

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 442**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.11.2004 PCT/IB2004/003804**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2005 WO05046636**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2004 E 04798927 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 1689360**

54 Título: **Formulaciones de polvo seco**

30 Prioridad:

**14.11.2003 GB 0326632**

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

**05.12.2017**

73 Titular/es:

**JAGOTEC AG (100.0%)  
EPTINGERSTRASSE 51  
4132 MUTTENZ, CH**

72 Inventor/es:

**MUELLER-WALZ, RUDI y  
STEINER, ROLAND**

74 Agente/Representante:

**SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 645 442 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Formulaciones de polvo seco

5 La presente invención se refiere a formulaciones de polvo seco para su uso en inhaladores de polvo seco.

Los Inhaladores de Polvo Seco (IPS) representan una alternativa a los inhaladores de dosis medida (MDIs) para la administración de medicamentos al pulmón.

10 Las sustancias activas para su uso en polvos secos para inhalación deben proporcionarse en forma de partículas muy finas con el fin de que puedan penetrar profundamente en el interior del pulmón. De hecho, si se van a administrar sustancias farmacéuticas al pulmón de forma sistemática, la sustancia activa debe ser suficientemente fina para penetrar en los sacos y conductos alveolares, tras lo cual se pueda absorber de la manera más eficiente en sangre.

15 Sin embargo, los particulados finos pueden presentar dificultades de formulación importantes. Por ejemplo, tales particulados poseen propiedades adhesivas y cohesivas fuertes que pueden hacer que las partículas activas se agrupen y puedan implicar propiedades de volumen del polvo deficientes, tal como una escasa fluidez.

20 Las propiedades mecánicas de los polvos secos se pueden mejorar mezclando las partículas finas de la sustancia activa con partículas relativamente más gruesas de un material portador inerte. La mezcla ordenada de la partícula portadora y la partícula activa permite manejar más fácilmente el polvo seco durante la fabricación y durante el llenado del polvo en dispositivos IPS. Además, la sustancia activa se mantiene en un estado relativamente disperso sobre la superficie de las partículas portadoras. Sin embargo, la fuerza adhesiva entre la partícula portadora y activa no debería ser tan grande como para que, tras la activación de IPS, se evite la redispersión eficiente y reproducible de la partícula activa en partículas finas dispersables.

25 Un enfoque común utilizado por los formuladores para conseguir un equilibrio apropiado entre las fuerzas enfrentadas de adhesión y redispersión es tratar el portador con un componente ternario con el fin de cubrir o revestir las partículas portadoras y de esta manera modular la fuerza adhesiva entre las partículas activas y la superficie del portador.

30 Se han sugerido en la técnica numerosos componentes ternarios. Todavía existen sugerencias adicionales en la técnica anterior en cuanto a la cantidad de componente ternario que se debe emplear y la medida en la que el componente ternario debe cubrir o revestir la superficie del portador para lograr una proporción apropiada entre la adhesión y la redispersión de manera que las partículas activas no sean susceptibles de segregarse prematuramente de la superficie del portador (por ejemplo, durante el almacenamiento y el manejo), pero se liberen fácilmente una vez que se inicie la activación en inhaladores de polvo seco pasivo mediante la inspiración de un paciente.

35 El documento US 6.521.260 describe el uso de componentes ternarios en formulaciones de polvo seco que contienen partículas activas y portadoras. Se selecciona la naturaleza y cantidad de componente ternario para alterar las propiedades superficiales del portador con el propósito de promover la liberación de partículas activas tras la activación de un inhalador. Sin embargo, la cantidad de componente ternario no debe ser tan grande como para que las partículas activas y portadoras se segreguen prematuramente durante el almacenamiento.

40 Esta referencia menciona que los materiales de superficie activa se pueden emplear como componentes ternarios. A este respecto se puede usar estearato de magnesio, pero se afirma claramente que no se prefiere. Esta referencia no establece cuánto estearato de magnesio debe ser utilizado para conseguir el propósito de favorecer la liberación de la partícula activa tras la activación. Solamente se dice que el 1,5% en peso de estearato de magnesio es demasiado grande ya que promueve la segregación prematura. El único comentario que se refiere al uso de estearato de magnesio es que es altamente activo en superficie y debe utilizarse solo en "cantidades particularmente pequeñas". En contraste, las fosfatidilcolinas, que son materiales de superficie menos activas que el estearato de magnesio, se pueden usar en cantidades más altas. De forma manifiesta, esta referencia ejemplifica una formulación que emplea lecitina (una mezcla natural de fosfatidilcolinas) en una cantidad de 0,5% en peso.

45 En la medida en que la persona experta estuviera motivada por el uso de estearato de magnesio a pesar de los claros prejuicios sobre su uso, se utilizaría solo en "cantidades particularmente pequeñas" relativa al 0,5% en peso sugerido para lecitina y otros materiales de superficie menos activas.

50 De hecho, en un artículo (J Pharm. Pharmacol. 1982 34: 141 -145) un autor del documento US 6.521.260 enseña que el estearato de magnesio puede afectar a la adhesión de sustancias activas a partículas portadoras y que su uso en cantidades del 0,5% al 4,0% en peso desestabiliza las formulaciones en la medida en que se produce una segregación significativa.

55

El documento US6 528.096 enseña los beneficios de usar estearato de magnesio en polvos secos. Específicamente enseña que se puede usar para alterar las propiedades superficiales de las partículas portadoras y mejorar así las propiedades de las formulaciones de polvo seco. Sin embargo, se informa a la persona experta que debe utilizarse en cantidades inferiores al 0,5% en peso y no se logra una mejora significativa en la fracción de partículas finas de una dosis suministrada con concentraciones superiores al 0,25% en peso. Adicionalmente, esta referencia informa de una "relación ventajosa" entre el grado de revestimiento de la superficie del portador mediante estearato de magnesio y la fracción respirable de una dosis suministrada. Es crítico para el trabajo de la presente invención la necesidad de asegurar un revestimiento continuo de estearato de magnesio superior al 10% de la superficie de las partículas portadoras. El revestimiento requerido se puede conseguir mediante la mezcla convencional de portador y estearato de magnesio o, alternativamente, se pueden emplear técnicas de mezcla de alto cizallamiento. La mezcla de alto cizallamiento puede lograr el revestimiento requerido en aproximadamente 0,5 horas; sin embargo, se enseña claramente a la persona experta que si se va a emplear un mezclado convencional, el tiempo de mezclado debe ser superior a 2 horas.

En *The Journal of Aerosol Medicine* Vol. 11, n.º 3, 1998 a 143 - 152, un inventor del documento US 6.528.096 enseña que el tratamiento previo de las partículas de lactosa con un 0,25% de estearato de magnesio mejora significativamente la disgregación del dipropionato de beclometasona sin causar segregación durante el llenado, transporte o uso.

A partir de la técnica anterior, se evidencia que cualesquiera propiedades beneficiosas que se derivan del uso de estearato de magnesio se basan en su capacidad aparente para alterar las propiedades superficiales de las partículas portadoras. A este respecto, se enseña a la persona experta que, a fin de influir ventajosamente en la fracción de partículas finas de una dosis suministrada tan alta, se debe obtener un revestimiento de superficie con tan poco estearato de magnesio como sea posible.

Se enseñan ciertas técnicas de mezcla para conseguir este resultado que implican tanto una mezcla de alta energía como una mezcla de baja energía de larga duración. Otras sugerencias implican la combinación de una mezcla de baja energía con etapas de tratamiento del portador que implican una molienda o mezcla de alta energía.

El problema de las sugerencias realizadas en la técnica anterior es que no se da consideración a la naturaleza de la sustancia activa empleada y las limitaciones que las propiedades físicas y químicas pueden imponer sobre las cantidades de estearato de magnesio que se pueden usar en la práctica. Por ejemplo, se sabe que los polvos secos son sensibles a la humedad atmosférica y, por este motivo, son difíciles de usar en dispositivos inhaladores de polvo seco de dosis múltiples. También se sabe que muchas sustancias activas pueden ser higroscópicas y pueden exacerbar la sensibilidad a la humedad de polvos secos. En la medida de lo posible, los polvos secos para inhalación deben mantenerse alejados de condiciones húmedas. La sensibilidad a la humedad se manifiesta con frecuencia en una reducción drástica de la proporción inhalable de una dosis emitida (la denominada "fracción de partículas finas"), que se puede determinar de acuerdo con las mediciones *in vitro* que se indican a continuación. La humedad también puede influir negativamente en la precisión y la reproducibilidad del peso del disparo y en la uniformidad del contenido de la dosis emitida.

El documento WO 00/28979 describe el uso de estearato de magnesio para mejorar la resistencia a la humedad de los polvos secos.

No solo la naturaleza higroscópica de ciertas sustancias activas puede tener un efecto desestabilizante sobre los polvos secos. La cantidad de sustancia activa que necesita ser suministrada en una sola inhalación por un dispositivo IPS viene determinada por la afección que se pretende tratar y, en ciertas situaciones, la carga del fármaco puede ser muy elevada. Esto también puede afectar de manera adversa a las propiedades mecánicas de los polvos secos, por ejemplo la fluidez, ausencia del uso de suficiente estearato de magnesio, por ejemplo, para fines lubricantes.

Por consiguiente, mientras que la técnica anterior enseña al experto en la técnica que solamente pequeñas cantidades, es decir, menos del 0,5% de estearato de magnesio, se pueden tolerar en formulaciones de polvo seco, generalmente, es una cantidad inaceptablemente baja teniendo en cuenta las demandas impuestas por la cantidad y propiedades de la sustancia activa empleada.

Se ha encontrado sorprendentemente que el efecto de la cobertura superficial del estearato de magnesio sobre el rendimiento de los polvos secos parece ser menor en comparación con la protección contra la humedad y con las propiedades lubricantes de esta sustancia en términos de la uniformidad de la dosis suministrada y de la fracción de partículas finas de la dosis suministrada. Por consiguiente, se garantiza por un lado que durante la preparación de un polvo seco para inhalación, la cobertura superficial de las partículas portadoras mediante estearato de magnesio se mantiene baja y, por otro, se pueden emplear cantidades relativamente elevadas de estearato de magnesio y obtener, sin embargo, una alta fracción de partículas finas reproducible, incluso después de periodos prolongados de almacenamiento y durante la vida de un dispositivo.

De acuerdo con ello, un primer aspecto la invención proporciona un polvo seco para inhalación que comprende partículas activas y partículas portadoras para el soporte de partículas activas, conteniendo la formulación además estearato de magnesio en una cantidad de al menos el 0,5% en peso de la formulación y en el que las partículas de estearato de magnesio están dispuestas sobre la superficie de las partículas portadoras de manera que la cobertura superficial de las partículas portadoras es inferior al 5%. De acuerdo con la invención, la cobertura superficial de las partículas portadoras se determina utilizando SEM-EDX.

La cantidad de estearato de magnesio empleado debe ser de al menos el 0,5% en peso. El límite superior depende de la aceptabilidad toxicológica de grandes cantidades de estearato de magnesio suministrado a los pulmones. Se prefiere un nivel de hasta el 2,0%. Dentro de estos límites, la cantidad de estearato de magnesio empleado dependerá de la naturaleza de la sustancia activa y la cantidad que se va a emplear. La persona experta tendrá en cuenta las propiedades físicas y químicas de la sustancia activa y será capaz de seleccionar una cantidad apropiada sin carga indebida o sin tener que recurrir a la actividad de la invención.

En una realización particular, el estearato de magnesio puede emplearse en una cantidad del 0,5 al 2,0% en peso, más particularmente del 0,5 al 1,5% en peso, todavía más particularmente del 0,5 al 1,0% en peso, incluso más particularmente del 0,6 al 1,0% en peso.

El grado en el que el estearato de magnesio cubre la superficie de las partículas portadoras se puede determinar a partir de imágenes de microscopía electrónica de barrido (SEM). La microscopía electrónica de barrido es una de las técnicas analíticas más versátiles y es bien conocida en la técnica. En comparación con los microscopios ópticos convencionales, un microscopio electrónico ofrece ventajas que incluyen un elevado aumento, gran profundidad de foco, gran resolución y facilidad de preparación y observación de la muestra. Los electrones generados a partir de una pistola de electrones se introducen en una superficie de una muestra y generan muchos electrones secundarios de baja energía. La intensidad de estos electrones secundarios se rige por la topografía superficial de la muestra. Por lo tanto, una imagen de la superficie se interpreta midiendo la intensidad de electrones secundarios como una función de la posición del haz de barrido de electrones primarios.

Dichos microscopios pueden estar equipados con un Analizador EDX (un analizador de rayos X por energía dispersiva), que puede producir una imagen selectiva para ciertos tipos de átomos, por ejemplo, átomos de magnesio. De esta manera es posible obtener un conjunto de datos precisos sobre la distribución de estearato de magnesio sobre la superficie de las partículas portadoras.

El análisis de imágenes de electrones retrodispersados (BSE) y el análisis de rayos X por energía dispersiva (EDX) se usan para el análisis químico. La intensidad de los electrones retrodispersados generados por bombardeo de electrones puede correlacionarse con el número atómico de un elemento dentro de un volumen de muestreo. Por lo tanto, se puede revelar la información elemental cualitativa. Los rayos X característicos emitidos a partir de una muestra sirven como huellas digitales y proporcionan información elemental de las muestras, como un análisis semicuantitativo, perfilado de línea y distribución espacial de elementos. El SEM con análisis de rayos X es un método de análisis superficial eficiente, económico y no destructivo.

Para realizar mediciones de BSE y EDX, las partículas de polvo seco se dispersan generalmente en un medio como una cinta de carbono y seguidamente se sombrea la cinta con oro o platino antes de su análisis. El análisis se realiza posteriormente sobre una muestra representativa de partículas del polvo.

El BSE proporciona información sobre el contraste atómico dentro de una muestra. En las imágenes de BSE, los elementos de número atómico alto aparecen como puntos brillantes mientras que los elementos de número atómico bajo son oscuros. Este contraste proporciona información adicional en cuanto a la posición de elementos diferentes en la muestra y, por tanto, muestra la naturaleza y el grado de cobertura del estearato de magnesio.

El EDX proporciona un mapeo de rayos X para los elementos elegidos. De esta forma, se puede ver dónde se concentran los átomos de magnesio (y por tanto el estearato de magnesio) en el material de muestra.

De esta manera se puede mostrar la formación de agregados de estearato de magnesio sobre la superficie de las partículas portadoras. Estos agregados no se pueden considerar que formen un "revestimiento" de superficie, en el sentido convencional del término. De manera similar, queda de manifiesto que los agregados cubren menos del 5% de la superficie, incluso con cargas relativamente altas de estearato de magnesio, por ejemplo, del 2% en peso. Más particularmente, la cobertura es inferior al 2%, por ejemplo del 0,5 al 2%.

A diferencia de las enseñanzas del documento US 6.528.096, que divulga que es ventajoso obtener la mayor cobertura superficial posible (y, en cualquier caso, superior al 10%) para conseguir una fracción respirable mejor, se ha encontrado que se requiere una baja cobertura, inferior al 5%. De hecho, mediante el uso de condiciones de mezcla particulares, es posible conseguir una cobertura muy baja a pesar de que se emplean altas cantidades de estearato de magnesio, es decir, al menos del 0,5%.

Las formulaciones de la presente invención se preparan de manera que se asegure la cobertura de estearato de magnesio más baja posible sobre las partículas portadoras.

5 De acuerdo con ello, la invención proporciona en otro de sus aspectos, un método para producir formulaciones de polvo seco que comprende la etapa de mezcla del material portador con estearato de magnesio en un mezclador de polvo seco. Dichos mezcladores de polvo incluyen mezcladores de difusión y mezcladores de tambor.

10 Se ha encontrado que se puede mejorar la fracción de partículas finas de una dosis suministrada de un polvo seco, si el método de formación del polvo es relativamente bajo y de corta duración. Preferiblemente, la operación de mezcla se lleva a cabo por mezcla de difusión que es una operación por la que las diferentes partículas se reorientan entre sí cuando se colocan en movimiento aleatorio y la fricción entre partículas se reduce como resultado de la expansión del lecho. La expansión del lecho se consigue utilizando un recipiente giratorio. Los mezcladores de difusión y mezcladores de polvo adecuados se distinguen principalmente por sus formas geométricas y posición del eje de rotación. Los mezcladores de difusión adecuados se pueden seleccionar del grupo que consiste en  
15 mezcladores en V, mezcladores de doble cono, mezcladores de cono inclinado, mezcladores de cubo, mezcladores de tolva, mezcladores de tambor horizontal o vertical, mezcladores continuos estáticos y mezcladores continuos dinámicos.

20 Los mezcladores de difusión adecuados para el uso en la presente invención funcionan preferentemente bajo un consumo de energía bajo, de 0,1-1 kW por 100 litros. El periodo de mezcla no debe ser superior a una hora y preferiblemente debe ser inferior a 30 minutos, más particularmente inferior a 20 minutos, por ejemplo, aproximadamente, de 15 a 20 minutos.

25 El solicitante ha encontrado que la mezcla de baja energía para el tiempo más corto posible tiene la función primaria de asegurar una baja cobertura superficial a pesar de las cantidades relativamente altas de estearato de magnesio que se emplean. Además, la mezcla de baja energía, de corta duración, reduce la cantidad de energía suministrada al polvo y, por lo tanto, reduce la posibilidad de desmezclado del polvo.

30 Como es bien sabido por el experto en la técnica, los mezcladores de polvo son distintos del mezclador de alto cizallamiento, como mezcladores de convección que funcionan sobre el principio de reorientar las partículas como resultado de un movimiento mecánico (por ejemplo, mezcla con paletas o palas), o mezcla neumática, de manera que las partículas se reorientan como un resultado de la expansión de un lecho de polvo por gas.

35 Los mezcladores de alto cizallamiento generalmente funcionan con un consumo de energía de una magnitud superior a la de los mezcladores de polvo (es decir, 10 - 100 kW/100 litros), y de esta forma ejercen una fuerza de cizallamiento mucho mayor, de este modo, introduciendo en los polvos una cantidad de energía mucho más elevada que puede tener el efecto de aglomerar las partículas de sustancia activa.

40 La etapa de mezcla descrita anteriormente se realiza preferentemente como una de una serie de etapas de mezcla descritas a continuación.

45 En una primera etapa, el portador y el estearato de magnesio se mezclan en un mezclador de polvo durante un periodo no superior a una hora y preferiblemente inferior a 30 minutos, más particularmente inferior a 20 minutos, por ejemplo, aproximadamente, de 15 a 20 minutos.

En una segunda etapa, la mezcla de la primera etapa se mezcla en un mezclador de polvo con la sustancia activa durante un periodo no superior a una hora y preferiblemente inferior a 30 minutos, más particularmente inferior a 20 minutos, por ejemplo, aproximadamente, de 15 a 20 minutos.

50 Si la cantidad de sustancia activa utilizada en la mezcla es baja, por ejemplo, aproximadamente inferior al 30% en peso de la composición, más particularmente del 0,01 al 10% en peso de la composición, es preferible que, después de la primera etapa, se mezcle una pequeña porción de la mezcla, por ejemplo, aproximadamente el 10% de la mezcla, con la sustancia activa en la segunda etapa para formar una mezcla en polvo relativamente concentrada con respecto a la sustancia activa. De este modo se garantiza una mezcla adecuada de la sustancia activa con el  
55 material portador.

60 Posteriormente, se emplea una tercera etapa de mezcla para mezclar el material restante de la etapa 1 con la mezcla concentrada de la etapa 2 en un mezclador de polvo durante un periodo no superior a una hora y preferiblemente inferior a 30 minutos, más particularmente inferior a 20 minutos, por ejemplo, aproximadamente, de 15 a 20 minutos.

65 Es preferible que no se lleve a cabo ninguna otra etapa de mezcla. Además, no deben realizarse etapas de mezcla o molienda de alto cizallamiento respecto de ninguno de los ingredientes en polvo en caso de que se vayan a observar la existencia de mejoras en la fracción de partículas finas. Sin embargo, para garantizar el tamaño adecuado de las partículas de los ingredientes en polvo preparar los ingredientes, es habitual preparar los ingredientes mediante tamizado a través de tamices de tamaño apropiado, por ejemplo, de 25 a 500 micrómetros (de 500 a 30 de malla

según la BS 410), más particularmente de 63 a 250 micrómetros (de 240 a 60 de malla según la BS 410).

La rotación del mezclador se puede realizar adecuadamente a una velocidad que oscile entre 20 rpm y 120 rpm, preferiblemente de 50 rpm a 100 rpm.

5 Cuando la concentración del ingrediente activo en la formulación final es baja, por ejemplo, inferior al 5% p/p, puede ser conveniente preparar la formulación mezclando la sustancia activa con una cantidad de estearato de magnesio que oscile entre el 10% y el 50% de la cantidad final, convenientemente de desde el 15% y el 45%, preferiblemente de desde el 20% y el 40%, después de lo cual se añade el resto de estearato de magnesio.

10 La sustancia activa puede ser prácticamente cualquier compuesto farmacéuticamente activo que se pueda administrar mediante inhalación en polvos secos.

15 Las sustancias activas pueden seleccionarse de betamiméticos, tales como levalbuterol, terbutalina, reproterol, salbutamol, salmeterol, formoterol, fenoterol, clenbuterol, bambuterol, tulobuterol, broxaterol, epinefrina, isoprenalina o hexoprenalina; un anticolinérgico, como tiotropio, ipratropio, oxitropio o glicopirronio; un corticosteroide, como butixocort, rofleponida, budesonida, ciclosenida, mometasona, fluticasona, beclometasona, loteprednol o triamcinolona; un antagonista de leucotrieno, como andolast, iralukast, pranlukast, imitrodast, seratrodist, zileuton, zafirlukast o montelukast; un inhibidor de fosfodiesterasa, como filaminast o piclamilast; un inhibidor del PAF, como apafant, foropafant o israpafant; un abridor del canal de potasio, como amilorida o furosemida; un analgésico, como morfina, fentanilo, pentazocina, buprenorfina, petidina, tilidina, metadona o heroína; un agente de potencia, como sildenafil, alprostadil o fentolamina; o un derivado o sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos o clases de compuestos anteriores. En la medida en que cualquiera de estos compuestos posea centros quirales, los compuestos se pueden utilizar en su forma ópticamente pura, o pueden presentarse como mezclas diastereoméricas o mezclas racémicas.

20 Los polvos secos de la presente invención también pueden emplear proteínas, péptidos, oligopéptidos, polipéptidos, ácidos nucleicos, poliaminoácidos, polinucleótidos, oligonucleótidos y polisacáridos de alto peso molecular.

30 Los ejemplos de macromoléculas que encuentran uso en la presente invención son:

35 Albúminas (preferiblemente insulina de suero humano; albúmina); BSA; IgG; IgM; insulina; GCSF; GMCSF; LHRH; VEGF; hGH; lisozima; alfa-lactoglobulina; factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF); asparaginasa; tPA; uroquinasa-VEGF; quimiotripsina; tripsina; estreptoquinasa; interferón; anhidrasa carbónica; ovoalbúmina; glucagón; ACTH; oxitocina; fosforilasa b; fosfatasa alcalina-secretina; vasopresina; levotiroxina; fatasa; beta-galactosidasa; hormona paratiroidea; calcitonina; fibrinógeno; poliaminoácidos (por ejemplo DNasa; polilisina, poliarginina); inhibidores de angiogénesis o pro-inmunoglobulinas (por ejemplo, anticuerpos); promotores; somatostatina y análogos; caseína; colágeno; gelatina; proteína de soja; y citocinas (por ejemplo, interferón, interleucina); inmunoglobulinas;

40 Proteínas fisiológicamente activas tales como hormonas peptídicas, citocinas, factores de crecimiento, factores que actúan sobre el sistema cardiovascular, factores que actúan sobre el sistema nervioso central y periférico, factores que actúan sobre electrolitos humorales y sustancias hemales, factores que actúan sobre el hueso y el esqueleto, factores que actúan sobre el sistema gastrointestinal, factores que actúan sobre el sistema inmune

45 factores que actúan sobre el sistema respiratorio, factores que actúan sobre los órganos genitales y enzimas;

50 Hormonas y moduladores de hormonas que incluyen insulina, proinsulina, C-péptido de insulina, una mezcla de insulina y C-péptido de insulina, cocristales de insulina híbridos (Nature Biotechnology, 20, 800 -804, 2002), hormona de crecimiento, hormona paratiroidea, hormona liberadora de la hormona luteinizante (LH-RH ), hormona adrenocorticotrópica (ACTH), amilina, oxitocina, hormona luteinizante, (D-trip6)-LHRH, acetato de nafarelina, acetato de leuprolida, hormona estimulante del folículo, glucagón, prostaglandinas, estradiolos, testosterona y otros factores que actúan sobre los órganos genitales y sus derivados, análogos y congéneres. Como análogos de la LH-RH, se pueden mencionar dichas sustancias conocidas como las descritas en las patentes de los Estados Unidos n ° 4.008.209 4.086.219, 4.124.577, 4.317.815 y 5.10.904;

55 Factores hematopoyéticos o trombopoyéticos incluyen, entre otros, eritropoyetina, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante del fago de granulocito-macro (GM-CSF) y factor estimulante de colonias de macro-fagos (M-CSF), preparación del factor de proliferación de leucocitos (leucoprol, leche morinaga), trombopoyetina, factor de estimulación de proliferación de plaquetas, factor de proliferación de megacariocitos (estimulación) y factor VIII;

60 Factores terapéuticos que actúan sobre el hueso y el esqueleto y los agentes para tratar la osteoporosis, incluido el péptido GLa óseo, hormona paratiroidea y sus fragmentos activos (osteostatina, Endocrinology 129, 324, 1991), formación de hueso relacionada con la histona H4 y péptido de proliferación (OGP The EMBO Journal 11, 1867, 1992) y sus muteínas, derivados y análogos de las mismas;

Enzimas y cofactores de enzimas que incluyen pancreasa, L-asparaginasa, hialuronidasa, quimotripsina, tripsina, tPA, estreptoquinasa, uroquinasa pancreatina, colagenasa, tripsinógeno, quimtripsinógeno, plasminógeno, estreptoquinasa, adenil ciclasa, y superóxido dismutasa (SOD);

5 Vacunas incluyen Hepatitis B, MMR (sarampión, paperas y rubéola), y vacunas de polio;

Factores de crecimiento incluyen factores de crecimiento nervioso (NGF, NGF-2/NT-3 ), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento de fibroblasto (FGF), factor de crecimiento similar a insulina (IGF), factor de crecimiento transformante (TGF), factor de crecimiento celular derivado de plaquetas (PDGF), y factor de crecimiento de hepatocitos (HGF);

Factores que actúan sobre el sistema cardiovascular incluyen factores que controlan la presión sanguínea, arteriosclerosis, etc., tales como endotelinas, inhibidores de endotelina antagonistas de endotelina descritos en EP 436189, 457195,96452 y 528312 JP [acceso público] N-H -3 -94692/1991 y 130299/1991 inhibidores de la enzima que producen endotelina, vasopresina, renina, angiotensina I, angiotensina II, angiotensina III inhibidor de angiotensina I, antagonista del receptor de angiotensina II, péptido neururético auricular (ANP), y péptido antiartrítico;

Factores que actúan sobre los sistemas nerviosos central y periférico incluyen péptidos opioides (por ejemplo, encefalinas, endorinas), factor neurotrópico (NTF ), péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP), hormona liberadora de la hormona tiroides (TRH), sales y derivados de TRH 45 [ JP [acceso público] nº 50 - 121273/1975 (Patente de los Estados Unidos nº 3.959.247 ) ], JP [acceso público] No 52 -116465/1977 (Patente de los Estados Unidos nº 4.100.152)], y neurotensina;

25 Factores que actúan sobre el sistema gastrointestinal que incluyen secretina y gastrina;

Factores que actúan sobre electrolitos humorales y sustancias hemales, incluyendo factores que controlan la hemaglutinación, el nivel de colesterol plasmático o las concentraciones de iones metálicos tal como calcitonina, apoproteína E e hirudina. La laminina y la molécula 1 de adhesión intercelular (ICAM-1) representan factores de adhesión celular ejemplares;

Factores que actúan sobre el riñón y el tracto urinario incluyen sustancias que regulan la función del riñón tal como péptido natriurético derivado de cerebro (BNP), y urotensina;

35 Factores que actúan sobre los órganos de detección incluyen factores que controlan la sensibilidad de los diversos órganos, tales como la sustancia P;

Agentes quimioterapéuticos, tales como paclitaxel, mito-micina C, BCNU y doxorubicina;

40 Factores que actúan sobre el sistema inmune que incluyen factores que controlan la inflamación y neoplasmas malignos y factores que atacan microorganismos infecciosos tales como péptidos quimiotácticos y bradiquininas; y

45 Péptidos o proteínas sintetizados que se producen naturalmente, sintetizados químicamente o recombinantes que pueden actuar como antígenos, tales como polen de cedro y polen de maleza y estos materiales solos o junto con ellos acoplados a haptenos, o junto con un adyuvante.

La presente invención es particularmente útil en la formulación de sustancias activas sensibles a la humedad, como cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente que están presentes en forma de sal, tal como un cloruro bromuro, yoduro, nitrato, dióxido de carbono, sulfato, metilsulfato, fosfato acetato, benzoato, bencenosulfonato, fumarato, malonato, tartrato, succinato, citrato, lactato, gluconato, glutamato, edentado mesilato, pamoato, pantotenato o hidroxinaftoato; o una forma de éster, como acetato, propionato, fosfato, succinato o etabonato.

Las formulaciones que contienen un beta-mimético, un anticolinérgico o un corticosteroide individual o en cualquier combinación de los mismos constituyen realizaciones particulares de la presente invención. Estos activos pueden estar presentes en forma de sal o éster, como un beta-mimético en forma de sal, por ejemplo, sulfato de levalbuterol fumarato de formoterol, tartrato de formoterol, sulfato de salbutamol o oxinafoato de salmeterol (sal de 1-hidroxí-2-naftoato de sal); una forma de sal anticolinérgica, tal como bromuro de oxinipio, bromuro de glicopirronio, bromuro de ipratropio o bromuro de tiotropio; o un corticosteroide en forma de un éster, como dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, acetilcolina 16,21-diacetato, triamcinolona acetónido 21-acetato, triamcinolona acetónido 21-fosfato disódico, triamcinolona acetónido 21-hemisuccinato, furoato de mometasona, o etabonato de loteprednol.

Para que la sustancia activa sea inhalable, es decir, que puede pasar al pulmón profundo tal como los bronquiolos terminales y respiratorios y los conductos y sacos alveolares, se debe presentar en forma particulada con un diámetro medio de partícula aproximado (medido como el diámetro aerodinámico medio de masa) de al menos 10 micras, por ejemplo de 1 a 10 micras, y preferiblemente de 1 a 6 micras. Dichas partículas microfinas se pueden

obtener de una manera conocida *per se*, por ejemplo mediante micronización, precipitación controlada a partir de disolventes seleccionados o mediante secado por pulverización.

5 La cantidad de sustancia activa empleada puede variar dentro de amplios límites dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, el tipo y gravedad de la afección a tratar y a la condición del paciente en necesidad de tratamiento.

10 Para las sustancias activas empleadas para tratar condiciones locales del pulmón, tales como todos los tipos de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se pueden emplear dosis relativamente bajas de sustancia activa, por ejemplo de aproximadamente de 5 a 5000 microgramos, más particularmente de 5 a 500 microgramos.

15 Para sustancias activas destinadas a ser suministradas sistémicamente a través del pulmón, serán necesarias mayores dosis a los efectos de considerar los problemas relacionados con la absorción a través del pulmón y en el plasma sanguíneo. Normalmente, se pueden emplear sustancias activas a niveles aproximadamente de 20 microgramos a 50 miligramos, más particularmente de 50 microgramos a 20 miligramos.

20 Expresada como una concentración basada en el peso total de la formulación, la sustancia activa puede estar presente en cantidades del 0,01 al 30% en peso, más particularmente del 0,1 al 10% en peso, más particularmente del 0,1 al 5% en peso. Por lo tanto, no es sorprendente que para conseguir una precisión de dosificación, se debe diluir la sustancia activa con material portador. En una formulación típica, el material portador puede estar presente en cantidades de hasta el 99% en peso o más, particularmente del 50 al 99% en peso, dependiendo de la dilución particular deseada y de la cantidad de estearato de magnesio empleado en la formulación. La dilución se elige de manera que un peso de inyección aceptable suministrado a partir de un inhalador contiene exactamente la dosis deseada de sustancia activa. A este respecto, la dosis exacta se puede suministrar en un solo disparo o en múltiples disparos. La dilución también se utiliza para afectar las mezclas de polvos que tienen buenas propiedades macroscópicas tales como fluidez, y para equilibrar las fuerzas adhesivas o cohesivas de la sustancia activa microfina garantizando una buena homogeneidad de la formulación.

25 El material portador puede ser cualquier material portador que habitualmente encuentre uso en formulaciones de polvo seco. Como ejemplos de los mismos se pueden mencionar mono o disacáridos, tales como glucosa, monohidrato de glucosa, lactosa, monohidrato de lactosa, sacarosa o trehalosa; alcoholes de azúcar tales como manitol o xilitol; poli(ácido láctico) o cicoldextrina; o mezclas de los mismos. Preferiblemente, se emplea monohidrato de lactosa.

30 De acuerdo con la presente invención, también pueden formularse ácidos nucleicos, incluyendo polinucleótidos de doble cadena o monocatenarios, secuencias oligonucleotídicas o secuencias cortas de ácidos nucleicos. El término ácido nucleico incluye tanto el ARN (por ejemplo, ARNip ARNm, ribozimas, aptámeros) como el ADN (por ejemplo, ADNco ADN genómico). El ácido nucleico puede estar presente en forma de un vector (por ejemplo, un plásmido u otro constructo) con secuencias adecuadas para dirigir o controlar la expresión (es decir, una secuencia promotora).

35 Los materiales portadores deben presentarse en forma de una partícula suficientemente grande de manera que puedan manipularse fácilmente durante las operaciones de fabricación y llenado. También deben ser lo suficientemente grandes para que el pulmón profundo no pueda inhalarlas. Normalmente, un material portador tendrá un diámetro medio de partícula aproximado (medido como el diámetro aerodinámico medio de masa) de 10 a 500 micrómetros, y preferentemente de 50 a 300 micrómetros. Las formulaciones de polvo seco de la presente invención son adecuadas para su uso en inhaladores de polvos secos de dosis múltiples. En particular, las formulaciones son adecuadas para su uso en dichos inhaladores que comprenden un depósito a partir del que se pueden extraer a demanda las dosis terapéuticas individuales mediante el accionamiento del dispositivo. Sin embargo, las formulaciones de la presente invención también son útiles en pacientes con dosis múltiples que contienen una pluralidad de cápsulas que contienen unidades pre-dosificadas individuales o múltiples.

40 En el documento US 6.182.655 se describe un dispositivo inhalador de dosis múltiples típico adecuado para su uso con formulaciones de la presente invención. En otro de sus aspectos, la presente invención va dirigida a dichos inhaladores de dosis múltiples que contienen la formulación de la presente invención.

45 Los inhaladores de dosis múltiples pueden contener un depósito de polvo seco que contiene decenas o incluso centenas de dosis terapéuticas. El término "dosis terapéutica(s)" tal y como se utiliza aquí significa una cantidad de formulación de inhalación que contiene una cantidad requerida de sustancia activa para obtener un efecto terapéutico, por ejemplo para aliviar, prevenir o inhibir la afección particular a tratar, cuando se administra a un paciente. Una dosis terapéutica se puede suministrar mediante una o más activaciones de un dispositivo IPS. Esto se debe a la cantidad de polvo que se puede suministrar a un paciente sin que se irrite, por ejemplo, provocando tos al paciente o lo que se puede suministrar de manera razonable o cómoda dentro de una sola inspiración, que se limita a aproximadamente a 50 mg por activación, más particularmente 25 mg por actuación. Por consiguiente, dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa y de la naturaleza y gravedad de la afección a tratar, pueden ser necesarias una o más activaciones por número de horas, por día, para cualquier número de días, semanas, meses y así sucesivamente.

50

55

60

65



La dosis terapéutica dependerá en gran medida de la naturaleza de la sustancia activa, el estado del paciente y la naturaleza y gravedad de la afección que va a tratarse. Una dosis terapéutica puede variar entre tan solo 1 ng/kg, por ejemplo, cuando se trata una afección localizada tal como asma con una sustancia activa potente, hasta tanto como 10 mg/kg; más particularmente la dosis oscilará entre 20 ng/kg y 1 mg/kg. La dosis terapéutica se indicará en el envase o etiquetado que acompaña al dispositivo IPS y se menciona específicamente en el contenido de la etiqueta.

Para garantizar la calidad y reproducibilidad entre lotes, las formulaciones deberán someterse a ensayo para garantizar que la dosis media de la formulación emitida a partir de un MDI no varía considerablemente del contenido de la etiqueta. A este respecto, las formulaciones de la presente invención son particularmente estables, ya que, por ejemplo, cumplen las siguientes normas:

La dosis media suministrada está dentro de +/- 15% del contenido de la etiqueta, y al menos de 9 a 10 de las dosis únicas no se encuentran fuera del +/- 25% de la media, y la totalidad de las dosis únicas se encuentran dentro del +/- 35% de la media; o

Al menos de 9 a 10 dosis individuales se encuentran dentro del +/- 20% del contenido de la etiqueta y la totalidad de las dosis únicas se encuentran dentro del +/- 25% del contenido de la etiqueta.

El peso del disparo y la dosis suministrada y su variación se pueden medir utilizando el aparato del muestreo de la unidad de la dosificación (DUSA). La fracción de partículas finas (FPF) puede medirse utilizando un impactador de cascada Andersen 15 (ACI). La metodología de medición y el aparato son por lo tanto bien conocidos en la técnica y se describen en el capítulo <601> de la Farmacopea de los Estados Unidos o en la monografía inhalatoria de la Farmacopea europea. El USP establece que el aparato 1 debe utilizarse para la medición de la FPF. El USP también establece que la uniformidad de la dosis suministrada debe medirse con el DUSA o su equivalente. Sin embargo, la dosis suministrada y la uniformidad de la dosis administrada se miden preferiblemente utilizando el denominado Método de embudo. El método de embudo se describe en el *Drug Delivery to the Lungs, VIII* páginas 116 a 119. En resumen, el método de embudo consiste en descargar una formulación a partir de un DPI en un aparato de embudo, que consiste básicamente en un embudo Buchner estándar. La dosis descargada se captura en la sinterización de vidrio del embudo, y se puede eliminar por lavado, y la dosis se determina mediante el análisis de HPLC. El método de embudo da resultados comparables al aparato USP estándar y generalmente se considera un equivalente del aparato DUSA.

Se considera que la fracción de partículas finas medida de acuerdo con la metodología descrita anteriormente consiste en las fracciones combinadas recogidas de las etapas 2 a la etapa de filtración de un impactador de cascada Andersen calibrado con una velocidad de flujo de aire de 60 L/min. Estas fracciones tienen un tamaño aerodinámico de partícula inferior a 4,7 micrómetros.

Alternativamente, la fracción de partículas finas puede medirse mediante el método de impulsión doble y el método de impulsión de líquido multigradual, como se describe en la Farmacopea y según se expone en los siguientes Ejemplos.

Las formulaciones de la presente invención cumplen los requisitos de la Farmacopea en cuanto a la uniformidad de la dosis suministrada, como se expone, por ejemplo, en la farmacopea de los Estados Unidos y en las Farmacopeas Europeas. Por ejemplo, las formulaciones de la presente invención cumplen con los requisitos recogidos en el capítulo <601> "Uniformidad de dosis suministrada" del documento USP26-NF21. De hecho, las formulaciones parecen tan estables que incluso podrían cumplir con los requisitos relativamente más rigurosos de uniformidad de dosis suministrada recogidos en el proyecto de orientaciones de la FDA, publicada por el CDER en octubre de 1998.

Además, la dosis suministrada de las formulaciones contiene una alta fracción de partículas finas, es decir, partículas que son capaces de penetrar en el pulmón profundo, por ejemplo, con un diámetro aproximado inferior a 4,7 micras según las medidas del ACI; inferior a 6,4, según se mide mediante el impulsor doble; e inferior a 6,8 se mide mediante el impulsor de líquido multigradual.

Las características preferidas para los aspectos secundarios y siguientes de la invención corresponden a los del primer aspecto *mutatis mutandis*.

A continuación se presenta una serie de ejemplos que sirven para ilustrar la invención.

## Método

### **Método de medición del tamaño de fracción de partículas**

Ensamblar el impactador de cascada Andersen según las instrucciones del fabricante con un filtro adecuado en su sitio y asegurar que el sistema sea hermético. Para garantizar una captura eficiente de partículas, recubrir cada placa con un líquido de alta viscosidad depositado a partir de un disolvente volátil. El separador previo debe

revestirse de la misma manera o debe contener 10 ml de un disolvente adecuado. Conectar el aparato a un sistema de flujo que comprende una válvula de control de flujo, una válvula de dos vías, un temporizador y una bomba de vacío.

5 El ensayo se realiza a una velocidad de flujo adaptada a la resistencia interna del dispositivo inhalador aspirando 4 litros de aire a través del aparato. A altas velocidades de flujo puede ser necesario retirar las etapas más bajas de la pila. Para ajustar la velocidad de flujo, se conecta el medidor de flujo calibrado para el flujo volumétrico que sale del dosificador al puerto de inducción. Ajustar la válvula de control de flujo para conseguir un flujo constante mediante del sistema a la velocidad requerida. Garantizar un flujo crítico en la válvula de control de flujo midiendo la presión  
10 absoluta en ambos lados de la válvula de control de flujo. Desconectar el flujo de aire.

Preparar el inhalador de polvo seco para su uso de acuerdo con las instrucciones del paciente. Con la bomba activada y la válvula de dos vías cerrada, ubicar la boquilla del inhalador en el adaptador de la boquilla. Descargar el polvo en el aparato abriendo la válvula durante el periodo de tiempo requerido para extraer 4 litros de aire a través  
15 de la misma. Repetir la secuencia descarga. Debe minimizarse el número de descargas, que normalmente no será superior a diez. El número de descargas debe ser suficiente para garantizar una determinación exacta y precisa de la dosis de partículas finas. Después de la descarga final, esperar 5 s y entonces desconectar la bomba.

Desmontar el aparato. Retirar cuidadosamente el filtro y extraer el ingrediente activo en una alícuota del disolvente. Retirar el separador previo, el puerto de inducción y el adaptador de boquilla del aparato y extraer el fármaco en una alícuota del disolvente. Extraer el ingrediente activo de las paredes internas y la placa colectora de cada una de las etapas del aparato en partes alícuotas del disolvente. Utilizando un método de análisis adecuado, determinar la cantidad de ingrediente activo contenido en cada uno de los nueve volúmenes de disolvente.

20 Calcular la masa de ingrediente activo obtenido en cada etapa por descarga y la masa de ingrediente activo por descarga depositada en el puerto de inducción, el adaptador de la boquilla y donde se utiliza el separador previo. La masa total del ingrediente activo no es inferior al 75 por ciento y no supera el 125 por ciento de la dosis suministrada promedio determinada durante el ensayo de uniformidad de la dosis suministrada. Si la masa total se encuentra fuera de este intervalo, se debe repetir el ensayo.

30 Empezando en el filtro, se obtiene una masa acumulativa frente al diámetro de corte de las respectivas etapas. Calcular la Dosis de Partículas Finas (FPD) mediante la interpolación de la masa de ingrediente activo inferior a 5  $\mu\text{m}$ . Si es necesario, y según proceda, trazar la fracción acumulativa del ingrediente activo frente al diámetro de corte en el papel probabilístico log y utilizar esta gráfica para determinar los valores para la Mediana del Diámetro Aerodinámico de Masa (MMAD) y la Desviación Estándar Geométrica (GSD).

#### Ejemplo 1

##### Formulación 1

40 Una formulación de polvo seco que consiste en el 2,5% p/p de sulfato de salbutamol, el 2,0% p/p de estearato de magnesio y el 95,5% en peso de monohidrato de lactosa.

Todos los ingredientes se tamizan a través de un tamiz de 180 micras antes de la mezcla.

45 Se mezclan estearato de magnesio y monohidrato de lactosa en un mezclador de polvo Turbula T2C y 62 rpm durante 20 minutos.

50 Se añade la sustancia activa al 20% de la mezcla de estearato de magnesio-lactosa en el mezclador y se mezcla la mezcla durante 20 minutos adicionales a 62 rpm.

En la mezcla de estearato de magnesio-lactosa restante se añade la mezcla y se mezcla durante 20 minutos adicionales a 62 rpm en el mezclador.

##### Formulación 2

Una formulación de polvo seco que consiste en el 4% p/p de budesonida; el 95% en peso de monohidrato de lactosa; y el 1% de estearato de magnesio. La operación de mezcla es idéntica a la descrita para la formulación 1.

60 Las mezclas en polvo producidas de esta manera pueden cargarse en los inhaladores de polvo seco Skye-haler™, propiedad de SkyePharma, según se describe de manera más completa en la Patente de los Estados Unidos 6.182.655 para la evaluación de la uniformidad del contenido de la dosis y la fracción de partículas finas de la dosis suministrada.

65

Ejemplo 2

Las partículas de la Formulación 1 del Ejemplo 1 se dispersan y pegan sobre una cinta de carbono y se somborean con oro/platino. Micrografías electrónicas de retrodispersión y el mapeo de rayos X se llevan a cabo después utilizando. Estos se analizan después en Microscopio Electrónico de Barrido StereoScan 360/EDX.

El análisis de mapeo de rayos X y BSE muestra solamente una cobertura muy localizada de estearato de magnesio y una cobertura de superficie muy baja (inferior al 10%).

10 Ejemplo 3: Medición de la fracción de partículas finas

Las formulaciones 1 y 2 empleadas son aquellas formadas según el Ejemplo 1 anterior.

Después de llenar las formulaciones en los dispositivos IPS, se dejan reposar los dispositivos durante al menos 24 horas antes del ensayo.

La distribución de tamaño de partícula aerodinámico de la Formulación 1 se determina utilizando un impulsor doble a una velocidad de flujo de 60 l/min (Aparato A de la Farmacopea Europea, 4.4 sección 2.9.18). El diámetro de corte efectivo para la etapa 3 de este aparato que recoge la fracción de partículas finas es de 6,4 micras. La dosis de partículas finas es la cantidad de fármaco que se encuentra en la cámara de choque inferior de este aparato (etapa 2).

La distribución de tamaño de partícula aerodinámico de la Formulación 2 se determina utilizando un impulsor líquido multigradual a una velocidad de flujo de 60 l/min (aparato C de la Farmacopea Europea 4.4, sección 2.9.18). El diámetro de corte efectivo para la etapa 3 de este aparato es de 6,8 micras. La dosis de partículas finas se calcula determinando y añadiendo la cantidad de fármaco encontrado en la etapa 3,4 y en la etapa de filtración.

Se descargan 10 disparos de las formulaciones del Ejemplo 1 en el aparato dimensionador de partículas anteriormente especificado a una velocidad de flujo establecida de 60 l/min. Las partículas de fármaco aerosolizadas y suministradas se clasifican de acuerdo con su momento de partícula alcanzado en el flujo que depende del tamaño de partícula aerodinámico equivalente. Por tanto, se depositan fracciones de la dosis en diferentes partes o etapas de recogida del aparato según el tamaño de partícula aerodinámico equivalente de las partículas de fármaco. Cada fracción se recoge, se ajusta en volumen y se analiza usando HPLC.

El análisis de HPLC de la Formulación 1 mostró que la fracción de partículas finas (inferior a 6,4 micras) de la dosis suministrada al aparato de impulsión doble es de aproximadamente el 37%.

El análisis de HPLC de la Formulación 2 mostró que la fracción de partículas finas (inferior a 6,8 micras) de la dosis suministrada al aparato multigradual es de aproximadamente el 32%.

40 Ejemplo 4: Evaluación de los efectos del método de mezcla o combinación de los polvos secos

Se preparan ejemplos comparativos mezclando los ingredientes de la Fórmula 1 y los ingredientes de la Fórmula 2 bajo condiciones de mezcla de alto cizallamiento de acuerdo con la siguiente metodología representativa:

Se mezclan lactosa y estearato de magnesio en un mezclador de alto cillamiento (Aeromatic-Fielder PP1) a 600 rpm durante 6 minutos. A continuación, se añade la sustancia activa al mezclador y se mezcla el todo durante 6 minutos adicionales a 600 rpm.

Estas formulaciones comparativas se llenan en dispositivos IPS tal como se definió anteriormente y la fracción de partículas finas de las dosis suministradas se determina tal como en el Ejemplo 3, utilizando el impulsor de líquido multigradual a una velocidad de flujo de 60 l/min (aparato C).

Para ambas formulaciones, el análisis de HPLC muestra una fracción de partículas finas inferior al 20%.

55 Ejemplo 5

La formulación 1 del Ejemplo 1 se somete a ensayo para una fracción de partículas finas de acuerdo con el método apropiado para la Formulación 1 definido en el Ejemplo 3. Como ejemplos comparativos, se producen mezclas de polvo sustancialmente tal como se describe en la Formulación 1, salvo que se omite el estearato de magnesio, y la masa está compuesta de lactosa.

La formulación 1 y la formulación comparativa se almacenan durante 24 horas antes de tomar mediciones de la fracción de partículas finas. Las formulaciones se conservan en almacenamiento abierto durante la duración del experimento. La primera medición después de este periodo se considera tiempo = 0. Se llevan a cabo mediciones similares en dispositivos IPS a intervalos semanales de hasta 6 semanas. Durante el periodo de ensayo, las

formulaciones se almacenan a 40°C y 75% de h.r.

5 En el Tiempo = 0, la fracción de partículas finas de la formulación 1 que contiene estearato de magnesio es aproximadamente del 37%. Para la formulación comparativa, la fracción de partículas finas es prácticamente la misma al 38%. Sin embargo, mientras que para la formulación que contiene estearato de magnesio, la fracción de partículas finas no solo difiere en más de aproximadamente el 2% a lo largo del periodo de ensayo, la fracción de partículas finas de la formulación que no contiene estearato de magnesio se reduce en más del 25% en la primera semana y en aproximadamente el 50% a lo largo del transcurso del periodo de ensayo.

10 Los resultados demuestran el efecto estabilizante del estearato de magnesio sobre la fracción de partículas finas de las formulaciones de polvo seco. Sin embargo, es interesante que prácticamente no exista diferencia en la fracción de partículas finas de las dos formulaciones en el tiempo = 0. Esto es posiblemente una indicación de que la cobertura superficial del estearato de magnesio es tan baja que no afecta prácticamente a las propiedades adhesivas de la sustancia activa al portador.

15

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un polvo seco para inhalación que comprende partículas activas y partículas portadoras para el soporte de las partículas activas, conteniendo la formulación además estearato de magnesio en una cantidad de al menos el 0,5% en peso de la formulación y en el que las partículas de estearato de magnesio están dispuestas sobre la superficie de las partículas portadoras de manera que la cobertura superficial de las partículas portadoras es inferior al 5%, según se determina usando SEM-EDX.
- 10 2. Un polvo seco de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el estearato de magnesio está presente en cantidades del 0,5 al 2% en peso.
3. Un polvo seco de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el estearato de magnesio está presente en cantidades de desde el 0,6 hasta el 1% en peso.
- 15 4. Un polvo seco de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la sustancia activa se selecciona de betamiméticos seleccionados de levalbuterol, terbutalina, reproterol, salbutamol, salmeterol, formoterol, fenoterol, clenbuterol, bambuterol, tulobuterol, broxaterol, epinefrina, isoprenalina o hexoprenalina; anticolinérgico seleccionado de tiotropio, ipratropio, oxitropio, glicopirronio; corticosteroide seleccionado de butixocart, rofleponida, budesonida, ciclesonida, mometasona, fluticasona, beclometasona, loteprednol o triamcinolona; antagonistas de leucotrieno seleccionados de andolast, iralukast, pranlukast, imitrodast, seratrodist, zileuton, zafirlukast o montelukast; inhibidores de fosfodiesterasa, seleccionados de filaminast o piclamilast; inhibidores del PAF, seleccionados de apafant, forapafant o israpafant; abridor de canal de potasio seleccionado de amilorida o furosemida; analgésicos (inhibidores del dolor) seleccionados de morfina, fentanilo, pentazocina buprenorfina, petidina, tilidina, metadona o heroína; agentes de potencia seleccionados de sildenafil, alprostadil o fentolamina; derivado o sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores o clases de compuestos; y macromoléculas seleccionadas de proteínas péptidos, oligopéptidos, polipéptidos, poliaminoácidos, ácidos nucleicos, polinucleótidos, oligonucleótidos y polisacáridos de alto peso molecular.
- 20 5. Un polvo seco de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el material portador se selecciona de un mono- o disacárido tal como glucosa, lactosa, monohidrato de lactosa, sacarosa o trehalosa; alcoholes de azúcar tales como manitol o xilitol; poli(ácido láctico); o mezclas de los mismos.
- 30 6. Un polvo seco de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el portador es monohidrato de lactosa.
- 35 7. Un método para fabricar el polvo seco para inhalación como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende la etapa de mezclar estearato de magnesio con un material portador en un mezclador de difusión de baja energía en el que el consumo de energía de dicho mezclador es de 0,1 a 1 kilovatios por 100 litros, durante un periodo de menos de 30 minutos.
- 40 8. Un método de fabricación de un polvo seco para inhalación según la reivindicación 7, que consiste en las etapas consecutivas de:
- 45 (i) mezclar estearato de magnesio con un material portador en un mezclador de difusión de baja energía en el que el consumo de energía de dicho mezclador es de 0,1 a 1 kilovatios por 100 litros, durante un periodo inferior a 30 minutos;
- (ii) mezclar la mezcla de la etapa (i) con una sustancia activa en un mezclador de difusión de baja energía en el que el consumo de energía de dicho mezclador es de 0,1 a 1 kilovatios por 100 litros, durante un periodo inferior a 30 minutos.
- 50 9. Un inhalador de polvo seco de múltiples dosis que contiene una formulación como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.