los mismos farmacéuticamente aceptables, y dos excipientes farmacéuticamente aceptables que tienen unos valores de d50 de 125-145  $\mu\text{m}$  y de 50-100  $\mu\text{m}$ , respectivamente, en el que cada uno de los principios activos está adherido independientemente a un excipiente diferente, que comprende las etapas de:
- 5
- 10 a) proporcionar los dos principios activos y los dos excipientes farmacéuticamente aceptables, en el que los valores de d50 de los excipientes individuales son de 125-145  $\mu\text{m}$  y de 50-100  $\mu\text{m}$ ;
- b) formar las premezclas de un principio activo y un excipiente cada una;
- c) mezclar las dos premezclas con objeto de proporcionar la fracción de medicamento; y
- d) introducir la fracción de medicamento en un dispositivo de administración adecuado capaz de administrar dicha
- 15 fracción de medicamento al sistema pulmonar de un paciente,
- caracterizado porque** el establecimiento de la FPD se lleva a cabo mediante el establecimiento de la proporción ponderal de los excipientes usados en las dos premezclas diferentes a un valor específico de 1-5.
2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el excipiente es un portador.
- 20
3. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que el portador es lactosa.

### Proceso de mezcla principal

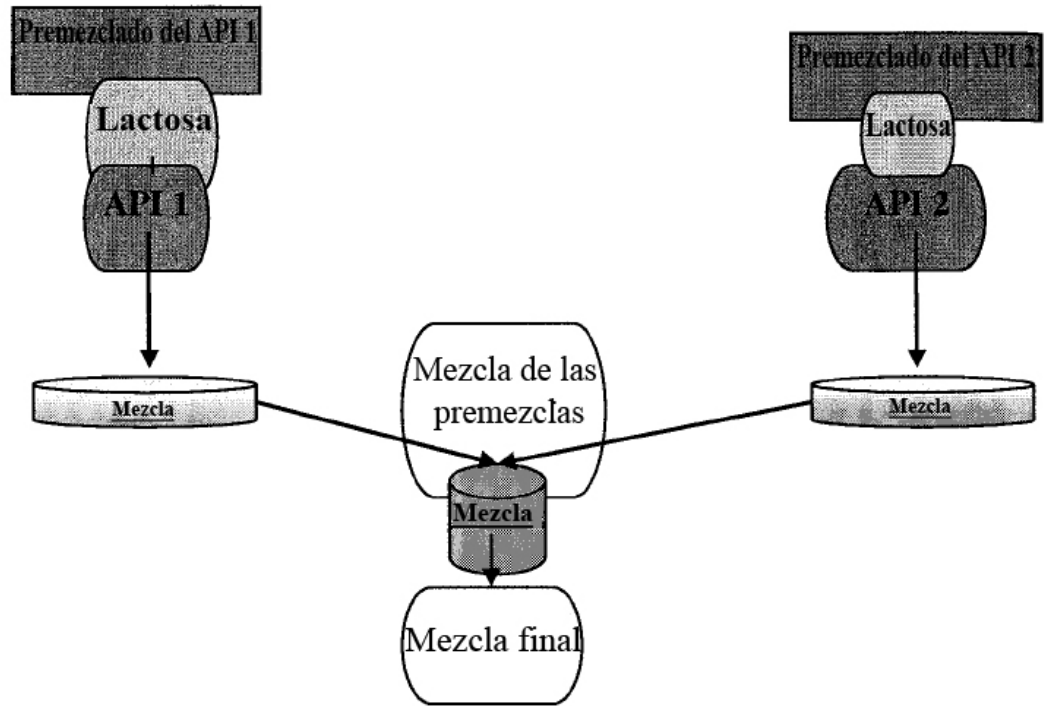


Fig. 1

FPD de xinafoato de salmeterol  
Formulación 110/47,5

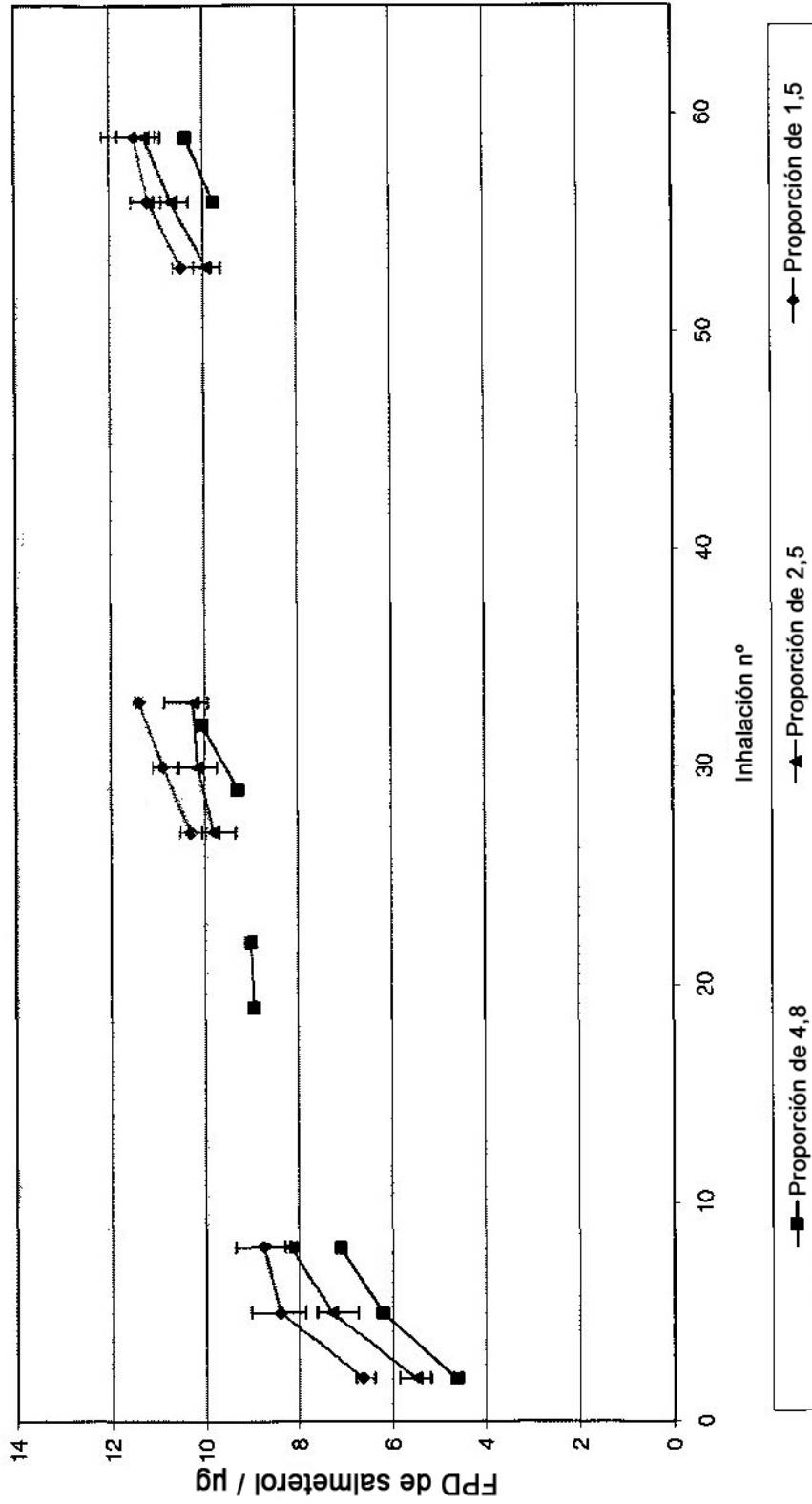


Figura 2: dosis de partículas finas de xinafoato de salmeterol - dosis baja

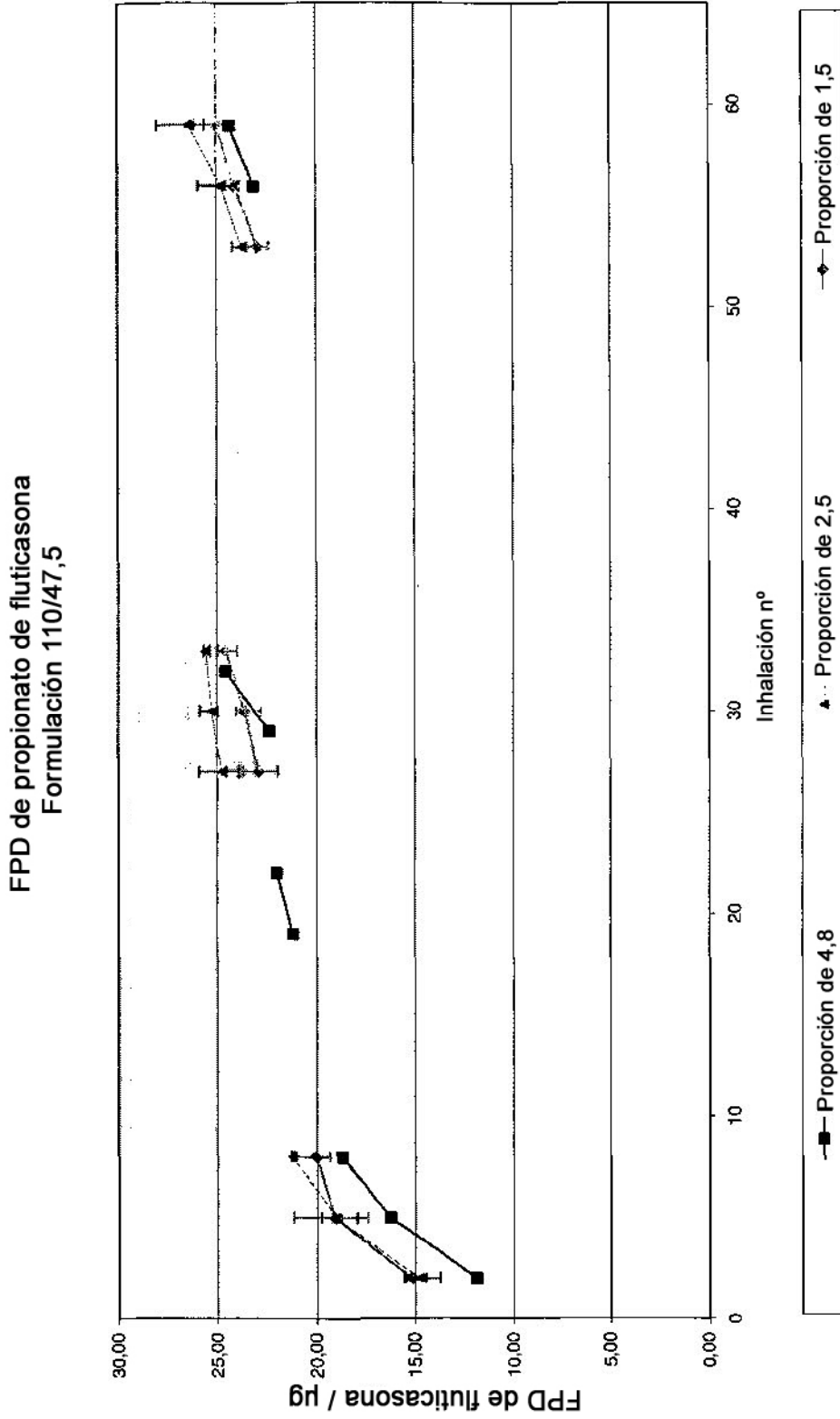


Figura 3: dosis de partículas finas de propionato de fluticasona - dosis baja

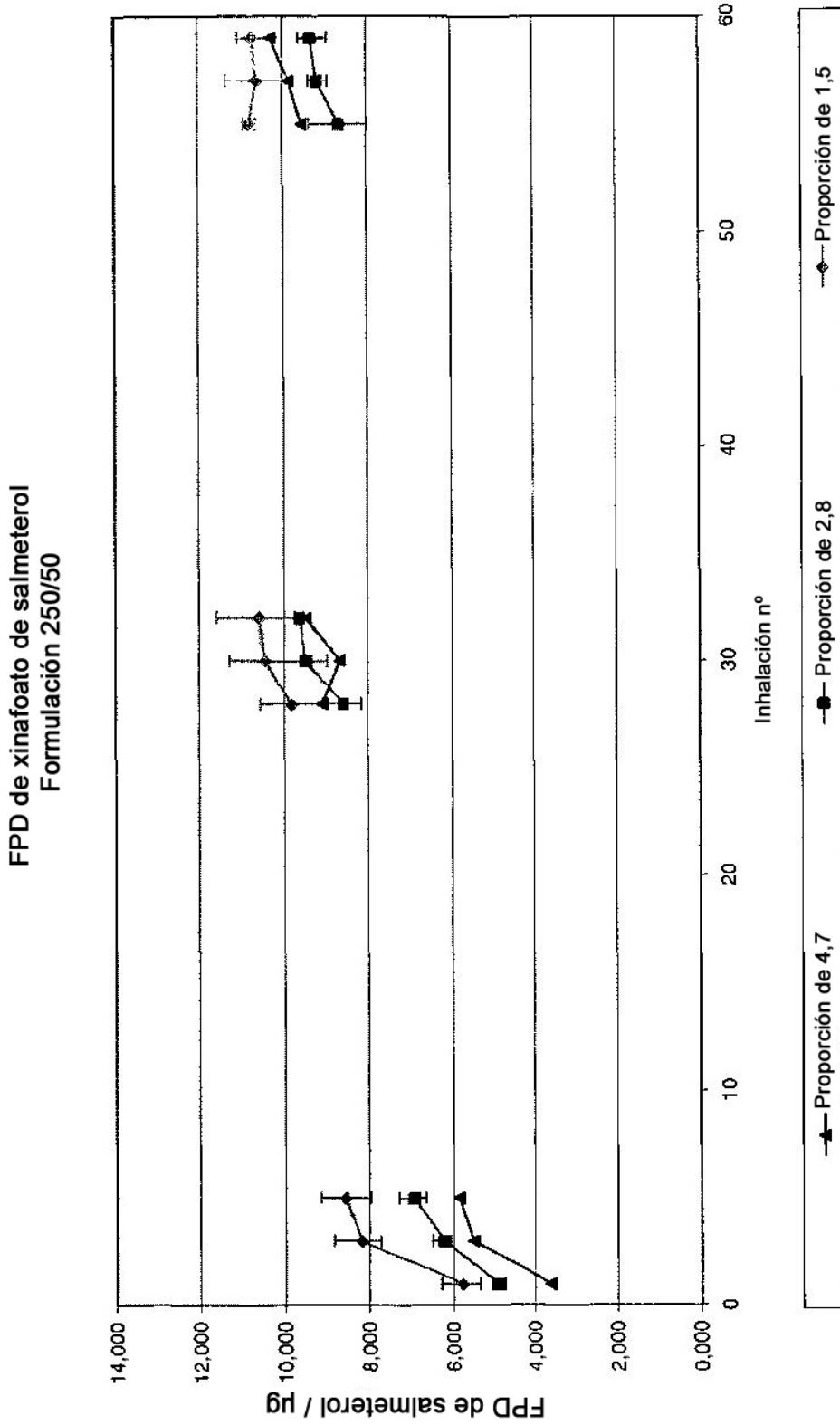


Figura 4: dosis de partículas finas de xinafoato de salmeterol - dosis intermedia

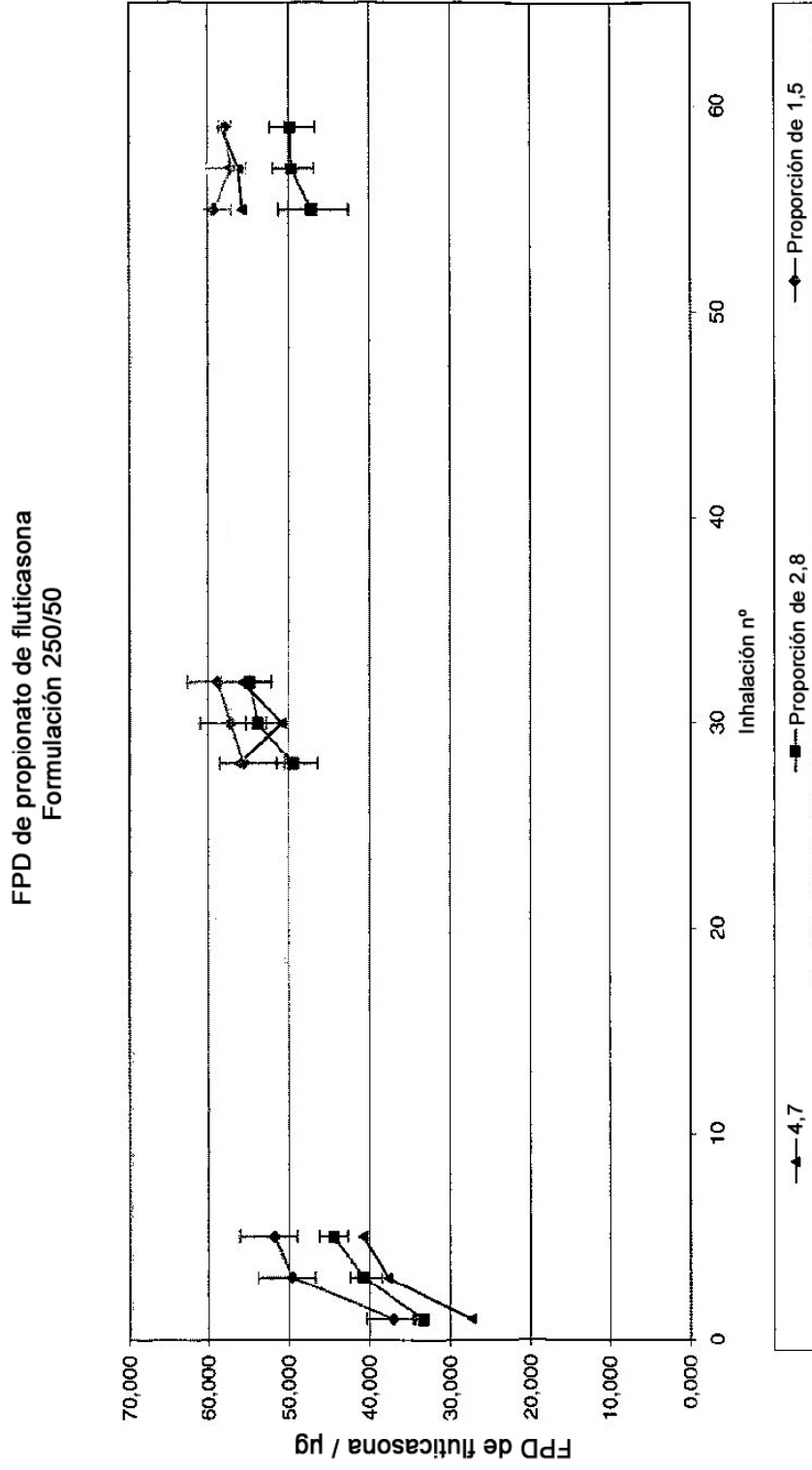


Figura 5: dosis de partículas finas de propionato de fluticasona - dosis intermedia

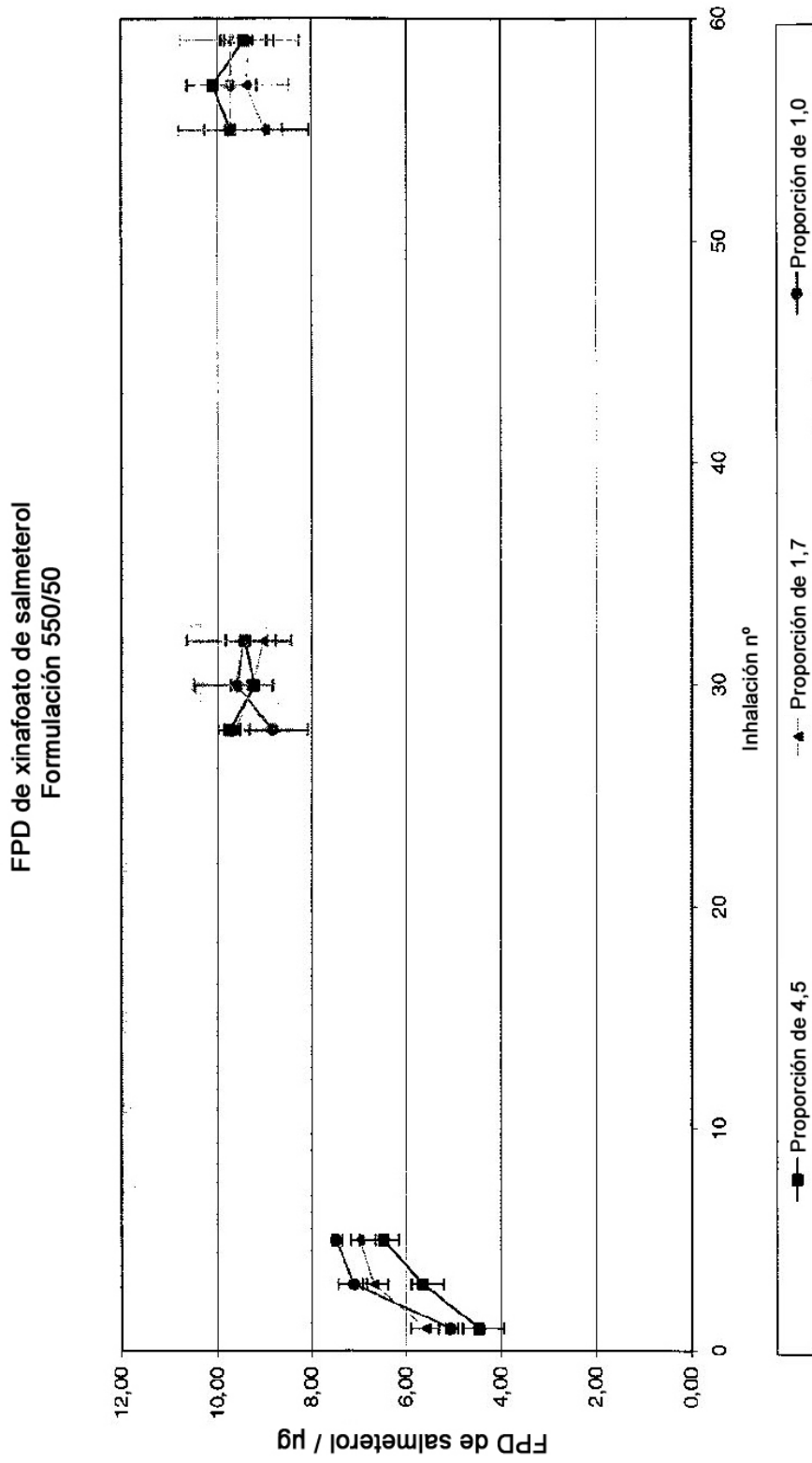


Figura 6: dosis de partículas finas de xinafoato de salmeterol - dosis alta

FPD de propionato de fluticasona  
Formulación 550/50

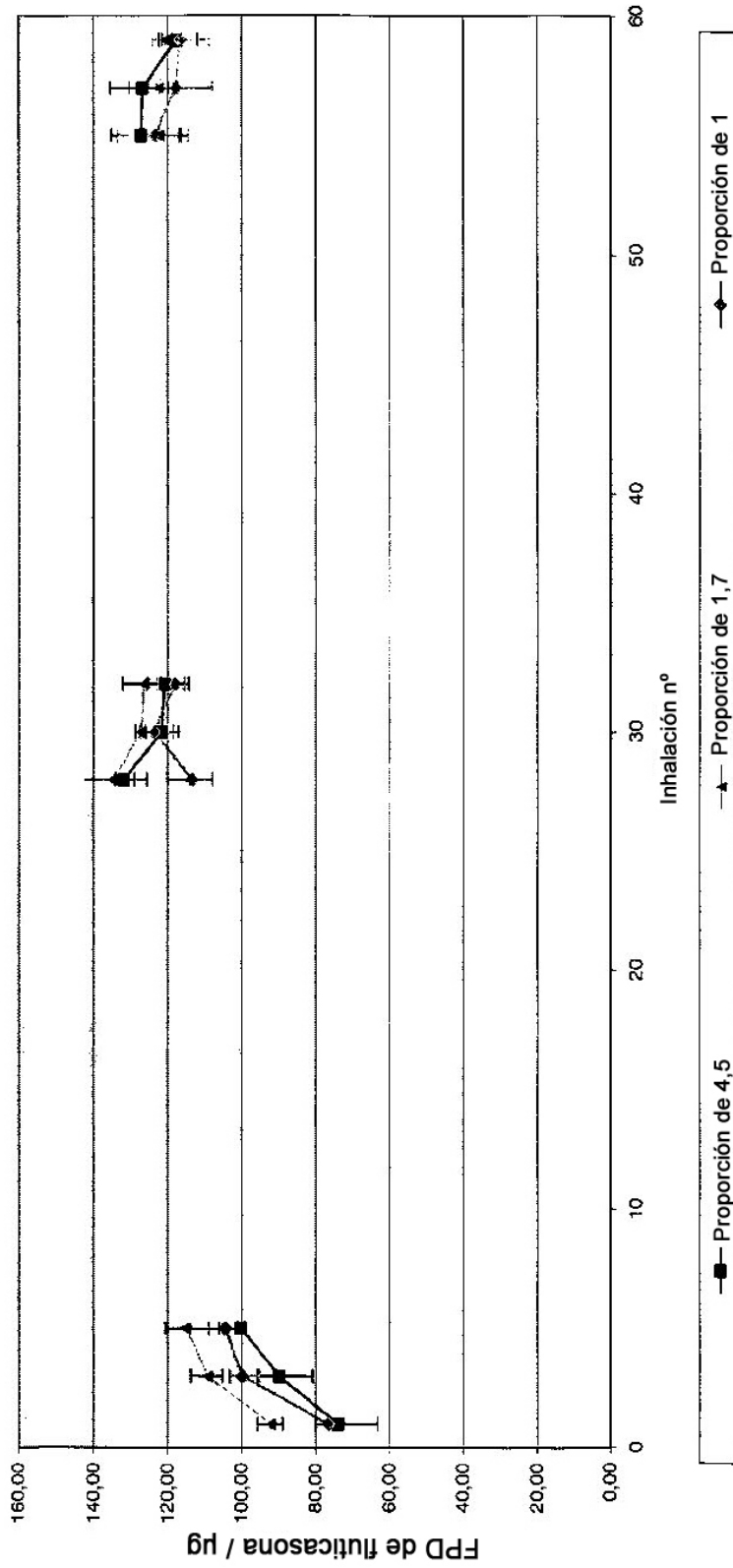


Figura 7: dosis de partículas finas de xinafoato de salmeterol - dosis alta