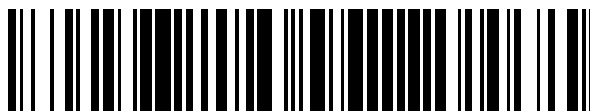


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 662 847**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2014 E 14174889 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017 EP 2821061**

54 Título: **Formulaciones novedosas de inhalación**

30 Prioridad:

01.07.2013 TR 201307891

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

10.04.2018

73 Titular/es:

ARVEN ILAC SANAYI VE TICARET A.S. (100.0%)
Balabandere Cad. Ilac Sanayi Yolu, No: 14
Istinye, Istanbul 34460, TR

72 Inventor/es:

TÜRKYILMAZ, ALI;
CELIK, DEVRIM y
MUTLU, ONUR

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 662 847 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 novedosas de inhalación

5 Campo de la invención

La presente invención se relaciona con una formulación para uso por inhalación para prevenir, tratar o aliviar los síntomas de enfermedades respiratorias, particularmente asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, así como como con un proceso para producir esta formulación.

10

Antecedentes de la invención

El tracto respiratorio comprende principalmente los pulmones y la totalidad de los conductos y sacos desde la boca y la nariz hasta los alvéolos. El tracto respiratorio tiene una relación funcional directa con el sistema muscular y esquelético (principalmente el músculo del diafragma) que proporciona ventilación mecánica y el sistema cardiovascular que proporciona la circulación sanguínea dentro del tracto respiratorio. Hay muchos factores que conducen a enfermedades respiratorias. Estos factores que causan enfermedades del tracto respiratorio (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer de pulmón, fibrosis quística, asma, neumonía, tuberculosis) incluyen factores genéticos, edad, sexo, raza, infecciones, así como factores ambientales tal como fumar o exposición al humo del cigarrillo, contaminación del aire, factores estacionales, condiciones geográficas, factores profesionales, etc.

15

20

25

Los fármacos usados en el tratamiento de enfermedades respiratorias se administran a través de diversas rutas (por ejemplo, inhalación, oral, parenteral). Sin embargo, la vía de administración preferida de estos fármacos es la inhalación, ya que se administran directamente en los sitios afectados (vías respiratorias) en altas dosis a través de esta ruta, tienen un tiempo de inicio corto y carecen o tienen mínimos efectos secundarios sistémicos. Por lo tanto, principalmente los dispositivos de inhalación, inhaladores de dosificación medidos, nebulizadores e inhaladores en polvo seco tienen un uso generalizado.

30

35

Entre los problemas más frecuentemente hallados en el uso de inhaladores de dosificaciones medidas están la falta de una sincronización adecuada de "inhalación manual" en términos de usuarios de inhaladores, la disminución de las funciones cognitivas debido a la edad avanzada y los trastornos mentales, y la incapacidad de los usuarios en el reconocimiento del estado final del fármaco inhalador debido a la falta de un contador. En comparación con otros dispositivos de inhalación, los nebulizadores son difíciles de transportar y son costosos. Los inhaladores en polvo seco, a su vez, se encuentran entre los dispositivos de inhalación más preferidos con base en algunas ventajas de los mismos, ya que se usan convenientemente, son amigables con el medio ambiente debido a la falta de propelentes, se transportan fácilmente, etc.

40

El rendimiento de un inhalador en polvo seco también depende de la formulación suministrada a los pulmones que usan este inhalador. Las formulaciones que se suministran a través de inhaladores en polvo seco están en forma en polvo seco y tienen una estabilidad mejorada, un uso fácil y una administración de fármacos más eficiente en comparación con aquellas formulaciones administradas que usan nebulizadores e inhaladores de dosificaciones medidas.

45

50

En la terapia de inhalación, el tamaño de las partículas de fármaco en una formulación administrada a través de inhaladores en polvo seco está estrechamente relacionado con la influencia del fármaco respectivo sobre la enfermedad respiratoria. Para obtener un beneficio terapéutico de las partículas de fármaco inhaladas, deben ser absorbidas en los pulmones, es decir, en los sitios bronquiales y alveolares. Por esta razón, las formulaciones en polvo seco preparadas para la terapia de inhalación se formulan usando partículas de fármaco de un tamaño micronizado. El tamaño de partícula debe ser inferior a 5 μm para que la absorción de las partículas del fármaco se produzca en los sitios objetivo. Las partículas de este tamaño también se conocen como "partículas inhalables". Dado que las partículas de fármaco de un tamaño superior a 5 μm se acumulan en su mayoría en la cavidad orofaríngea, no se pueden alcanzar los sitios objetivo y, por lo tanto, no se puede obtener el efecto terapéutico deseado.

55

60

Dado que las fuerzas de cohesión entre las partículas micronizadas son demasiado altas, tienden a aglomerarse y, por lo tanto, tienen propiedades de flujo débiles. Para desarrollar un producto exitoso y lograr una inhalación eficiente, es muy importante ajustar y controlar las propiedades de flujo de las partículas en la formulación. Mezclar las partículas cohesivas durante la producción es muy problemático, y adicionalmente, es necesario empacar las formulaciones en polvo seco preparadas en las cavidades de la ampolla, cápsulas o depósitos usados en inhaladores en polvo seco bajo alta velocidad y con alta precisión de dosificación. Además, la fluidez de las formulaciones en polvo seco también afecta el rendimiento del fármaco al influir en algunos factores tales como la descarga de una dosificación desde el inhalador y la transformación en aerosol de las partículas en partículas inhalables durante la inhalación.

65

Una vez dicho esto, los fármacos usados en la terapia de inhalación tienen un efecto bastante fuerte y la dosificación de un fármaco que debe administrarse para lograr un beneficio terapéutico por inhalación está en la unidad de microgramos. Por esta razón, es bastante difícil dividir un medicamento en las cápsulas, las cavidades de las ampollas o los depósitos con gran exactitud y precisión. Por lo tanto, las partículas de fármaco usadas en la terapia de inhalación se diluyen usando partículas portadoras adecuadas. Dado que la cantidad de partículas portadoras usadas para diluir las partículas de fármaco micronizadas es sustancialmente alta, el tipo de estas partículas portadoras y la distribución de tamaño de partícula de las mismas influye significativamente en las propiedades tales como la fluidez de la formulación en polvo seco.

Un método ampliamente empleado para mejorar las propiedades de flujo de una formulación en polvo seco usado para terapia de inhalación implica someter las partículas de fármaco micronizadas junto con las partículas portadoras a un proceso de transformación en esfera. Sin embargo, usar el proceso de transformación en esfera puede no siempre ser ventajoso para mejorar las propiedades de flujo de la formulación en polvo seco, ya que las materias tales como los agentes activos y/o excipientes usados en el mismo pueden no ser siempre adecuados para ser transformados en esfera, el uso de diferentes equipos adicionales puede ser necesario para el proceso de transformación en esfera, la estabilidad de los agentes activos puede verse influenciada negativamente.

El documento WO98/031352A1 divulga una composición en polvo seco que comprende una o más sustancias farmacéuticamente activas y una sustancia portadora, en la que estas sustancias están en una forma finamente dividida y la densidad a granel vertida de la formulación está entre 0.28 g/ml y 0.38 g/ml. De acuerdo con ese documento, las sustancias activas y la sustancia portadora en la composición en polvo seco se someten a un proceso de micronización y se convierten en partículas finamente divididas, y luego se convierten en aglomerados usando un proceso de transformación en esfera. Dado que el tamaño de partícula de las partículas finamente divididas es bastante bajo, las fuerzas de adhesión y cohesión entre las partículas son muy elevadas y, por lo tanto, están inclinadas a aglomerarse. Sin embargo, esto no es ventajoso en términos de garantizar la fluidez de la formulación y la alta precisión de la dosificación. Al mismo tiempo, las partículas finamente divididas que tienen una inclinación a aglomerarse pueden conducir a diversos problemas durante la producción y particularmente durante un proceso de mezcla, y puede ser necesario repetir el proceso de micronización para lograr la uniformidad del contenido.

Los documentos WO 98/031350A1 y WO 98/031351 A1 divulgan composiciones en polvo seco que comprenden budesonida y formoterol, respectivamente, que tienen una densidad a granel vertida entre 0.28 g/ml y 0.38 g/ml. Los mismos inconvenientes dados en el párrafo anterior están presentes aquí también.

El documento US2003180227 divulga un polvo seco para fines de inhalación que comprende formoterol micronizado o budesonida y monohidrato de lactosa como un portador inactivo en dos tamaños diferentes, tales como $> 100 \mu\text{m}$ y $< 15 \mu\text{m}$. Considerando lo anterior, sería bastante ventajoso proporcionar una formulación en polvo seco adecuada para usar en el tratamiento de enfermedades respiratorias por inhalación, así como tener una buena fluidez y asegurar una alta precisión de dosificación para que se administre un agente activo.

Descripción de la invención

La presente invención se relaciona con una formulación en polvo seco adecuada para uso en inhaladores en polvo seco, que elimina todos los problemas mencionados anteriormente y que aporta ventajas adicionales a la técnica anterior pertinente.

El objetivo principal de la presente invención es proporcionar una formulación en polvo seco con propiedades de flujo mejoradas para uso en la prevención, tratamiento o en el alivio de los síntomas de enfermedades respiratorias, particularmente asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La formulación en polvo seco de la presente invención comprende: a. un dihidrato de fumarato de formoterol micronizado y budesonida micronizada y b. monohidrato de lactosa como un portador que comprende partículas de monohidrato de lactosa finas y partículas de monohidrato de lactosa gruesas; el tamaño de partícula $d_{0.5}$ en volumen de las partículas de monohidrato de lactosa finas está entre $0.5 \mu\text{m}$ y $25 \mu\text{m}$ y el tamaño de partícula $d_{0.5}$ en volumen de las partículas de monohidrato de lactosa gruesas está entre $40 \mu\text{m}$ y $200 \mu\text{m}$, caracterizado porque la densidad a granel vertida de la formulación en polvo seco está entre 0.42 g/ml y 0.57 g/ml. Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una formulación en polvo seco que se carga en ampollas, cápsulas y depósitos usados adecuadamente en inhaladores en polvo seco con alta precisión de dosificación.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una formulación en polvo seco que garantice la descarga de una dosificación presente en una ampolla, cápsula o depósito desde el dispositivo inhalador al inhalar y para administrar las partículas de fármaco al sitio objetivo a un tamaño de partícula inhalable.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una formulación en polvo seco que tenga una buena fluidez y proporcione una alta precisión de dosificación, y también asegure un buen rendimiento en términos de una dosificación emitida y la fracción de partículas finas (fracción inhalable) de las partículas del fármaco.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método para preparar una formulación en polvo seco que tiene las características que satisfacen los objetivos indicados anteriormente.

Se ha desarrollado una formulación en polvo seco novedosa adecuada para su uso en un inhalador en polvo seco para llevar a cabo todos los objetivos, a los que se hace referencia anteriormente y que se divulgan en la siguiente descripción detallada.

De acuerdo con una realización de la presente invención, la formulación en polvo seco comprende dihidrato de fumarato de formoterol y budesonida y un agente portador, es decir, monohidrato de lactosa, de un tamaño micronizado.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, la formulación en polvo seco que comprende partículas portadoras finas y partículas portadoras gruesas, donde cada una tiene un tamaño de partícula $d_{0.5}$ diferente, donde las partículas de monohidrato de lactosa finas están entre $0.5\ \mu\text{m}$ y $25\ \mu\text{m}$ y las partículas de monohidrato de lactosa gruesas están entre $40\ \mu\text{m}$ y $200\ \mu\text{m}$. De acuerdo con otra realización de la presente invención, los portadores proporcionados en la formulación en polvo seco son idénticos y son monohidrato de lactosa. De acuerdo con otra realización de la presente invención, la densidad a granel vertida de la formulación en polvo seco que comprende un agente activo micronizado y el portador que comprende partículas portadoras finas y partículas portadoras gruesas está entre $0.42\ \text{g/ml}$ y $0.57\ \text{g/ml}$. De acuerdo con otra realización de la presente invención, el tamaño de partícula $d_{0.5}$ en volumen de las partículas portadoras finas de la formulación en polvo seco está entre $0.5\ \mu\text{m}$ y $25\ \mu\text{m}$, mientras que el tamaño de partícula $d_{0.5}$ de las partículas portadoras gruesas de la formulación en polvo seco está entre $40\ \mu\text{m}$ y $200\ \mu\text{m}$.

De acuerdo con la presente invención, el tamaño de partícula $d_{0.9}$ en volumen de las partículas portadoras finas en la formulación en polvo seco es menor que el tamaño de partícula $d_{0.5}$ en volumen de las partículas portadoras gruesas en su interior. Aquí, el tamaño de partícula $d_{0.9}$ en volumen de las partículas portadoras finas está por debajo de $60\ \mu\text{m}$, preferiblemente entre $1\ \mu\text{m}$ y $50\ \mu\text{m}$, y más preferiblemente entre $5\ \mu\text{m}$ y $48\ \mu\text{m}$.

Además, la proporción en peso de las partículas portadoras finas a las partículas portadoras gruesas está entre 1:99 y 50:50, preferiblemente entre 1:99 y 45:55, y más preferiblemente entre 1:99 y 30:70 en una formulación en polvo seco de acuerdo con la presente invención.

Descripción detalla de la invención

Para obtener beneficio de las partículas de fármaco usadas en la terapia de inhalación, las partículas de fármaco deberían administrarse a los pulmones en un tamaño inhalable. Dado que las partículas de fármaco de un tamaño inhalable son bastante cohesivas, tienden a aglomerarse y tienen pobres propiedades de flujo. Debido a estas características que poseen, se producen y empaican con dificultad en ampollas, cápsulas o depósitos de inhaladores. Por lo tanto, las partículas de fármaco micronizadas se diluyen usando agentes de vehículo para mejorar las propiedades de flujo de las partículas de fármaco y para empacar uniformemente las partículas de fármaco en ampollas, cápsulas o depósitos. Adicionalmente, dado que la cantidad de partículas de vehículo es sustancialmente más alta que la de las partículas de fármaco, las propiedades de las formulaciones en polvo seco están muy influenciadas por las propiedades de las partículas de vehículo.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una formulación en polvo seco que comprende partículas de dihidrato de fumarato de formoterol y budesonida y partículas de monohidrato de lactosa adecuadas para uso en inhaladores en polvo seco para el tratamiento de enfermedades respiratorias.

Se encontró sorprendentemente que las propiedades de flujo de la formulación en polvo seco de acuerdo con la presente invención que comprende partículas de fármaco micronizadas y partículas portadoras tienen una mejora significativa cuando la formulación se formuló para tener una densidad a granel vertida entre $0.42\ \text{g/ml}$ y $0.57\ \text{g/ml}$. Mediante el mejoramiento de la fluidez de dicha formulación en polvo seco formulada para tener una densidad a granel vertida en el intervalo indicado anteriormente, la formulación se puede dividir uniformemente en ampollas, cápsulas o depósitos usados adecuadamente en inhaladores en polvo seco, y por lo tanto, se puede administrar cualquier dosificación inhalada por un paciente de la respectiva ampolla, cápsula o depósito durante la inhalación con una alta precisión de dosificación. Habiendo dicho eso, la formulación en polvo seco con buenas propiedades de flujo contribuye a una descarga casi completa del polvo del inhalador durante la inhalación.

La densidad a granel vertida de la formulación en polvo seco de acuerdo con la presente invención está entre $0.42\ \text{g/ml}$ y $0.57\ \text{g/ml}$.

La densidad a granel vertida de acuerdo con la presente invención se mide usando un método conocido como se describe en " Powder testing guide: Methods of measuring the physical properties of Bulk powders," L.Svarovsky, Elsevier Applied Science 1987, págs. 84-86. En términos generales, este método se basa en el cálculo de la densidad a granel vertida de un polvo previamente pesado al pasarlo a través de un embudo en un recipiente

graduado. Después de que todo el polvo se vierte en el recipiente, la cantidad en polvo se divide por el volumen del recipiente, y así se obtiene la densidad a granel vertida.

Para permitir que las partículas portadoras, que se usan para mejorar las propiedades de flujo de las partículas de fármaco en la formulación en polvo seco para terapia de inhalación, transporten las partículas de fármaco hasta el tiempo de inhalación, debe existir una interacción adecuada entre las partículas de fármaco y las partículas portadoras. Sin embargo, esta interacción debe ser lo suficientemente fuerte como para evitar la separación de las partículas del fármaco del agente portador durante la producción, transporte y almacenamiento, y lo suficientemente débil como para permitir que las partículas del fármaco abandonen las partículas portadoras en un tamaño inhalable para ser suministradas a los pulmones. Para que las partículas del fármaco proporcionen un beneficio terapéutico, primero deben llegar y luego ser absorbidas por los pulmones.

Además de las partículas de dihidrato de fumarato de formoterol y budesonida, la formulación en polvo seco de acuerdo con la presente invención comprende el agente transportador, es decir, monohidrato de lactosa, en dos, tres, cuatro o más fracciones para diluir y transportar las partículas de fármaco, con el transportador que comprende partículas portadoras finas y partículas portadoras gruesas.

De acuerdo con la presente invención, las partículas portadoras finas, es decir, monohidrato de lactosa, en la formulación en polvo seco se adhieren a la superficie de las partículas portadoras gruesas, es decir, monohidrato de lactosa, e impide que las partículas de fármaco se adhieran fuertemente a las partículas portadoras gruesas. Las partículas de monohidrato de lactosa finas usadas con las partículas portadoras gruesas optimizan la interacción entre las partículas portadoras gruesas y las partículas del fármaco adheridas en las partículas portadoras gruesas, y previenen así la separación de las partículas del fármaco de las partículas portadoras durante la producción, el transporte y el almacenamiento; y durante la inhalación, permite que las partículas del fármaco abandonen fácilmente las partículas portadoras en un tamaño inhalable para administrarlas a los pulmones. Así, los hechos de que la formulación en polvo seco de acuerdo con la presente invención tenga una buena fluidez y pueda dividirse con una alta precisión de dosificación, la formulación en polvo seco contribuye además en que el fumarato de formoterol dihidrato y partículas de budesonida, es decir, las partículas de agente activo, muestran un buen rendimiento en su suministro a los pulmones con respecto a la dosificación emitida por el inhalador y la fracción de partículas finas (fracción inhalable).

De acuerdo con la presente invención, el término "dosificación emitida" se relaciona con la parte de una dosificación total que se administra al paciente durante la inhalación desde el dispositivo inhalador. El término "dosificación de partículas finas (FPD)", a su vez, se relaciona con la cantidad de dosificación de las partículas con un tamaño inhalable (por debajo de $5\text{ }\mu\text{m}$) administradas a los pulmones. El término "fracción de partículas finas (FPF)" se relaciona con el porcentaje de la dosificación de partículas finas en la dosificación total. Con el fin de lograr un buen rendimiento, mientras se desarrollan formulaciones en polvo seco, normalmente se pretende que la dosificación emitida sea superior al 90% y la FPF esté por encima del 15%.

Por otro lado, el tamaño de partícula del dihidrato de fumarato de formoterol y la budesonida y el monohidrato de lactosa usado en la formulación en polvo seco se mide preferiblemente por medio del método de difracción láser. Más específicamente, el tamaño de partícula del agente activo se mide usando un método de dispersión líquida que usa agua como un agente dispensador en un "Analizador de Partícula Malvern Mastersizer 2000". El tamaño de partícula del agente transportador, a su vez, se mide usando un método de dispersión seca que usa aire como agente dispensador en un "Analizador de Tamaño de Partículas Malvern Mastersizer 2000". Los valores $d_{0.5}$ y $d_{0.9}$ del agente activo y el agente portador usados en la formulación en polvo seco de acuerdo con la presente invención se obtienen usando las medidas descritas anteriormente.

De acuerdo con la presente invención, el tamaño de partícula $d_{0.5}$ por volumen define el tamaño máximo de partícula de menos del 50% por volumen de las partículas, mientras que el tamaño de partícula $d_{0.9}$ por volumen define el tamaño máximo de partícula de menos del 90% por volumen de las partículas.

El tamaño de partícula de las partículas portadoras en las formulaciones en polvo seco administradas por inhalación está entre los factores significativos que influyen en la densidad a granel vertida y, por lo tanto, en la fluidez de la formulación. Por consiguiente, el tamaño de partícula $d_{0.5}$ por volumen de las partículas de monohidrato de lactosa finas está entre $0.5\text{ }\mu\text{m}$ y $25\text{ }\mu\text{m}$, preferiblemente entre $1\text{ }\mu\text{m}$ y $20\text{ }\mu\text{m}$, mientras que el tamaño de partícula $d_{0.5}$ por volumen de las partículas de monohidrato de lactosa gruesas está entre $40\text{ }\mu\text{m}$ y $200\text{ }\mu\text{m}$, preferiblemente entre $50\text{ }\mu\text{m}$ y $120\text{ }\mu\text{m}$.

De acuerdo con la presente invención, el tamaño de partícula $d_{0.9}$ por volumen de las partículas de monohidrato de lactosa finas es menor que el tamaño de partícula $d_{0.5}$ por volumen de las partículas de monohidrato de lactosa gruesas en su interior. Aquí, el tamaño de partícula $d_{0.9}$ por volumen de las partículas de monohidrato de lactosa finas es inferior a $60\text{ }\mu\text{m}$, preferiblemente entre $1\text{ }\mu\text{m}$ y $50\text{ }\mu\text{m}$, y más preferiblemente entre $5\text{ }\mu\text{m}$ y $48\text{ }\mu\text{m}$.

Además, la proporción de peso de las partículas de monohidrato de lactosa finas a las partículas de monohidrato de lactosa gruesas está entre 1:99 y 50:50, preferiblemente entre 3:97 y 45:55, y más preferiblemente entre 5:95 y 30:70 en la formulación en polvo seco de acuerdo con la presente invención.

- 5 Las partículas portadoras finas y las partículas portadoras gruesas son del mismo agente. El agente de transporte es monohidrato de lactosa. Los agentes activos son formoterol y budesonida en una mezcla de los mismos.

El tamaño de partícula $d_{0.5}$ por volumen del dihidrato de fumarato de formoterol y la budesonida es inferior a 5 mm y este tamaño corresponde al tamaño de partícula inhalable.

- 10 Dentro del alcance de la invención, cuando los tamaños de partícula de las partículas portadoras finas y las partículas portadoras gruesas, y la proporción en peso de las partículas portadoras finas a las partículas portadoras gruesas están en los intervalos indicados anteriormente, la densidad a granel vertida de la formulación está entre 0.42 g/ml y 0.57 g/ml. La formulación en polvo seco comprende además al menos un aditivo seleccionado de un grupo que comprende estearato de magnesio, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, alcohol estearílico, benzoato de sodio, dióxido de silicio (Aerosil), aminoácidos (leucina, lisina, valina, metionina y fenilalanina) o las mezclas de los mismos.

- 15 La formulación en polvo seco se formula para comprender 1 µg a 4000 µg, preferiblemente 2 µg a 2500 µg, más preferiblemente 3 µg a 1000 µg de un agente activo micronizado por dosificación; 25 µg a 50 mg, preferiblemente 50 µg a 40 µg, y más preferiblemente 100 µg a 30 µg de un agente portador por dosificación.

- 20 Con el fin de llevar a cabo otro objetivo de la presente invención, la formulación en polvo seco se produce usando métodos que son conocidos por aquellas personas expertas en la técnica. En la preparación de la formulación en polvo seco, las partículas de agente activo y las partículas portadoras finas están en una forma finamente divididas para tener los tamaños de partícula dados anteriormente. Los componentes de la formulación se pueden producir en los tamaños de partícula respectivos dados anteriormente que usan métodos tales como molienda, microparticulación y precipitación directa que son conocidos por aquellas personas expertas en la técnica.

- 25 Con el fin de preparar la formulación en polvo seco, el agente activo, las partículas portadoras finas y las partículas portadoras gruesas se mezclan al mismo tiempo o se agregan secuencialmente y luego se mezclan juntas, o primero las partículas portadoras finas y las partículas portadoras gruesas se mezclan y luego la mezcla resultante se mezcla con el agente activo.

- 30 Un método para producir la formulación de acuerdo con la presente invención comprende preferiblemente los siguientes pasos:

- a. el dihidrato de fumarato de formoterol micronizado y budesonida, las partículas de monohidrato de lactosa finas y las partículas de monohidrato de lactosa gruesas se pesan,
 40 b. las partículas de monohidrato de lactosa finas y las partículas de monohidrato de lactosa gruesas se mezclan durante un cierto período de tiempo (mezcla A),
 c. el dihidrato de fumarato de formoterol y la budesonida se mezclan con la mezcla A y la mezcla resultante se pasa a través de un tamiz (mezcla B),
 d. después de mezclar la mezcla durante un tiempo más, la mezcla final resultante se llena en envases adecuados
 45 (cavidades de ampollas, cápsulas o depósitos).

- Después de todo, el dihidrato de fumarato de formoterol y budesonida y las partículas de monohidrato de lactosa se mezclan con el fin de contribuir a una mezcla uniforme de las partículas en polvo, estos componentes se pasan a través de un tamiz con un tamaño de malla entre 0.10 mm y 0.45 mm, y luego se someten a otro paso de mezcla de
 50 50 a 100 minutos. Por lo tanto, la mezcla resultante se homogeniza sin provocar ningún cambio en el tamaño de partícula de la misma.

- Preferiblemente, se usa un "eliminador electrostático" durante todo el proceso para reducir las cargas electrostáticas de las partículas de tamaño micronizado.

- 55 Las formulaciones en polvo seco se usan en el tratamiento de enfermedades respiratorias seleccionadas de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica y otras enfermedades obstructivas de las vías respiratorias.

- Las formulaciones se usan particularmente en el tratamiento, prevención o alivio de los síntomas de enfermedades respiratorias que comprenden asma, síndrome de dificultad respiratoria aguda, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y silicosis, y enfermedades similares, así como de trastornos y condiciones inmunes que comprenden rinitis alérgica y sinusitis crónica.

- Las formulaciones en polvo seco pueden administrarse usando cualquier tipo conocido de sistemas de suministro en polvo seco (particularmente inhaladores). El sistema de administración de fármacos puede ser una dosificación única, una dosificación múltiple o un sistema operado por respiración.

La presente invención se elabora en los siguientes ejemplos. Estos ejemplos no limitan el alcance de la presente invención y deben considerarse a la luz de la divulgación detallada anterior.

Ejemplo 1 (comparativo fuera del alcance)

Se mezclan 0.7434 mg de monohidrato de lactosa fino que tiene un tamaño de partícula $d_{0.9}$ por volumen de aproximadamente $42\ \mu\text{m}$ y 24.0366 mg de monohidrato de lactosa grueso que tiene un tamaño de partícula $d_{0.5}$ por volumen de aproximadamente $58\ \mu\text{m}$ en un mezclador Turbula hasta que se obtiene una mezcla homogénea (mezcla A). La mezcla A resultante se mezcla con 0.2200 mg de budesonida micronizada que tiene un tamaño de partícula $d_{0.5}$ por volumen de aproximadamente $2\ \mu\text{m}$ (mezcla B). La mezcla B se pasa a través de un tamiz de 0.25 mm sin causar ningún cambio en el tamaño de partícula. La mezcla resultante se mezcla en el mezclador Turbula durante 75 minutos más para dar una mezcla homogénea. Mientras tanto, se usa un eliminador electrostático a través de todo el proceso de producción para reducir las cargas electrostáticas de las sustancias que tienen un tamaño de partícula micronizado en la formulación. La densidad a granel vertida de la mezcla final es 0.51 g/ml como se midió mediante el uso de algunos métodos conocidos como se describe en "Powder testing guide: Methods of measuring the physical properties of Bulk powders," L. Svarovsky, Elsevier Applied Science 1987, pp. 84-86.

La mezcla en polvo para el inhalador en polvo seco preparado como se describió anteriormente se llena en cápsulas.

Ejemplo 2 (comparativo fuera del alcance)

Se mezclan 0.7368 mg de monohidrato de lactosa fino que tiene un tamaño de partícula $d_{0.9}$ por volumen de aproximadamente $42\ \mu\text{m}$ y 23.8232 mg de monohidrato de lactosa grueso que tiene un tamaño de partícula $d_{0.5}$ por volumen de aproximadamente $58\ \mu\text{m}$ como se determinó por el método de difracción láser (análisis Malvern) en un mezclador Turbula hasta que se obtiene una mezcla homogénea (mezcla A). La mezcla A resultante se mezcla con 0.4400 mg de budesonida micronizada que tiene un tamaño de partícula $d_{0.5}$ por volumen de aproximadamente $2\ \mu\text{m}$ (mezcla B). La mezcla B se pasa a través de un tamiz de 0.25 mm sin causar ningún cambio en el tamaño de partícula. La mezcla resultante se mezcla en el mezclador Turbula durante 75 minutos más para dar una mezcla homogénea. Mientras tanto, se usa un eliminador electrostático a través de todo el proceso de producción para reducir las cargas electrostáticas de las sustancias que tienen un tamaño de partícula micronizado en la formulación. La densidad a granel vertida de la mezcla final es 0.51 g/ml como se midió mediante el uso de algunos métodos conocidos como se describe en "Powder testing guide: Methods of measuring the physical properties of Bulk powders," L. Svarovsky, Elsevier Applied Science 1987, pp. 84-86.

La mezcla en polvo para el inhalador en polvo seco preparado como se describió anteriormente se llena en cápsulas.

Ejemplo 3 (comparativo fuera del alcance)

Se mezclan 1.2494 mg de monohidrato de lactosa fino que tiene un tamaño de partícula $d_{0.9}$ por volumen de aproximadamente $10\ \mu\text{m}$ y 23.7384 mg de monohidrato de lactosa grueso que tiene un tamaño de partícula $d_{0.5}$ por volumen de aproximadamente $65\ \mu\text{m}$ como se determinó por el método de difracción láser (análisis Malvern) en un mezclador Turbula hasta que se obtiene una mezcla homogénea (mezcla A). La mezcla A resultante se mezcla con 0.01224 mg de dihidrato de fumarato de formoterol micronizado que tiene un tamaño de partícula $d_{0.5}$ en volumen de aproximadamente $2\ \mu\text{m}$ (mixture B). La mezcla B se pasa a través de un tamiz de 0.25 mm sin causar ningún cambio en el tamaño de partícula. La mezcla resultante se mezcla en el mezclador Turbula durante 75 minutos más para dar una mezcla homogénea. Mientras tanto, se usa un eliminador electrostático a través de todo el proceso de producción para reducir las cargas electrostáticas de las sustancias que tienen un tamaño de partícula micronizado en la formulación. La densidad a granel vertida de la mezcla final es 0.45 g/ml como se midió mediante el uso de algunos métodos conocidos como se describe en "Powder testing guide: Methods of measuring the physical properties of Bulk powders," L. Svarovsky, Elsevier Applied Science 1987, pp. 84-86.

La mezcla en polvo para el inhalador en polvo seco preparado como se describió anteriormente se llena en cápsulas.

Ejemplo 4 (comparativo fuera del alcance)

Se mezclan 0.1474 mg de monohidrato de lactosa fino que tiene un tamaño de partícula $d_{0.9}$ por volumen de aproximadamente $42\ \mu\text{m}$ y 4.7646 mg de monohidrato de lactosa grueso que tiene un tamaño de partícula $d_{0.5}$ por volumen de aproximadamente $58\ \mu\text{m}$ como se determinó por el método de difracción láser (análisis Malvern) en un mezclador Turbula hasta que se obtiene una mezcla homogénea (mezcla A). La mezcla A resultante se mezcla con 0.2200 mg de budesonida micronizada que tiene un valor $d_{0.5}$ por volumen de aproximadamente $2\ \mu\text{m}$ (mezcla B). La mezcla B se pasa a través de un tamiz de 0.25 mm sin causar ningún cambio en el tamaño de partícula. La mezcla resultante se mezcla en el mezclador Turbula durante 75 minutos más para dar una mezcla homogénea. Mientras tanto, se usa un eliminador electrostático a través de todo el proceso de producción para reducir las cargas

electrostáticas de las sustancias que tienen un tamaño de partícula micronizado en la formulación. La densidad a granel vertida de la mezcla final es 0.51 g/ml como se midió mediante el uso de algunos métodos conocidos como se describe en "Powder testing guide: Methods of measuring the physical properties of Bulk powders," L.Svarovsky, Elsevier Applied Science 1987, pp. 84-86.

La mezcla en polvo para el inhalador en polvo seco preparado como se describió anteriormente se llena en las cavidades de las ampollas.

Ejemplo 5 (comparativo fuera del alcance)

Se mezclan 0.2499 mg de monohidrato de lactosa fino que tiene un tamaño de partícula $d_{0.9}$ por volumen de aproximadamente 10 μm y 4.7477 mg de monohidrato de lactosa grueso que tiene un tamaño de partícula $d_{0.5}$ por volumen de aproximadamente 65 μm como se determinó por el método de difracción láser (análisis Malvern) en un mezclador Turbula hasta que se obtiene una mezcla homogénea (mezcla A). La mezcla A resultante se mezcla con 0.01224 mg de dihidrato de fumarato de formoterol micronizado que tiene un tamaño de partícula $d_{0.5}$ en volumen de aproximadamente 2 μm (mixture B). La mezcla B se pasa a través de un tamiz de 0.25 mm sin causar ningún cambio en el tamaño de partícula. La mezcla resultante se mezcla en el mezclador Turbula durante 75 minutos más para dar una mezcla homogénea. Mientras tanto, se usa un eliminador electrostático a través de todo el proceso de producción para reducir las cargas electrostáticas de las sustancias que tienen un tamaño de partícula micronizado en la formulación. La densidad a granel vertida de la mezcla final es 0.45 g/ml como se midió mediante el uso de algunos métodos conocidos como se describe en "Powder testing guide: Methods of measuring the physical properties of Bulk powders," L.Svarovsky, Elsevier Applied Science 1987, pp. 84-86. La mezcla en polvo para el inhalador en polvo seco preparado como se describió anteriormente se llena en las cavidades de las ampollas.

Ejemplo 6

Se mezclan 1.6592 mg de monohidrato de lactosa fino que tiene un tamaño de partícula $d_{0.9}$ por volumen de aproximadamente 25 μm y 23.3188 mg de monohidrato de lactosa grueso que tiene un tamaño de partícula $d_{0.5}$ por volumen de aproximadamente 75 μm como se determinó por el método de difracción láser (análisis Malvern) en un mezclador Turbula hasta que se obtiene una mezcla homogénea (mezcla A). La mezcla A resultante se mezcla con una combinación de 0.2200 mg de budesonida micronizada y 0.01224 mg de dihidrato de fumarato de formoterol micronizado que tiene un tamaño de partícula $d_{0.5}$ por volumen de aproximadamente 2 μm (mezcla B). La mezcla B se pasa a través de un tamiz de 0.3 mm sin causar ningún cambio en el tamaño de partícula. La mezcla resultante se mezcla en el mezclador Turbula durante 75 minutos más para dar una mezcla homogénea. Mientras tanto, se usa un eliminador electrostático a través de todo el proceso de producción para reducir las cargas electrostáticas de las sustancias que tienen un tamaño de partícula micronizado en la formulación. La densidad a granel vertida de la mezcla final es 0.49 g/ml como se midió mediante el uso de algunos métodos conocidos como se describe en "Powder testing guide: Methods of measuring the physical properties of Bulk powders," L. Svarovsky, Elsevier Applied Science 1987, pp. 84-86.

La mezcla en polvo para el inhalador en polvo seco preparado como se describió anteriormente se llena en cápsulas.

Ejemplo 7

Se mezclan 0.3291 mg de monohidrato de lactosa fino que tiene un tamaño de partícula $d_{0.9}$ por volumen de aproximadamente 25 μm y 4.6249 mg de monohidrato de lactosa grueso que tiene un tamaño de partícula $d_{0.5}$ por volumen de aproximadamente 75 μm como se determinó por el método de difracción láser (análisis Malvern) en un mezclador Turbula hasta que se obtiene una mezcla homogénea (mezcla A). La mezcla A resultante se mezcla con una combinación de 0.2200 mg de budesonida micronizada y 0.01224 mg de dihidrato de fumarato de formoterol micronizado que tiene un tamaño de partícula $d_{0.5}$ por volumen de aproximadamente 2 μm (mezcla B). La mezcla B se pasa a través de un tamiz de 0.3 mm sin causar ningún cambio en el tamaño de partícula. La mezcla resultante se mezcla en el mezclador Turbula durante 75 minutos más para dar una mezcla homogénea. Mientras tanto, se usa un eliminador electrostático a través de todo el proceso de producción para reducir las cargas electrostáticas de las sustancias que tienen un tamaño de partícula micronizado en la formulación. La densidad a granel vertida de la mezcla final es 0.49 g/ml como se midió mediante el uso de algunos métodos conocidos como se describe en "Powder testing guide: Methods of measuring the physical properties of Bulk powders," L. Svarovsky, Elsevier Applied Science 1987, pp. 84-86.

La mezcla en polvo para el inhalador en polvo seco se preparó como se describió anteriormente se llena en las cavidades de las ampollas.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación en polvo seco que comprende
 - 5 a. un dihidrato de fumarato de formoterol micronizado y budesonida micronizada y,
 - b. monohidrato de lactosa como un portador que comprende partículas de monohidrato de lactosa finas y partículas de monohidrato de lactosa gruesas; el tamaño de partícula $d_{0.5}$ por volumen de las partículas de monohidrato de lactosa finas está entre $0.5\ \mu\text{m}$ y $25\ \mu\text{m}$ y el tamaño de partícula $d_{0.5}$ por volumen de las partículas de monohidrato de lactosa gruesas está entre $40\ \mu\text{m}$ y $200\ \mu\text{m}$,
- 10 caracterizado porque la densidad a granel vertida de la formulación en polvo seco está entre $0.42\ \text{g/ml}$ y $0.57\ \text{g/ml}$.
2. La formulación en polvo seco de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el tamaño de partícula $d_{0.9}$ por volumen de las partículas de monohidrato de lactosa finas es menor que el tamaño de partícula $d_{0.5}$ por volumen de las
- 15 partículas de monohidrato de lactosa gruesas.
3. La formulación en polvo seco de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el tamaño de partícula $d_{0.9}$ por volumen de las partículas de monohidrato de lactosa finas es inferior a $60\ \mu\text{m}$.
- 20 4. La formulación en polvo seco de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la proporción en peso de las partículas de monohidrato de lactosa finas a las partículas de monohidrato de lactosa gruesas está entre 1:99 y 50:50.
- 25 5. La formulación en polvo seco de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la formulación comprende $1\ \mu\text{g}$ a $4000\ \mu\text{g}$ de dihidrato de fumarato de formoterol micronizado y budesonida micronizada y $25\ \mu\text{g}$ a $50\ \mu\text{g}$ de monohidrato de lactosa por dosificación.