(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 672 383**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/14 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.07.2015** **PCT/EP2015/065599**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **14.01.2016** **WO16005447**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2015** **E 15744132 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018** **EP 3166594**

(54) Título: **Un procedimiento de preparación de las formulaciones de inhalación**

(30) Prioridad:

09.07.2014 TR 201408049

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.06.2018

(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
AKDAS, ÖZLEM

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 672 383 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

Un procedimiento de preparación de las formulaciones de inhalación

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento usado para la preparación de formulaciones de polvo seco para inhalación.

Antecedentes de la invención

Para tratar un número de enfermedades respiratorias tales como asma, enfermedad obstructiva crónica (COPD), es útil para administrar la sustancia activa por inhalación. Preferiblemente, las formulaciones de polvo seco para el tratamiento de enfermedades respiratorias se administran por 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 efectos secundarios sistémicos mínimos. En DPI, las sustancias activas se administran como un polvo después de formularlas con portadores inertes, que incluyen lactosa, glucosa y manitol. En comparación con otros sistemas de administración de fármacos pulmonares, tales como los nebulizadores y pMDI, los DPI ofrecen varias ventajas, incluida una mejor estabilidad del fármaco (esto es, estabilidad del principio activo), una mayor precisión en la dosificación, eliminación de la coordinación mano a boca, entrega accionada por la respiración y en consecuencia, una mejora general en el cumplimiento del paciente.

Por lo general, los DPI contienen un sistema de dosificación, que contiene la formulación en polvo ya sea en un suministro en masa o cuantificada en dosis individuales almacenadas en compartimentos de dosis unitaria, como cápsulas de gelatina dura o blísteres. Los contenedores a granel están equipados con un sistema de medición operado por el paciente para aislar una sola dosis del polvo inmediatamente antes de la inhalación.

Las formulaciones de polvo seco se formulan generalmente en forma de una mezcla en polvo de portador grueso y sustancia activa micronizada con diámetros de partícula aerodinámica media en masa de 1-5 μm. Solo se necesita una pequeña cantidad de partículas de sustancia activa micronizada por dosis única para proporcionar el efecto terapéutico deseado. Dado que el tamaño de las partículas de sustancia activa es muy pequeño, tiene una fluidez muy pobre y es muy difícil llenar la pequeña cantidad de partículas de sustancia activa en compartimentos de dosis unitaria o contenedores a granel. La mala fluidez también es perjudicial para la sustancia activa incapaz de abandonar el inhalador y permanecer adherida al interior del inhalador o dejar el inhalador como grandes aglomerados; las partículas aglomeradas, a su vez, no pueden alcanzar los sitios bronquiolares y alveolares de los pulmones. La incertidumbre en cuanto al grado de aglomeración de las partículas entre cada actuación del inhalador y también entre los inhaladores y diferentes lotes de partículas, también conduce a una baja reproducibilidad de la dosis. Debido a su escasa fluidez y a su tendencia a la aglomeración extrema, también es difícil lograr una alta reproducibilidad de la dosis con partículas de sustancias activas micronizadas.

El manejo exitoso de las enfermedades respiratorias tales como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) depende de lograr el suministro apropiado de sustancias activas inhaladas al pulmón y mejorar la deposición pulmonar. Para este fin, es necesario preparar las formulaciones de polvo seco con alta reproducibilidad de dosis. La alta dosis de reproducibilidad requiere una excelente uniformidad de contenido y un peso de dosis reproducible del polvo en el sistema de dosificación (cápsula, blíster, recipiente a granel, etc.) así como la descarga completa de este sistema de dosis por el aire inspiratorio durante la inhalación.

Por lo tanto, el objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento que se use para preparar la formulación homogénea de polvo seco con una alta uniformidad de contenido que permita lograr una alta reproducibilidad de la dosis.

Descripción detallada de la invención

La sustancia activa se tiene que diluir con portadores apropiados para preparar la formulación de polvo seco para inhalación. Las partículas del portador se utilizan para mejorar la fluidez de la sustancia activa, mejorando de este modo la precisión de la dosificación, minimizando la variabilidad de la dosis en comparación con la sustancia activa sola y haciéndolas más fáciles de manejar durante las operaciones de fabricación. Adicionalmente, con el uso de partículas portadoras, las partículas de sustancia activa se emiten desde los compartimentos de medicamento (cápsula, blísteres, etc.) más fácilmente, por consiguiente, se puede lograr la descarga completa de los compartimentos de medicamento por el aire inspiratorio durante la inhalación y la eficacia de inhalación en términos de dosis emitida y fracción de partículas finas (FPF) aumenta.

Adicionalmente, la absorción de humedad puede afectar directamente la fluidez de los polvos micronizados y la fuerza para separar las partículas de sustancia activa micronizada de la superficie del portador. Se sabe que el uso de un aditivo tal como estearato de magnesio, también ayuda a minimizar la influencia de la humedad penetrante durante el almacenamiento de dicha formulación y da como resultado que la formulación de polvo seco sea más

estable frente a la humedad. De este modo, la calidad de la formulación farmacéutica permanece considerablemente mejor que las formulaciones convencionales que están exentas de estearato de magnesio incluso durante el almacenamiento bajo condiciones extremas de temperatura y humedad. Por lo tanto, el uso de estearato de magnesio también mejora la resistencia a la humedad de las formulaciones de polvo seco.

La sustancia activa tiene que mezclarse con un portador y/o partículas de aditivos usando tecnología de mezcla en polvo para preparar la formulación de polvo seco. Para una alta reproducibilidad de dosis, también es necesario realizar un procedimiento de mezcla eficiente que se use para preparar la formulación de polvo seco con una alta uniformidad de contenido. Por lo tanto, el procedimiento que se usa para preparar la formulación de polvo seco tiene un papel importante para producir la formulación homogénea de polvo seco en términos de lograr una alta uniformidad de contenido y alta reproducibilidad de dosis.

Sorprendentemente, se ha descubierto que un procedimiento para la preparación de la formulación de polvo seco para inhalación permite que dicha formulación se produzca con una alta uniformidad de contenido para lograr una alta dosis de reproducibilidad.

El procedimiento según la presente invención se usa para la preparación de la formulación de polvo seco que comprende una sustancia activa, un portador farmacéuticamente aceptable y estearato de magnesio. El procedimiento de la invención para preparar la formulación de polvo seco se caracteriza porque una sustancia activa y un aditivo se añaden alternativamente capa por capa a un aparato de mezcla apropiado mientras que un portador farmacéuticamente aceptable se dosifica continuamente en el mismo aparato de mezcla al mismo tiempo.

En otra realización de la presente invención, la sustancia activa y el aditivo se dividen en el mismo número de porciones de igual tamaño por separado. Luego, se añaden alternativamente capa por capa en el aparato de mezcla mientras que el portador farmacéuticamente aceptable se dosifica continuamente en el mismo aparato de mezcla al mismo tiempo. Adicionalmente, la mezcla avanza sin interrupción mientras el portador, el estearato de magnesio y la sustancia activa se añaden según el procedimiento de la invención al aparato de mezcla y una vez completada la adición de todos los componentes en el aparato de mezcla, la mezcla se lleva a cabo un poco más de tiempo. El período de mezcla, después de completar todos los componentes, es de entre 5 y 210 minutos, preferiblemente de 10 y 180 minutos, más preferiblemente de 15 y 150 minutos, más preferiblemente de 20 y 125 minutos.

Dentro del alcance de la invención, el término "tamaño igual" significa que las cantidades de las partes de cualquier componente (la sustancia activa o el aditivo) son iguales entre sí y la variabilidad de las cantidades de las porciones es ±5%, preferiblemente ±3%, más preferiblemente ±2%, lo más preferiblemente ±1% en peso.

En otra realización de la presente invención, la sustancia activa y el aditivo se dividen en al menos dos, preferiblemente entre 2 y 60, más preferiblemente 2 y 45, lo más preferiblemente 2 y 30 porciones de igual tamaño por separado. Además, el tamaño de las porciones de cada componente (el aditivo o la sustancia activa) depende de la cantidad total del componente. En otras palabras, si la cantidad total del aditivo es mayor que la cantidad total de la sustancia activa, cuando el aditivo y la sustancia activa se dividen en el mismo número de porciones de igual tamaño por separado, el tamaño de cada porción del aditivo también será más que el tamaño de cada porción de la sustancia activa.

En una realización de la presente invención, el aditivo que se usa en la formulación de polvo seco preparado mediante el procedimiento de la invención es preferiblemente estearato de magnesio.

En otra realización de la presente invención, los componentes, que son el portador, el estearato de magnesio y la sustancia activa, se añaden al aparato de mezcla apropiado a través de un aparato de cribado apropiado. Si se desea, una vez que el procedimiento de mezcla ha finalizado, toda la mezcla de polvo se puede pasar a través de un aparato de cribado al menos una vez. Según la invención, la sustancia activa y el aditivo se añaden alternativamente capa por capa en el aparato de mezcla. Esta adición en capas se inicia preferiblemente con la porción de la sustancia activa y se termina con la porción del estearato de magnesio. Esto proporciona una ventaja ya que cualquier residuo de la última porción de la sustancia activa que aún permanece en el aparato de cribado se puede transportar al aparato de mezcla por medio de la última porción del estearato de magnesio. Los componentes de la formulación de polvo seco preparados mediante el procedimiento de la invención se añaden preferiblemente a través de un aparato de cribado, preferiblemente un tamiz, con un tamaño de malla de 0.05 a 3 mm, más preferiblemente de 0.1 a 1.0 mm, lo más preferiblemente de 0.1 a 0.5 mm.

Según la presente invención, el tamiz que se usa en el procedimiento de la invención es apropiado para tamizar materiales que se usan para preparar formulaciones farmacéuticas.

En otra realización de la presente invención, los componentes en el procedimiento se mezclan usando cualquier aparato de mezcla apropiado, tal como un mezclador de alto cizallamiento (por ejemplo un mezclador de serie QMM, PMA o TRV) o un mezclador de tambor de bajo cizallamiento (un mezclador Turbula). La mezcla durante la preparación de la formulación de polvo seco se realiza usando un mezclador de alto cizallamiento o un mezclador de

tambor de bajo cizallamiento, según corresponda, con la tasa de velocidad de 2 a 250 rpm, preferiblemente de 5 a 100 rpm, más preferiblemente de 10 a 60 rpm.

En otra realización de la presente invención, el aparato de mezcla en el que se mezclan los componentes de las formulaciones de polvo seco (el portador farmacéuticamente aceptable, el aditivo y la sustancia activa) es preferiblemente un recipiente de mezcla apropiado.
.
En otra realización de la presente invención, el portador farmacéuticamente aceptable contenido en la formulación de polvo seco preparado mediante el procedimiento de la invención se selecciona del grupo que comprende lactosa, manitol, glucosa, trehalosa, celobiosa, sorbitol, maltitol o una combinación de dos o más de ellos, por ejemplo, una combinación de manitol y glucosa, o manitol y trehalosa, o manitol y sorbitol, o manitol y celobiosa, o manitol y maltitol, o lactosa y manitol, o lactosa y glucosa, o lactosa y trehalosa , o lactosa y sorbitol, o lactosa y celobiosa, o lactosa y maltitol. Según la presente invención, la lactosa se usa preferiblemente como el portador farmacéuticamente aceptable. La lactosa usada en el procedimiento según la invención es preferiblemente lactosa anhidra o monohidrato de lactosa.

Según la invención, "farmacéuticamente aceptable" se refiere a las propiedades y/o sustancias que son aceptables para el paciente desde un punto de vista farmacológico-toxicológico y a la formulación farmacéutica de fabricación.

La cantidad del portador farmacéuticamente aceptable es mucho mayor que la cantidad total de la sustancia activa y el estearato de magnesio en la formulación de polvo seco preparada mediante el procedimiento de la presente invención. Por lo tanto, el tamaño de partícula de las partículas de portador también es importante para las propiedades de flujo de la formulación de polvo seco preparada por el procedimiento según la invención. Por lo tanto, el diámetro medio del volumen del portador farmacéuticamente aceptable, preferiblemente lactosa, usado en el procedimiento de la invención, es entre 30 μm y 250 μm, por ejemplo 35 μm, 40 μm, 45 μm, 50 μm, 55 μm, 60 μm, 65 μm, 70 μm, 75 μm, 80 μm, 85 μm, 90 μm, 95 μm, 100 μm, 105 μm, 110 μm, 115 μm, 120 μm, 125 μm, 130 μm, 135 μm, 140 μm, 145 μm, 150 μm, 155 μm, 160 μm, 165 μm, 170 μm, 175 μm, 180 μm, 185 μm, 190 μm, 195 μm, 200 μm, 205 μm, 210 μm, 215 μm, 220 μm, 225 μm, 230 μm, 235 μm, 240 μm, 245 μm; preferiblemente entre 40 μm y 225 μm, por ejemplo 43 μm, 48 μm, 57 μm, 64 μm, 76 μm, 82 μm, 93 μm, 106 μm, 119 μm, 121 μm, 133 μm, 142 μm, 151 μm, 165 μm, 173 μm, 186 μm, 192 μm, 203 μm, 207 μm, 211 μm, 216 μm, 218 μm, 222 μm; más preferiblemente entre 45 μm y 215 μm, por ejemplo 47 μm, 52 μm, 58 μm, 66 μm, 72 μm, 83 μm, 91 μm, 103 μm, 117 μm, 125 μm, 132 μm, 138 μm, 143 μm, 149 μm, 154 μm, 159 μm, 162 μm, 168 μm, 174 μm, 179 μm, 183 μm, 188 μm, 192 μm, 197 μm, 206 μm, 209 μm, 213 μm; más preferiblemente 50 μm y 200 μm, por ejemplo 53 μm, 59 μm, 64 μm, 73 μm, 77 μm, 81 μm, 83 μm, 86 μm, 89 μm, 92 μm, 97 μm, 99 μm, 101 μm, 106 μm, 112 μm, 114 μm, 118 μm, 121 μm, 133 μm, 146 μm, 151 μm, 156 μm, 161 μm, 167 μm, 177 μm, 179 μm, 184 μm, 189 μm, 194 μm, 199 μm.

El portador está presente en la formulación de polvo seco preparada mediante el procedimiento según la invención en una cantidad de 70% a 99%, preferiblemente en una cantidad de 85% a 99%, más preferiblemente en una cantidad de 90% a 99%, más preferiblemente en una cantidad de 95% a 99% en peso en base a la cantidad total de la formulación de polvo seco.

Por otro lado, según la presente invención, el portador farmacéuticamente aceptable usado en el procedimiento de la invención puede consistir preferiblemente en dos fracciones, cada una de las cuales tiene un tamaño de partícula diferente; portador fino y portador grueso. El tipo del portador fino puede ser el mismo o diferente del tipo del portador grueso: el portador fino y el portador grueso pueden constituir una combinación de manitol y glucosa, o manitol y trehalosa, o manitol y sorbitol, o manitol y celobiosa, o manitol y maltitol, o lactosa y manitol, o lactosa y glucosa, o lactosa y trehalosa, o lactosa y sorbitol, o lactosa y celobiosa, o lactosa y maltitol. Según la presente invención, la lactosa se usa preferiblemente tanto como portador fino como portador grueso en el procedimiento de la presente invención. En una realización de la presente invención, la lactosa es lactosa anhidra o monohidrato de lactosa.

Si la formulación de polvo seco preparada mediante el procedimiento según la invención comprende un portador fino y un portador grueso (preferiblemente lactosa fina y lactosa gruesa), el portador fino y el portador grueso se mezclan para obtener una mezcla de portador antes de que se mezclen con la sustancia activa y el aditivo. Preferiblemente, el portador fino y el portador grueso se mezclan de tal manera que el portador fino y grueso se añaden alternativamente capa por capa comenzando desde el portador grueso al aparato de mezcla para obtener una mezcla portadora.

Se sabe que la adición de materiales de baja energía superficial libre tal como estearato de magnesio a la formulación de polvo seco basada en portador aumenta la eficacia de aerosolización de las formulaciones de polvo seco, disminuyendo la adhesión de sustancia activa-portador y facilitando de este modo la separación de la sustancia activa en la actuación del dispositivo. Adicionalmente, el uso del estearato de magnesio en la formulación de polvo seco preparado por el procedimiento de la presente invención, también ayuda a minimizar la influencia de la humedad penetrante durante el almacenamiento de dicha formulación y da como resultado que dicha formulación

sea más estable frente a la humedad. De este modo, la calidad de la formulación farmacéutica permanece considerablemente mejor que las formulaciones convencionales que están exentas de estearato de magnesio incluso durante el almacenamiento en condiciones extremas de temperatura y humedad. Por lo tanto, el uso de estearato de magnesio también mejora la resistencia a la humedad de las formulaciones de polvo seco. Sin embargo, el estearato de magnesio es poco soluble en agua, su presencia en tal cantidad puede suscitar cierta preocupación en cuanto a una potencial irritación o toxicidad de este excipiente, parte del cual puede ser inhalado por el paciente junto con la sustancia activa. Por lo tanto, es importante determinar la concentración óptima del estearato de magnesio que permite eliminar o minimizar la posible irritación o toxicidad de este excipiente mientras se equilibran las fuerzas interparticulares entre la sustancia activa y la superficie del portador, lo que permitirá la máxima deposición de aerosolización y minimizará la influencia de humedad penetrante durante el almacenamiento de la formulación. Según la presente invención, la cantidad total óptima del estearato de magnesio se encuentra en menos del 1.5% en peso en base a la cantidad total de la formulación de polvo seco para lograr los efectos mencionados anteriormente al mismo tiempo. La cantidad total preferida del estearato de magnesio contenido en la formulación de polvo seco preparada por el procedimiento según la invención está entre 0.02% y 1.0%, por ejemplo 0.04%, 0.06%, 0.08%, 0.2%, 0.25%, 0.30%, 0.35%, 0.40%, 0.45%, 0.55%, 0.60%, 0.65%, 0.70%, 0.75%, 0.80%, 0.85%, 0.90%, 0.95%; la cantidad total más preferida del estearato de magnesio contenido en la formulación de polvo seco preparada mediante el procedimiento según la invención está entre 0.05% y 0.75%, por ejemplo 0.075%, 0.085%, 0.14%, 0.18%, 0.24%, 0.28%, 0.34%, 0.38%, 0.44%, 0.48%, 0.52%, 0.56%, 0.64%, 0.68%, 0.72%; la cantidad total más preferida del estearato de magnesio contenido en la formulación de polvo seco preparada por el procedimiento según la invención está entre 0.10% y 0.50%, por ejemplo 0.13%, 0.16%, 0.19%, 0.21%, 0.23%, 0.26%, 0.29%, 0.31%, 0.33%, 0.36%, 0.39%, 0.42%, 0.46%, 0.49%, en peso en base a la cantidad total de la formulación de polvo seco.

El diámetro medio del volumen del estearato de magnesio contenido en la formulación de polvo seco preparado por el procedimiento de la invención está entre 1 μm y 100 μm, preferiblemente, 1 μm y 50 μm, más preferiblemente, 1 μm y 25 μm, más preferiblemente 1 μm y 15 μm.

El diámetro medio del volumen (Dv_{50} o $Dv_{0.5}$) es la mediana para una distribución de volumen de tal manera que el 50% del volumen del diámetro de partícula es menor que la mediana y el 50% del volumen del diámetro de las partículas es más que la mediana

El diámetro medio del volumen del portador farmacéuticamente aceptable, el estearato de magnesio y la sustancia activa usada en el procedimiento de la invención para preparar la formulación de polvo seco se miden preferiblemente por medio de un método de difracción láser. Más específicamente, el diámetro medio del volumen del portador y el diámetro medio del volumen del estearato de magnesio se miden usando un método de dispersión en seco usando aire como agente de suministro en un "Malvern Mastersizer 2000 Particle Size Analyzer". Por otro lado, el diámetro medio del volumen de la sustancia activa se mide usando una dispersión seca o un método de dispersión líquida, según corresponda, haciendo uso de un agente de suministro apropiado (aire, agua, solvente, etc.) en un "Malvern Mastersizer 2000 Particle Size Analyzer".

El portador farmacéuticamente aceptable tiene una gran distribución del tamaño de partícula mientras que la sustancia activa y el aditivo tienen una distribución de tamaño de partícula más pequeña. El procedimiento según la presente invención proporciona una formulación homogénea de polvo seco en términos de uniformidad de contenido que es necesaria para lograr una alta reproducibilidad de la dosis.

Dado que las partículas micronizadas, tales como el estearato de magnesio y la sustancia activa, tienen una gran energía superficial y, de este modo, son altamente adhesivas y cohesivas, tienen una baja fluidez y son propensas a formar partículas aglomeradas. Según la invención, en el procedimiento para la preparación de la formulación de polvo seco que comprende el estearato de magnesio y la sustancia activa, el método de adición de estos componentes es de gran importancia para la homogeneidad de la formulación. Cuando el portador farmacéuticamente aceptable, el estearato de magnesio y la sustancia activa se mezclan según el procedimiento de la invención, las partículas de estearato de magnesio se distribuyen homogéneamente sobre la superficie de partículas portadoras mucho más grandes, y debido a las fuerzas de adhesión y cohesión entre el portador y la sustancia activa se equilibra debido a esta distribución homogénea del estearato de magnesio, la sustancia activa también se distribuye homogéneamente entre la formulación de polvo seco cuando la sustancia activa se mezcla con el portador. En consecuencia, el procedimiento de la invención proporciona una formulación de polvo seco con buena uniformidad de contenido, y esto permite un pesaje de dosis reproducible del polvo en el sistema de dosificación (tales como cápsula, blíster, cartucho, etc.) y descarga completa de este sistema de dosificación mediante el aire inspiratorio durante la inhalación que son necesarios para la reproducibilidad alta de dosis.

La formulación de polvo seco que se prepara usando el procedimiento de la invención tiene también una buena fluidez para el llenado del inhalador. Esto también permite la medición precisa de dicha formulación de polvo seco. Por lo tanto, dicha formulación se puede llenar uniformemente en blísteres, cápsulas o depósitos usados adecuadamente en inhaladores de polvo seco, y de este modo, cualquier dosis inhalada por un paciente del blíster, cápsula o depósito respectivo durante la inhalación se puede administrar con una alta precisión de dosis. Una vez

dicho esto, la formulación de polvo seco con buenas propiedades de flujo también contribuye a una descarga casi completa del polvo del inhalador durante la inhalación.

La sustancia activa usada en el procedimiento de la presente invención se selecciona de un grupo que comprende esteroides tales como alcometasona, beclometasona, dipropionato de beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, deflazacort, diflucortolona, desoximetasona, dexametasona, fludrocortisona, flunisonida, fluocinolona, fluometolona, fluticasona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, hidrocortisona, triamcinolona, decanoato de nandrolona, sulfato de neomicina, nimexolona, metilprednisolona y prednisolona; broncodilatadores tales como agonistas β2, incluidos vilanterol, trifenatato de vilanterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, fenoterol, bambuterol, bitolterol, sibenadet, metaproterenol, epinefrina, isoproterenol, pirbuterol, procaterol, terbutalina e isoetarina antimuscarínicos, incluidos ipratropio y tiotropio, y xantinas, incluido aminofilina y teofilina; nitratos tales como mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida y trinitrato de glicerilo; antihistamínicos tales como azelastina, clorfeniramina, astemizol, cetirizina, cinarizina, desloratadina, loratadina, hidroxizina, difenhidramina, fexofenadina, ketotifeno, prometazina, trimeprazam y terfenadina; agentes antiinflamatorios tales como piroxicam, nedocromil, bencidamina, diclofenaco sódico, ketoprofeno, ibuprofeno, heparinoide, cromoglicato, fasafungina, lodoxamida e inhibidores de la p38 MAP quinasa, agentes anticolinérgicos tales como atropina, benzatropina, bipenden, ciclopentolato, oxibutinina, orfenadina, glicopirronio, glicopirrolato, prociclidina, propantelina, propiverina, tiotropio, trihexifenidilo, tropicamida, trospio, bromuro de ipratropio y bromuro de oxitropio; antagonistas del receptor de leucotrieno tales como montelukast y zafirlukast; sales, solvatos, enantiómeros, mezclas racémicas o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Como se usa en este documento, el término "sustancia activa" se refiere a una sustancia, como un compuesto químico o complejo que tiene un efecto fisiológico beneficioso mensurable en el cuerpo, tal como un efecto terapéutico en el tratamiento y la profilaxis de una enfermedad o trastorno, cuando se administra en una cantidad eficaz.

La frase "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de una sustancia que produce algún efecto local o sistémico deseado a una proporción beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento.

La presente invención se refiere en particular al procedimiento de preparación de una formulación de polvo seco que contiene la sustancia activa en una cantidad de 0.05 a 2.5%, más preferiblemente presente en una cantidad de 0.05 a 1.5%, más preferiblemente presente en una cantidad de 0.1 al 1.0% en peso en base a la cantidad total de la formulación de polvo seco. El diámetro medio volumétrico de la sustancia activa contenida en la formulación de polvo seco preparada por el procedimiento de la invención está entre 0.5 μm y 15 μm, preferiblemente 1 μm y 10 μm, más preferiblemente 1 μm y 6 μm, más preferiblemente 1 μm y 4.5 μm.

En otra realización de la presente invención, la sustancia activa usada en el procedimiento de preparación de la formulación de polvo seco es preferiblemente vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, más preferiblemente trifenilacetato de vilanterol (esto es, trifenatato de vilanterol).

El vilanterol es un LABA (agonista del adrenoceptor β_2 de acción prolongada) con una duración de acción de 24 horas que se usa para la preparación de un medicamento en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como el asma, las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD), infección del tracto respiratorio y enfermedad del tracto respiratorio superior. También se conoce con el nombre químico de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil) fenol. El vilanterol o sus sales farmacéuticamente aceptables, en particular las sales de acetato, trifenilacetato, α-fenilcinamato, 1-naftoato y (R) -mandelato, se describen específicamente en el documento WO03/024439A1, así como en el método de preparación del mismo.

Es necesario suministrar la sustancia activa con una acción de 24 horas, tales como vilanterol, a los pulmones en una cantidad eficaz para el tratamiento, para garantizar el mantenimiento del efecto de la sustancia activa durante 24 horas de duración para el éxito de la administración una vez al día de dicha formulación. Por lo tanto, el procedimiento según la invención es útil para preparar la formulación de polvo seco que comprende vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente trifenilacetato de vilanterol, con buena uniformidad de contenido y proporcionando también de este modo una alta reproducibilidad de dosis para garantizar el mantenimiento del efecto de la sustancia activa durante 24 horas de duración después de cada inhalación.

Más específicamente, a la luz de la descripción mencionada anteriormente, el procedimiento según la presente invención para la preparación de la formulación de polvo seco caracterizado porque el trifenilacetato de vilanterol y el estearato de magnesio se añaden alternativamente capa por capa a un aparato de mezcla apropiado mientras la lactosa se dosifica continuamente en el mismo aparato de mezcla al mismo tiempo.

Dentro del alcance de la invención, la dosis emitida (ED) es la masa total de la sustancia activa emitida desde el dispositivo tras la actuación. No incluye el material que queda dentro o sobre las superficies del dispositivo. La ED se mide recogiendo la masa total emitida desde el dispositivo en un aparato frecuentemente identificado como un

aparato de muestreo de uniformidad de dosis (DUSA), y recuperándolo mediante un ensayo químico húmedo cuantificado validado.

Dentro del alcance de la invención, la dosis de partículas finas (FPD) es la masa total de sustancia activa que se emite desde el dispositivo tras el accionamiento que está presente en un tamaño de partícula aerodinámica mediano másico menor que un límite definido. Este límite generalmente se toma como 5 μm si no se indica expresamente como un límite alternativo, como 3 μm o 1 μm, etc. La FPD se mide con un impactador o borboteador, tal como un impactador de doble etapa (TSI), impactador de múltiples etapas (MSI), impactador de cascada de Andersen o impactador de próxima generación (NGI). Cada impactador o borboteador tiene un punto de corte de recolección de tamaño de partícula aerodinámico predeterminado para cada etapa. El valor de FPD se obtiene mediante la interpretación de la recuperación de sustancia activa etapa por etapa cuantificada mediante un ensayo cuantitativo de química húmeda validado donde se usa ya sea un corte de etapa simple para determinar FPD o se usa una interpolación matemática más compleja de la deposición etapa por etapa.

El término "diámetro aerodinámico medio másico" (MMAD) es una medida del tamaño aerodinámico de una partícula de aerosol dispersa. El diámetro aerodinámico se usa para describir una partícula en aerosol en términos de su comportamiento de sedimentación, y es el diámetro de una esfera de densidad unitaria que tiene la misma velocidad de sedimentación, generalmente en el aire, que la partícula en cuestión. El diámetro aerodinámico abarca la forma, la densidad y el tamaño físico de las partículas. MMAD se refiere al punto medio o mediana de la distribución aerodinámica del tamaño de partícula de una colección de partículas en aerosol determinada por impactador de cascada de Andersen (ACI), impactador de próxima generación (NGI) o impactador Marple Miller en cada una de las velocidades de flujo comunes. Según la presente invención, el diámetro medio de partícula aerodinámico másico de la sustancia activa está entre 1 y 5 μm.

La fracción de partículas finas (FPF) se define normalmente como la FPD dividido por la ED y expresada como un porcentaje. En este documento, la FPF de ED se conoce como $FPF_{(ED)}$ y se calcula como

$$FPF_{(ED)}=(FPD/ED)\times 100\%$$

Según la presente invención, la reproducibilidad de la dosis se mide en términos de desviación estándar relativa (% RSD) y es del orden de menos del 20%, menos del 15 %, menos del 10 %, menos del 5 %, o menos del 3 %. Por lo tanto, la buena uniformidad de contenido y la alta dosis de reproducibilidad conseguida mediante el procedimiento de la presente invención garantizan la administración de la sustancia activa a los pulmones en la cantidad eficiente necesaria para el tratamiento deseado de enfermedades respiratorias tras cada inhalación.

La formulación de polvo seco que se obtiene mediante el procedimiento según la presente invención se puede administrar mediante cualquier dispositivo de inhalación apropiado que esté adaptado para administrar una cantidad controlada de dicha formulación farmacéutica en forma de polvo seco a un paciente. Los dispositivos de inhalación apropiados pueden confiar en la energía de aerosol de la propia respiración del paciente para expeler y dispersar la dosis de polvo seco. Alternativamente, esta energía puede proporcionarse mediante una fuente de energía independiente del esfuerzo de inhalación del paciente, tal como por impulsores, fuentes de gas presurizado creadas por el paciente/dispositivo o físicamente (por ejemplo, gas comprimido) o fuentes de energía almacenadas químicamente. Los dispositivos de inhalación apropiados también pueden ser del tipo de depósito, esto es, donde la dosis se retira de un recipiente de almacenamiento usando un dispositivo de dosificación diseñado adecuadamente o alternativamente, dispositivos de inhalación que liberan sustancia activa de unidades predosificadas por ejemplo, blísteres, cartuchos o cápsulas.

Hay diversos tipos de inhaladores de polvo seco, por ejemplo, inhaladores de polvo seco de depósito, inhaladores de polvo seco de dosis unitaria, inhaladores de polvo seco multidosis predosificadas, inhaladores nasales o insufladores. La formulación de polvo seco que se obtiene mediante el procedimiento según la presente invención se puede presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, se puede presentar en cápsulas, cartuchos o blísteres para uso en un inhalador o insuflador.

La formulación de polvo seco que se obtiene mediante el procedimiento según la presente invención es adecuada para la administración mediante inhalación oral y nasal.

El empaquetado de la formulación de polvo seco que se obtiene mediante el procedimiento según la presente invención puede ser apropiado para la administración de dosis unitaria o multidosis. En una realización, la formulación de polvo seco que se obtiene mediante el procedimiento según la presente invención apropiada para la administración por inhalación se puede incorporar en una pluralidad de recipientes de dosis sellados provistos en paquete (s) de medicamento (por ejemplo, blíster) montado dentro de un dispositivo de inhalación apropiado. Los recipientes se pueden romper, pelar o de otro modo se pueden abrir uno a la vez y las dosis de la composición de polvo seco se pueden administrar por inhalación en una boquilla del dispositivo de inhalación, como es sabido en la

técnica. El paquete de medicamento puede adoptar un número de formas diferentes, por ejemplo, una forma de disco o una tira alargada.

La formulación de polvo seco que se obtiene mediante el procedimiento según la presente invención también se puede proporcionar como un depósito a granel en un dispositivo de inhalación, estando entonces el dispositivo provisto de un mecanismo de medición para dosificar una dosis de la composición a partir del depósito a un canal de inhalación donde la dosis medida puede ser inhalada por un paciente que inhala en la boquilla del dispositivo.

Un método de administración adicional para la formulación de polvo seco que se obtiene mediante el procedimiento según la presente invención es que las dosis medidas de la formulación se proporcionen en cápsulas (una dosis por cápsula) que luego se cargan en un dispositivo de inhalación. por lo general por el paciente bajo demanda. El dispositivo tiene medios para romper, perforar o abrir la cápsula de modo que la dosis pueda ser arrastrada al pulmón del paciente cuando inhala en la boquilla del dispositivo.

Si la formulación de polvo seco obtenida mediante el procedimiento según la invención se empaca en cápsulas (inhalettes) según la aplicación preferida mencionada anteriormente, las cápsulas se llenan con la cantidad de 3 a 30 mg, preferiblemente desde 5 a 25 mg, más preferiblemente de 10 a 25 mg de la formulación de polvo seco por cápsula. Por otra parte, si la formulación de polvo seco obtenida mediante el procedimiento según la invención se empaca en una tira de blísteres (preferiblemente una tira de blísteres despegable alargada) según la aplicación preferida mencionada anteriormente, los blísteres se llenan con la cantidad desde 2 a 15 mg, preferiblemente desde 3 a 13 mg, más preferiblemente desde 4 a 12.5 mg de la formulación de polvo seco por blíster. En el caso de que la sustancia activa sea vilanterol, preferiblemente trifenilacetato de vilanterol, la cápsula o el blíster contienen entre 1 μg y 100 μg, preferiblemente entre 2 μg y 75 μg, más preferiblemente 5 μg y 50 μg de vilanterol como base libre.

El vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede usar en combinación con una o más otras sustancias terapéuticamente activas como la sustancia activa usada en el procedimiento de la invención. La una o más otras sustancias terapéuticas se seleccionan de un grupo que comprende agentes antiinflamatorios, agentes anticolinérgicos (particularmente un antagonista del receptor muscarínico (M_1, M_2 o M_3)), otros agonistas de los receptores β_2, agentes antiinfecciosos (por ejemplo, antibióticos, antivirales), o antihistamínicos para la preparación de la formulación de polvo seco. En una realización adicional de la invención, una combinación que comprende vilanterol o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente trifenilacetato de vilanterol, junto con una o más sustancias otras terapéuticamente activas que se seleccionan de un grupo que comprende un agente antiinflamatorio (por ejemplo, un corticosteroide o un NSAID), un agente anticolinérgico, otro agonista de los receptores β_2 adrenérgicos, un agente antiinfeccioso (por ejemplo, un antibiótico o un antiviral), o un antihistamínico se utiliza en el procedimiento de la invención como sustancia activa.
Se prefieren las combinaciones que comprenden vilanterol o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente trifenilacetato de vilanterol, junto con un corticosteroide seleccionado de un grupo que comprende mometasona, fluticasona, budesonida; y/o un anticolinérgico seleccionado de un grupo que comprende tiotropio, oxitropio, glicopirronio, ipratropio, aclidinio; y/o un inhibidor de PDE-4 seleccionado de un grupo que comprende roflumilast, rolipram, ibudilast, cilomilast.

La (s) otra (s) sustancia (s) terapéutica (s) puede (n) usarse en forma de sales (por ejemplo, como sales de metal alcalino o amina o como sales de adición de ácido), o profármacos, o como ésteres (por ejemplo, ésteres de alquilo inferior), o como solvatos (por ejemplo, hidratos). También quedará claro que, cuando sea apropiado, las sustancias terapéuticas se pueden usar en forma ópticamente pura.

La formulación de polvo seco preparada mediante el procedimiento de la presente invención se usa en la profilaxis y el tratamiento de afecciones clínicas para las que está indicado un agonista selectivo de adrenorreceptor β_2. Tales afecciones incluyen enfermedades asociadas con obstrucción reversible de las vías respiratorias tales como asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD) (por ejemplo, bronquitis crónica y sibilante, enfisema), infección del tracto respiratorio y enfermedad del tracto respiratorio superior (por ejemplo, rinitis, incluyendo rinitis alérgica y estacional).

El siguiente ejemplo sirve únicamente para ilustrar la presente invención adicionalmente sin restringir su alcance a las realizaciones proporcionadas más adelante a modo de ejemplo.

Ejemplo

Contenido de la formulación	Cantidad (%)
Trifenilacetato de vilanterol	0.1% - 1.0%
Lactosa monohidratada	85% - 99%
Estearato de magnesio	0.02% - 1.0%
El rango de cantidad porcentual de cada componente (mostrado en la tabla) se calcula en peso en base a la cantidad total de la formulación de polvo seco.	

Para la preparación de la formulación en la tabla proporcionada anteriormente, inicialmente los componentes de la formulación se ponderan a la cantidad que cae dentro del intervalo que se muestra en la tabla anterior para cada componente. Si es necesario, cualquiera de los componentes de la formulación se microniza en un micronizador (por ejemplo, micronizador de molino de chorro de aire) para obtener dicho componente con el diámetro medio de volumen deseado definido en la descripción antes del procedimiento de mezcla. A continuación, se añaden el trifenilacetato de vilanterol y el estearato de magnesio alternativamente capa por capa a un aparato de mezcla apropiado, mientras que la lactosa monohidratada se dosifica continuamente en el mismo aparato de mezcla al mismo tiempo. El procedimiento de mezcla durante la preparación de la formulación de polvo seco se realiza usando un mezclador de alto cizallamiento o un mezclador de tambor giratorio de bajo cizallamiento, según sea apropiado, con la velocidad de 2 a 250 rpm.

REIVINDICACIONES

1. El procedimiento de preparación de la formulación de polvo seco caracterizado porque una sustancia activa y un aditivo se añaden alternativamente capa por capa a un aparato de mezcla apropiado mientras que un portador farmacéuticamente aceptable se dosifica continuamente en el mismo aparato de mezcla al mismo tiempo.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la sustancia activa y el aditivo se dividen en el mismo número de porciones de igual tamaño por separado.

3. El procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la sustancia activa y el aditivo se dividen en al menos dos porciones de igual tamaño por separado.

4. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a la reivindicación 3, en el que el aditivo es estearato de magnesio.

5. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el portador farmacéuticamente aceptable, el estearato de magnesio y la sustancia activa se añaden a través de un aparato de cribado apropiado.

6. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el portador farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que comprende lactosa, manitol, glucosa, trehalosa, celobiosa, sorbitol, maltitol o una combinación de dos o más de ellos.

7. El procedimiento según la reivindicación 6, en el que el portador farmacéuticamente aceptable es lactosa.

8. El procedimiento según la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en el que el diámetro medio del volumen de lactosa está entre 30 μm y 250 μm.

9. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la cantidad del estearato de magnesio es menor que 1.5% en peso en base a la cantidad total de la formulación de polvo seco.

10. El procedimiento según la reivindicación 9, en el que el diámetro medio del volumen del estearato de magnesio está entre 1 μm y 100 μm.

11. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la sustancia activa está en una cantidad de 0.05% a 2.5% en peso en base a la cantidad total de la formulación de polvo seco.

12. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la sustancia activa es trifenilacetato de vilanterol.