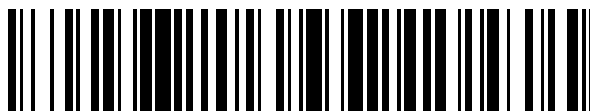


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 673 953**

51 Int. Cl.:

A61K 31/351 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.12.2009 PCT/JP2009/071380**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.07.2010 WO10074113**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.12.2009 E 09834911 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018 EP 2368548**

54 Título: **Composición farmacéutica de polvo seco para inhalación**

30 Prioridad:

24.12.2008 JP 2008328006
05.11.2009 JP 2009253610

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

26.06.2018

73 Titular/es:

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi- Honcho
Chuo-ku, Tokyo 103-8426, JP

72 Inventor/es:

MIYAJIMA, MAKOTO;
NODA, SHIGERU;
INOUE, KAZUHIRO;
KUMON, MICHIKO;
ISHIDA, KATSUYASU y
ISHIZUKA, HITOSHI

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 673 953 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica de polvo seco para inhalación

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de polvo seco para inhalación para el tratamiento o la prevención de infecciones de virus de la gripe cuyo componente medicinal es un compuesto que tiene actividad inhibidora de la neuraminidasa y que comprende un agente diluyente que tiene una distribución de tamaños de partícula específica según se define en las reivindicaciones adjuntas. La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica de polvo seco para inhalación para el tratamiento o la prevención de infecciones por virus de la gripe con una dosis específica y en una frecuencia de administración específica.

10 **Técnica antecedente**

La patente japonesa N° 3209946 (Documento de patente 1) divulga compuestos que tienen actividad inhibidora de la neuraminidasa, incluyendo el compuesto representado por la fórmula (I) mostrada más adelante. El compuesto representado por la fórmula (I) tiene una excelente actividad inhibidora de la neuraminidasa y se espera que sea útil como fármaco para el tratamiento o la prevención de las infecciones por el virus de la gripe. La patente japonesa N° 4205314 (Documento de patente 2) divulga que puede mantenerse una determinada concentración del compuesto representado por la fórmula (I) durante un largo tiempo en los tejidos respiratorios tales como el pulmón (Documento de patente 2).

20 El compuesto representado por la fórmula (I) puede producir el efecto de tratar/prevenir las infecciones por el virus de la gripe cuando se administra al sistema respiratorio de un sujeto y se permite que permanezca en los tejidos respiratorios (tales como la vía respiratoria superior y el pulmón) del sujeto. Por lo tanto, el compuesto representado por la fórmula (I) debe ser administrado no mediante absorción oral, sino mediante el uso de un procedimiento de dosificación y una forma de dosificación que puede administrarlo a los tejidos respiratorios a través de una vía parenteral.

25 Un inhalante es una forma de dosificación capaz de ser administrada a través de una vía parenteral. Los ejemplos de inhalantes incluyen un inhalante de dosis medidas, presurizado, que contiene un fármaco dispersado en un propelente licuado presurizado de manera que pueda ser liberado a la presión atmosférica y pueda ser inhalado; y un inhalante de polvo seco. Sin embargo, los inhalantes de dosis medidas, presurizados, en los que se usaba clorofluorocarbono como propelente, fueron reemplazados rápidamente por inhalantes de polvo seco durante la década de 1990, debido a las regulaciones contra el uso de clorofluorocarbonos y al alto efecto invernadero de los sustitutos del clorofluorocarbono sobre el medioambiente. Por ejemplo, un inhalante de polvo seco incluye zanamivir (nombre comercial: Relenza) (Documento de patente 3), que es un fármaco antigripal que tiene actividad inhibidora de la neuraminidasa al igual que la composición farmacéutica de polvo seco de la presente invención.

35 Específicamente, los inhalantes de polvo seco consisten en una formulación en polvo a ser inhalada y un dispositivo de inhalación. La formulación en polvo se almacena en un recipiente tal como una cápsula, una ampolla o un depósito o disco de dosificación en un dispositivo, desde el cual se inhala una dosis única del polvo mediante una inspiración por parte del sujeto. Se informa que el tamaño de las partículas capaces de alcanzar los tejidos respiratorios de los sujetos es de aproximadamente 2 a 4 μm (Documento no de patente 1). Se informa también que existe una correlación entre la cantidad de un fármaco que tiene un tamaño de partícula de 4,7 μm o menos (dosis de partículas finas) y la cantidad de fármaco que alcanza el pulmón (Documento no de patente 2). Por lo tanto, los medicamentos para inhalantes de polvo seco deben ser microparticulados.

40 Sin embargo, dicho fármaco microparticulado tiene un problema en el sentido de que tiene una fluidez baja por sí mismo y es difícil de manipular en el procedimiento de fabricación de una preparación. Dicho fármaco microparticulado se adhiere también al dispositivo y puede causar un problema de baja capacidad de pulverización.

45 Para estos problemas, se conocen tres procedimientos de mejora. Uno es un procedimiento de adición, a un fármaco microparticulado, de un vehículo que tiene un tamaño de partícula de 30 a 300 μm que es mayor que el del fármaco microparticulado, de manera que pueden mejorarse los problemas con las propiedades de fluidez y de adherencia del fármaco microparticulado. La lactosa, la glucosa o similares se usan como vehículo. Una parte de la superficie de las partículas de lactosa, glucosa o similares tiene una alta energía superficial, y el fármaco microparticulado depositado sobre dicha parte es menos probable que se separe del vehículo. Por lo tanto, cuando se usa lactosa, glucosa o similar como vehículo, se usa un procedimiento de fabricación (procedimiento de mezclado-a-pedido) que incluye primero revestir la parte de alta energía superficial con partículas finas y a continuación mezclar un fármaco microparticulado con las mismas (Documentos no de patente 3 y 4).

Otro es un procedimiento en el que las propias partículas de fármaco finas o una mezcla de partículas de fármaco finas y partículas de vehículo con el mismo tamaño de partícula se forman en agregados débilmente unidos con un tamaño de partícula mayor.

- 5 El otro es un procedimiento de formación del fármaco como partículas porosas con una alta porosidad basado en el principio de que las partículas porosas tienen un tamaño de partícula aerodinámico más pequeño que el tamaño de partícula geométrico. Se informa acerca de un caso en el que las partículas porosas muestran una capacidad para alcanzar el pulmón durante la inhalación, que es comparable a la de las partículas finas, mientras que tienen un tamaño de partícula a un nivel en el que es menos probable que ocurra un problema de fluidez o adherencia (Documento no de patente 5).
- 10 No se han encontrado formas de dosificación adecuadas para ser administradas a un receptor y administradas al sistema respiratorio para el compuesto representado por la fórmula (I), que exhibe una actividad inhibidora de la neuraminidasa excelente y se espera que sea útil como fármaco para el tratamiento y la prevención de infecciones del virus de la gripe. Ha existido una demanda para el desarrollo de un procedimiento de dosificación y una forma de dosificación adecuados para administrar el compuesto a los tejidos respiratorios.
- 15 Los fármacos antigripales existentes, que exhiben actividad inhibidora de la neuraminidasa de manera similar al compuesto representado por la fórmula (I), incluyen fosfato de oseltamivir (nombre comercial: Tamiflu, Documento de patente 4) y zanamivir (nombre comercial: Relenza, Documento de patente 3). Para la terapia, estos fármacos existentes deben administrarse repetidamente dos veces al día durante cinco días. Si puede reducirse la cantidad de dosis en comparación con la de estos fármacos existentes, puede mejorarse la conveniencia de la dosificación.
- 20 Debido a su propiedad de permanecer en sitios de crecimiento de virus como el pulmón y otros órganos durante un tiempo prolongado, se espera también que ofrezca la ventaja de que, después de la administración una o dos veces, la propagación de la infección vírica pueda inhibirse de manera que pueda prevenirse un daño secundario. De esta manera, ha existido una demanda del desarrollo de un fármaco antigripal que exhiba actividad inhibidora de la neuraminidasa a un nivel igual o superior al de los fármacos existentes y que pueda administrarse usando una cantidad de dosificación y una frecuencia de dosificación que proporcione una mejor comodidad de dosificación y una mejor prevención de propagación de infección que los fármacos existentes.
- 25

Documentos de la técnica anterior

Documentos de patente

- 30 [Documento de patente 1] Publicación de patente japonesa N° 3209946 (memoria descriptiva de la patente US N° 6340702, memoria descriptiva de la patente europea N° 823428)
- [Documento de patente 2] Publicación de patente japonesa N° 4205314
- [Documento de patente 3] Folleto de la solicitud de patente internacional abierta al público N° 91/16320
- [Documento de patente 4] Folleto de la solicitud de patente internacional abierta al público N° 96/26933

Documentos no de patente

- 35 [Documento no de patente 1] Thorax, 51, pp977-980 (1996)
- [Documento no de patente 2] Interpharm Press, pp273-281 (1996)
- [Documento no de patente 3] J. Pharm Pharmacol, 34, pp141-145 (1982)
- [Documento no de patente 4] Powder Technol, 11, pp41-44 (1975)
- [Documento no de patente 5] Science, 276, pp1868 (1997)

40 Divulgación de la invención

Problemas a resolver por la invención

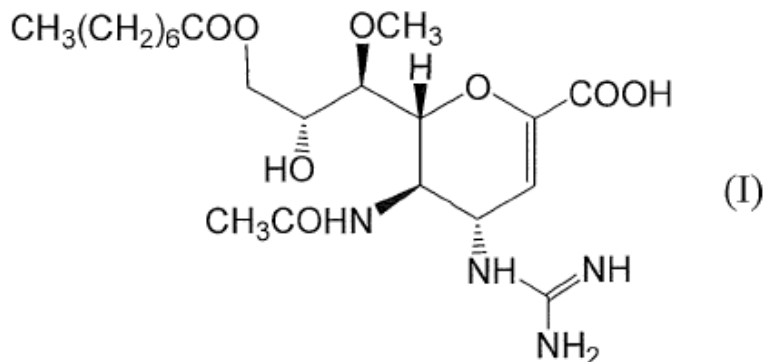
- 45 Los inventores de la presente invención han llevado a cabo una seria investigación durante muchos años sobre fármacos para el tratamiento/la prevención de infecciones por virus de la gripe. Como resultado, los inventores han encontrado que cuando un compuesto de fórmula (I) siguiente que tiene actividad inhibidora de la neuraminidasa se usa como un componente medicinal o cuando se añade un agente diluyente al mismo y cuando las distribuciones de tamaños de partícula del componente medicinal y el agente diluyente se controlan dentro de intervalos específicos, respectivamente, puede proporcionarse una composición farmacéutica de polvo seco para inhalación que sea administrado eficientemente a los tejidos respiratorios (tales como la vía respiratoria superior y

el pulmón) de un receptor (concretamente, tiene una alta capacidad para alcanzar el sistema respiratorio) y que tenga una fluidez, una capacidad de compactación, una dispersabilidad y una inhalabilidad excelentes. Los inventores han encontrado también buenas dosis y una buena frecuencia para la composición farmacéutica de polvo seco de la presente invención para inhalación y consiguieron de esta manera la presente invención.

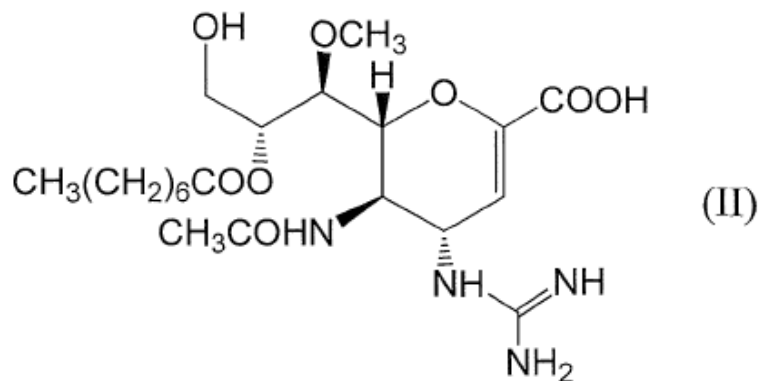
5 Medios para resolver los problemas

La presente invención se refiere a lo siguiente:

[1] Una composición farmacéutica de polvo seco para inhalación, que comprende como componente medicinal una forma cristalina de monohidrato de un compuesto representado por la fórmula (I):



y opcionalmente una forma cristalina de monohidrato de un compuesto representado por la fórmula (II):



30 , una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo, en la que la composición comprende del 15% en peso al 25% en peso, sobre una base anhidra, del componente medicinal, en la que el componente medicinal tiene un 50% en peso de tamaño de partícula de 3,2 μm o menos y un 90% en peso de tamaño de partícula de 8,0 μm o menos medido mediante un análisis de tamaño de partículas-procedimientos de difracción láser, y que comprende además un agente diluyente en el que el agente diluyente comprende:

un hidrato de lactosa que tiene una distribución de tamaños de partícula que satisface una de entre

(Condición-1): la distribución de tamaños de partícula del hidrato de lactosa medida mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula tiene

un 10% en peso de tamaño de partícula de 5 μm a 60 μm ,

35 un 50% en peso de tamaño de partícula de 50 μm a 110 μm , y

un 90% en peso de tamaño de partícula de 75 μm a 160 μm o

(Condición-2): en la distribución de tamaños de partícula medida mediante un procedimiento de arrastre de aire,

la fracción con un tamaño de partícula menor de 32 μm ,

la fracción con un tamaño de partícula menor de 63 µm, y la fracción con un tamaño de partícula menor de 100 µm constituyen del 5 al 10% en peso, del 70 al 100% en peso y el 100% en peso, respectivamente; y

otro hidrato de lactosa que tiene una distribución de tamaños de partícula que satisface una de entre

5 (Condición-3): la distribución de tamaños de partícula del hidrato de lactosa medida mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula tiene

un 10% en peso de tamaño de partícula de 3 µm o menos,

un 50% en peso de tamaño de partícula de 20 µm o menos, y

un 90% en peso de tamaño de partícula de 54 µm o menos o

10 (Condición-4): en la distribución de tamaños de partícula medida mediante un procedimiento de arrastre de aire,

la fracción con un tamaño de partícula menor de 45 µm,

la fracción con un tamaño de partícula menor de 63 µm, y

15 la fracción con un tamaño de partícula menor de 150 µm constituyen del 90 al 100% en peso, del 98 al 100% en peso y el 100% en peso, respectivamente.

[2] La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según el punto [1] anterior, que contiene como componente medicinal una forma cristalina de hidrato del compuesto representado por la fórmula (I) y opcionalmente una forma cristalina de hidrato del compuesto representado por la fórmula (II);

20 [3] La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según el punto [1] anterior, que contiene como componente medicinal una forma cristalina de monohidrato del compuesto representado por la fórmula (I) y opcionalmente una forma cristalina de monohidrato del compuesto representado por la fórmula (II);

[4] Una composición farmacéutica de polvo seco para inhalación, que consiste esencialmente en el componente medicinal según uno cualquiera de los puntos [1] a [3] anteriores;

25 [5] La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según uno cualquiera de los puntos [1] a [4] anteriores, en la que el componente medicinal tiene un 50% en peso de tamaño de partícula de 3,2 µm o menor y un 90% en peso de tamaño de partícula de 8,0 µm o menor medido mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula;

30 [6] La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según uno cualquiera de los puntos [1] a [5] anteriores, en la que el componente medicinal se prepara mediante un procedimiento de microparticulación seleccionado de entre el grupo que consiste en un procedimiento de pulverización en seco (el procedimiento de pulverización en seco se selecciona de entre el grupo que consiste en un procedimiento de molienda por chorro y un procedimiento de molienda por percusión), un procedimiento de pulverización en húmedo, un procedimiento de secado por pulverización y un procedimiento de liofilización;

35 [7] La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según uno cualquiera de los puntos [1] a [5] anteriores, en la que el procedimiento de microparticulación del componente medicinal es un procedimiento de molienda por chorro;

[8] La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según uno cualquiera de los puntos [1], [2], [3] y [5] a [7] anteriores, que contiene además un agente diluyente;

40 [9] La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según el punto [8] anterior, en la que el agente diluyente se selecciona de entre el grupo que consiste en un sacárido (el sacárido se selecciona de entre el grupo que consiste en lactosa, manitol, maltosa y glucosa), un aminoácido (el aminoácido se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilalanina, leucina y glicina), un lípido (el lípido se selecciona de entre el grupo que consiste en ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, éster de ácido graso de sacarosa, estearilfumarato de sodio y lecitina), una sal inorgánica (la sal inorgánica se selecciona de entre el grupo que consiste en fosfato de sodio, cloruro de sodio, fosfato de calcio dibásico y fosfato de calcio tribásico), un polímero de lactosa (el polímero de lactosa se selecciona de entre el grupo que consiste en polilactosa y un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico) y sus hidratos;

45

[10] La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según el punto [8] anterior, en la que el agente diluyente es hidrato de lactosa;

5 [11] La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según el punto [8] anterior, en la que el agente diluyente es un hidrato de lactosa o una mezcla de dos hidratos de lactosa que tienen diferentes distribuciones de tamaños de partícula;

[12] La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según el punto [8] anterior, en la que el agente diluyente contiene:

un hidrato de lactosa que tiene una distribución de tamaños de partícula que satisface una de entre

10 (Condición-1): la distribución de tamaños de partícula del hidrato de lactosa medida mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula tiene

un 10% en peso de tamaño de partícula de 5 μm a 60 μm ,

un 50% en peso de tamaño de partícula de 50 μm a 110 μm , y

un 90% en peso de tamaño de partícula de 75 μm a 160 μm o

15 (Condición-2): en la distribución de tamaños de partícula medida mediante un procedimiento de arrastre de aire,

la fracción con un tamaño de partícula menor de 32 μm ,

la fracción con un tamaño de partícula menor de 63 μm , y la fracción con un tamaño de partícula menor de 100 μm constituyen del 5 al 10% en peso, del 70 al 100% en peso y el 100% en peso, respectivamente; y

20 otro hidrato de lactosa que tiene una distribución de tamaños de partícula que satisface una de entre

(Condición-3): la distribución de tamaños de partícula del hidrato de lactosa medida mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula tiene

un 10% en peso de tamaño de partícula de 3 μm o menor,

un 50% en peso de tamaño de partícula de 20 μm o menor, y

25 un 90% en peso de tamaño de partícula de 54 μm o menor o

(Condición-4): en la distribución de tamaños de partícula medida mediante un procedimiento de arrastre de aire,

la fracción con un tamaño de partícula menor de 45 μm ,

la fracción con un tamaño de partícula menor de 63 μm , y

30 la fracción con un tamaño de partícula menor de 150 μm constituyen del 90 al 100% en peso, del 98 al 100% en peso y el 100% en peso, respectivamente;

[13] La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según el punto [12] anterior, en la que el agente diluyente contiene un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-1) y un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-3), y el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-1) satisface, además

35 (Condición-5): la distribución de tamaños de partícula del hidrato de lactosa medida mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula tiene

un 10% en peso de tamaño de partícula de 19 μm a 43 μm ,

un 50% en peso de tamaño de partícula de 53 μm a 66 μm , y

un 90% en peso de tamaño de partícula de 75 μm a 106 μm ;

40 [14] La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según el punto [12] anterior, en la que el agente diluyente contiene un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-1) y el hidrato de lactosa satisface la (Condición-3), y un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-1) satisface, además

(Condición-6): la distribución de tamaños de partícula del hidrato de lactosa medida mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula tiene

un 10% en peso de tamaño de partícula de 5 μm a 15 μm ,

un 50% en peso de tamaño de partícula de 50 μm a 100 μm , y

5 un 90% en peso de tamaño de partícula de 120 μm a 160 μm ;

[15] La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según el punto [12] anterior, en la que el agente diluyente contiene un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-1) y un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-3), y el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-1) satisface, además

10 (Condición-7): la distribución de tamaños de partícula del hidrato de lactosa medida mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula tiene

un 10% en peso de tamaño de partícula de 30 μm a 60 μm ,

un 50% en peso de tamaño de partícula de 70 μm a 110 μm , y

un 90% en peso de tamaño de partícula de 110 μm a 150 μm ;

15 [16] La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según el punto [12] anterior, en la que el agente diluyente contiene un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-1) y un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-3), y el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-3) satisface, además

(Condición-8): la distribución de tamaños de partícula del hidrato de lactosa medida mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula tiene

un 10% en peso de tamaño de partícula de 1 μm a 3 μm ,

20 un 50% en peso de tamaño de partícula de 11 μm a 20 μm , y

un 90% en peso de tamaño de partícula de 37 μm a 54 μm ;

[17] La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según el punto [12] anterior, en la que el agente diluyente contiene un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-1) y un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-3), y el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-3) satisface, además

25 (Condición-9): la distribución de tamaños de partícula del hidrato de lactosa medida mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula tiene

un 50% en peso de tamaño de partícula de 5 μm o menor y

un 90% en peso de tamaño de partícula de 10 μm o menor;

30 [18] La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según el punto [12] anterior, en la que el agente diluyente contiene un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-2) y un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-3), y el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-3) satisface, además

(Condición-8) descrita en el punto [16] anterior;

35 [19] La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según el punto [12] anterior, en la que el agente diluyente contiene un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-2) y un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-4);

[20] La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según el punto [12] anterior, en la que el agente diluyente contiene un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-1) y un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-4), y el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-1) satisface, además, la (Condición-5) descrita en el punto [13];

40 [21] La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según el punto [12] anterior, en la que el agente diluyente contiene un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-1) y un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-3), el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-1) satisface además la (Condición-5) descrita en el punto [13] anterior, y el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-3) satisface además la (Condición-8) descrita en el punto [16] anterior;

- [22] La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según el punto [18] anterior, en la que el agente diluyente contiene un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-2) y un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-8), y la relación en peso entre el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-2) y el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-8) es de 50:50 a 100:0;
- 5 [23] La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según el punto [19] anterior, en la que el agente diluyente contiene un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-2) y un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-4), y la relación en peso entre el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-2) y el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-4) es de 50:50 a 100:0;
- 10 [24] La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según el punto [20], en la que el agente diluyente contiene un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-5) y un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-4), y la relación en peso entre el hidrato de lactosa que satisface la (Condición 5) y el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-4) es de 50:50 a 100:0;
- 15 [25] La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según el punto [21] anterior, en la que el agente diluyente contiene un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-5) y un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-8), y la relación en peso entre el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-5) y el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-8) es de 50:50 a 100:0;
- 20 [26] La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según los puntos [18] o [22] anteriores, en la que el agente diluyente contiene un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-2) y un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-8), y el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-2) tiene un tamaño de partícula controlado mediante tamizado, y el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-8) tiene un tamaño de partícula controlado mediante pulverización;
- 25 [27] La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según los puntos [19] o [23] anteriores, en la que el agente diluyente contiene un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-2) y un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-4), el hidrato de lactosa que satisface la (Condición- 2) tiene un tamaño de partícula controlado mediante tamizado, y el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-4) tiene un tamaño de partícula controlado mediante pulverización;
- 30 [28] La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según los puntos [20] o [24] anteriores, en la que el agente diluyente contiene un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-5) y un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-4), el hidrato de lactosa que satisface la (Condición- 5) tiene un tamaño de partícula controlado mediante tamizado, y el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-4) tiene un tamaño de partícula controlado mediante pulverización;
- 35 [29] La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según los puntos [21] o [25] anteriores, en la que el agente diluyente contiene un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-5) y un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-8), el hidrato de lactosa que satisface la (Condición 5) tiene un tamaño de partícula controlado mediante tamizado, y el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-8) tiene un tamaño de partícula controlado mediante pulverización;
- 40 [30] La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según cualquiera de los puntos [1], [2], [3] y [5] a [29] anteriores, que contiene del 4% en peso al 30% en peso, sobre una base anhidra, del componente medicinal;
- [31] La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según cualquiera de los puntos [1], [2], [3] y [5] a [29] anteriores, que contiene del 15% en peso al 25% en peso, sobre una base anhidra, del componente medicinal;
- 45 [32] La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según uno cualquiera de los puntos [1], [2], [3] y [5] a [29], que contiene el 20% en peso, sobre una base anhidra, del componente medicinal;
- [33] La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según uno cualquiera de los puntos [1] a [32] anteriores, que se fabrica mediante un procedimiento seleccionado de entre el grupo que consiste en un procedimiento de mezclado físico, un procedimiento de secado por pulverización y un procedimiento de liofilización;
- 50 [34] La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según uno cualquiera de los puntos [1] a [32] anteriores, que se fabrica mediante un procedimiento de mezclado físico;

[35] La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según uno cualquiera de los puntos [1] a [34] anteriores, que contiene como componente medicinal el compuesto representado por la fórmula (I) mostrada en el punto [1] anterior y opcionalmente el compuesto representado por la fórmula (II) mostrada en el punto [1] anterior, una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo, en el que la dosis del componente medicinal a administrar por inhalación en el sistema respiratorio de un sujeto humano antes de la aparición de una infección por virus de la gripe es de 5 a 120 mg sobre una base anhidra;

[36] La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según uno cualquiera de los puntos [1] a [34] anteriores, que contiene como componente medicinal el compuesto representado por la fórmula (I) mostrada en el punto [1] anterior y opcionalmente el compuesto representado por la fórmula (II) mostrado en el punto [1] anterior, una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo, en la que la dosis del componente medicinal a administrar por inhalación en el sistema respiratorio de un sujeto humano con la aparición de una infección por el virus de la gripe es de 5 a 120 mg sobre una base anhidra, y la dosis debe usarse como una dosis única o en dos dosis divididas;

[37] La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según los puntos [35] o [36] anteriores, en la que la dosis del componente medicinal es de 20 mg sobre una base anhidra, que debe administrarse en una única dosis inhalada;

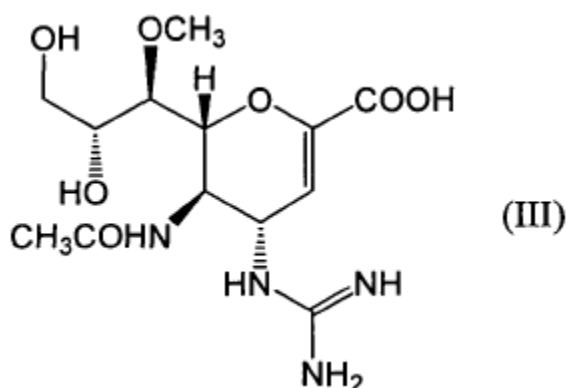
[38] La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según el punto [36] anterior, en la que la dosis del componente medicinal es de 20 mg sobre una base anhidra, que debe administrarse en dos dosis inhaladas;

[39] La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según los puntos [35] o [36] anteriores, en la que la dosis del componente medicinal es de 40 mg sobre una base anhidra, que debe administrarse en una única dosis inhalada;

[40] La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según los puntos [35] o [36] anteriores, en la que la dosis del componente medicinal es de 80 mg sobre una base anhidra, que debe administrarse en una única dosis inhalada.

El compuesto representado por la fórmula (II) anterior (en adelante denominado también Compuesto (II) (en adelante, en la presente memoria, otros compuestos se denominan también de manera similar en la descripción)) puede convertirse en el Compuesto (I) mediante una reacción de transferencia de acilo intramolecular en la que el grupo aciloxi en la posición 2 de la cadena lateral es transferido a la posición 3 de la cadena lateral. Por lo tanto, en la síntesis del Compuesto (I), el Compuesto (II) puede ser producido junto con el Compuesto (I).

Se conoce que cuando el Compuesto (I) se administra a animales de sangre caliente, el grupo aciloxi en la posición 3 de la cadena lateral se convierte en un grupo hidroxilo mediante una reacción metabólica tal como hidrólisis, de manera que el Compuesto (III):

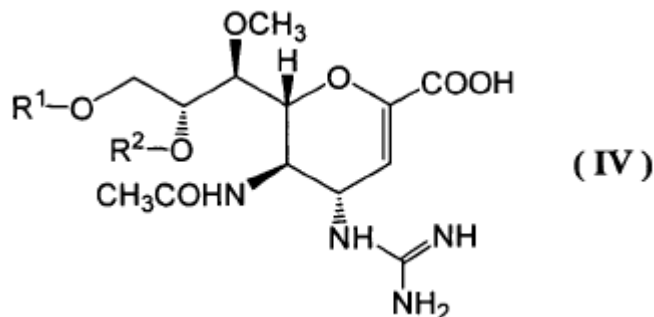


se produce para exhibir actividad farmacológica (por ejemplo, véase el Documento de patente 1). Cuando el Compuesto (II) se administra a animales de sangre caliente, el grupo aciloxi en la posición 2 de la cadena lateral se convierte en un grupo hidroxilo mediante una reacción metabólica tal como hidrólisis, de manera que se produce también el Compuesto (III). En animales de sangre caliente, tanto el Compuesto (I) como el Compuesto (II) se convierten en el mismo metabolito activo, el Compuesto (III).

Por lo tanto, tanto el Compuesto (I) como el Compuesto (II) pueden ser componentes medicinales de la composición farmacéutica de polvo seco de la presente invención para inhalación, y una mezcla de Compuesto (I)

y Compuesto (II) puede ser también un componente medicinal de la composición farmacéutica de la presente invención.

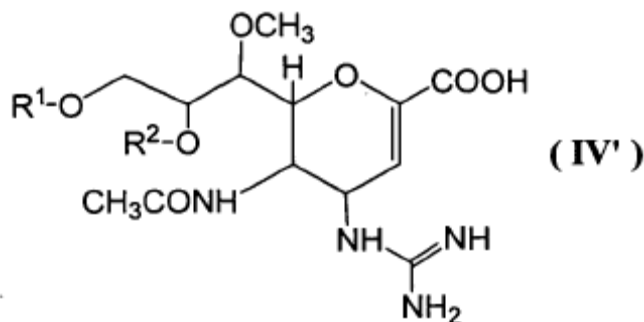
Las fórmulas (I) y (II) descritas en el punto [1] pueden representarse genéricamente mediante la fórmula (IV):



en la que uno de entre R^1 y R^2 representa un átomo de hidrógeno, y el otro representa un grupo representado por la fórmula $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CO}-$.

Como se describe a continuación, la presente invención abarca también una composición farmacéutica de polvo seco para inhalación que contiene como componente medicinal un compuesto representado por la fórmula general (IV'), una mezcla de los compuestos representados por la fórmula general (IV'), una sal farmacológicamente aceptable de los mismos, o un hidrato de los mismos. Específicamente, la presente invención se refiere también a:

(1) Una composición farmacéutica de polvo seco para inhalación que contiene como componente medicinal un compuesto representado por la fórmula general (IV'):



en la que uno de entre R^1 y R^2 representa un átomo de hidrógeno, y el otro representa un grupo representado por la fórmula $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CO}-$, una mezcla de los compuestos representados por la fórmula general (IV'), una sal farmacológicamente aceptable de los mismos, o un hidrato de los mismos;

(2) La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según el punto (1) anterior, que contiene como componente medicinal una forma cristalina de hidrato del compuesto representado por la fórmula general (IV') o una forma cristalina de hidrato de la mezcla del compuesto representado por fórmula general (IV');

(3) Una composición farmacéutica de polvo seco para inhalación que consiste esencialmente en el componente medicinal según los puntos (1) o (2) anteriores;

(4) La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según uno cualquiera de los puntos (1) a (3) anteriores, en la que el componente medicinal tiene un 50% en peso de tamaño de partícula de $3,2 \mu\text{m}$ o menor y un 90% en peso de tamaño de partícula de $8,0 \mu\text{m}$ o menor;

(5) La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según cualquiera de los puntos (1) a (4) anteriores, en la que el componente medicinal se prepara mediante un procedimiento de microparticulación seleccionado de entre el grupo que consiste en un procedimiento de pulverización en seco (el procedimiento de pulverización en seco se selecciona de entre el grupo que consiste en un procedimiento de molienda por chorro y un procedimiento de molienda por percusión), un procedimiento de pulverización en húmedo, un procedimiento de secado por pulverización y un procedimiento de liofilización;

(6) La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según cualquiera de los puntos (1) a (4) anteriores, en la que el componente medicinal se prepara mediante un procedimiento de molienda por chorro como un procedimiento de microparticulación;

5 (7) La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según uno cualquiera de los puntos (1), (2), (4), (5) y (6) anteriores, que contiene además un agente diluyente;

10 (8) La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según el punto (7) anterior, en la que el agente diluyente se selecciona de entre el grupo que consiste en un sacárido (el sacárido se selecciona de entre el grupo que consiste en lactosa, manitol, maltosa y glucosa), un aminoácido (el aminoácido se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilalanina, leucina y glicina), un lípido (el lípido se selecciona de entre el grupo que consiste en ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, éster de ácido graso de sacarosa, estearilfumarato de sodio y lecitina), una sal inorgánica (la sal inorgánica se selecciona de entre el grupo que consiste en fosfato de sodio, cloruro de sodio, fosfato de calcio dibásico y fosfato de calcio tribásico), un polímero de lactosa (el polímero de lactosa se selecciona de entre el grupo que consiste en polilactosa y un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico) y sus hidratos;

15 (9) La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según el punto (7) anterior, en la que el agente diluyente es hidrato de lactosa;

(10) La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según el punto (7) anterior, en la que el agente diluyente es un tipo de hidrato de lactosa o una mezcla de dos tipos de hidratos de lactosa que tienen diferentes distribuciones de tamaños de partícula;

20 (11) La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según el punto (7), en la que el agente diluyente contiene:

un hidrato de lactosa que tiene una distribución de tamaños de partícula que satisface una de

(Condición-A):

la fracción con un tamaño de partícula menor de 32 μm ,

25 la fracción con un tamaño de partícula menor de 63 μm , y

la fracción con un tamaño de partícula menor de 100 μm constituyen del 5% en peso al 10% en peso, del 70% en peso al 100% en peso y el 100% en peso, respectivamente o

(Condición-B): el hidrato de lactosa tiene

un 10% en peso de tamaño de partícula de 5 μm a 15 μm ,

30 un 50% en peso de tamaño de partícula de 50 μm a 100 μm , y

un 90% en peso de tamaño de partícula de 120 μm a 160 μm ; y

otro hidrato de lactosa que tiene una distribución de tamaños de partícula que satisface una de entre

(Condición-C):

la fracción con un tamaño de partícula menor de 45 μm ,

35 la fracción con un tamaño de partícula menor de 63 μm , y

la fracción con un tamaño de partícula menor de 150 μm constituyen del 90% en peso al 100% en peso, del 98% en peso al 100% en peso y el 100% en peso, respectivamente o

(Condición D): el hidrato de lactosa tiene

un 50% en peso de tamaño de partícula de 5 μm o menor y

40 un 90% en peso de tamaño de partícula de 10 μm o menor;

(12) La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según el punto (11) anterior, en la que el agente diluyente contiene un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-A) y un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-C);

(13) La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según el punto (11) anterior, en la que el agente diluyente contiene un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-A) y un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-C), y la relación en peso entre un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-A) y un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-C) es de 75:25 a 100:0;

5 (14) La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según cualquiera de los puntos (11) a (13) anteriores, en la que el agente diluyente contiene un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-A) y un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-C), el hidrato de lactosa que satisface la (Condición A) tiene un tamaño de partícula controlado mediante tamizado, y el hidrato de lactosa que satisface la (Condición C) tiene un tamaño de partícula controlado mediante pulverización;

10 (15) La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según cualquiera de los puntos (1), (2) y (4) a (14) anteriores, que contiene del 4% en peso al 30% en peso del componente medicinal;

(16) La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según cualquiera de los puntos (1), (2) y (4) a (14) anteriores, que contiene del 15% en peso al 25% en peso del componente medicinal;

15 (17) La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según cualquiera de los puntos (1) a (16) anteriores, que se produce mediante un procedimiento seleccionado de entre el grupo que consiste en un procedimiento de mezclado físico, un procedimiento de secado por pulverización y un procedimiento de liofilización; y

(18) La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según cualquiera de los puntos (1) a (16) anteriores, que se produce mediante un procedimiento de mezclado físico.

20 El 50% en peso de tamaño de partícula y el 90% en peso tamaño de partícula del componente medicinal se determinan mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula.

La expresión "una mezcla del compuesto representado por la fórmula general (IV)" en el punto (1) anterior pretende incluir una mezcla del Compuesto (I) y del Compuesto (II).

25 La presente invención proporciona también un procedimiento para el tratamiento o la prevención de una infección por virus de la gripe caracterizado por que el procedimiento incluye administrar la composición farmacéutica de polvo seco de la presente invención para inhalación en el sistema respiratorio de un receptor de manera que se permita que un compuesto que tiene actividad inhibidora de la neuraminidasa llegue a y permanezca en el tejido respiratorio (como la vía respiratoria superior o el pulmón) del sujeto.

30 Como se usa en la presente memoria, la expresión "actividad inhibidora de la neuraminidasa" se refiere a la capacidad de inhibir la función de la neuraminidasa (la enzima se denomina también sialidasa), que es esencial para la propagación de los virus de la gripe.

35 El componente medicinal de la composición farmacéutica de polvo seco de la presente invención para inhalación (en adelante denominada también composición farmacéutica de la presente invención) es el Compuesto (I), concretamente, ácido (2R,3R,4S)-3-acetamido-4-guanidino-2-[(1R,2R)-2-hidroxi-1-m etoxi-3-(octanoiloxi)propil]-3,4-dihidro-2H-piran-6-carboxílico (puede contener también Compuesto (II) según el punto [1], concretamente, ácido (2R,3R,4S)-3-acetamido-4-guanidino-2-[(1S,2R)-3-hidroxi-1-m etoxi-2-(octanoiloxi)propil]-3,4-dihidro-2H-piran-6-carboxílico además del compuesto representado por la fórmula (I)), una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo. El componente medicinal es preferentemente una forma cristalina de hidrato del Compuesto (I) (puede contener además una forma cristalina de hidrato del Compuesto (II)), más preferentemente una forma monohidrato cristalina del Compuesto (I) (puede contener además una forma cristalina de monohidrato del Compuesto (II)).

40 Cada uno de los compuestos (I) y (II) tiene un grupo guanidino y un grupo carboxilo en la molécula y, por lo tanto, cada uno puede combinarse con un ácido o base farmacológicamente no tóxicos para formar una sal farmacológicamente aceptable. La expresión "una sal farmacológicamente aceptable" del Compuesto (I) y del Compuesto (II) se refiere a dicha sal.

45 Los ejemplos de la "sal farmacológicamente aceptable" incluyen, por ejemplo, sales de ácido hidrohalogénico tales como fluorhidrato, clorhidrato, bromhidrato y yodohidrato; sales de ácidos inorgánicos tales como nitrato, perclorato, sulfato y fosfato; alcanosulfonatos tales como metanosulfonato, etanosulfonato y trifluorometanosulfonato; arilsulfonatos tales como bencenosulfonato y p-toluenosulfonato; sales de ácidos orgánicos tales como acetato, trifluoroacetato, citrato, tartrato, oxalato y maleato; sales de aminoácidos tales como sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, sal de ácido glutámico y sal de ácido aspártico; sales de metales alcalinos tales como sal de litio, sal de sodio y sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como

5 sal de calcio y sal de magnesio; sales metálicas tales como sal de aluminio, sal de hierro, sal de zinc, sal de cobre, sal de níquel y sal de cobalto; sales de aminas orgánicas o sales de amonio orgánico tales como sal de amonio, sal de tert-octilamina, sal de dibencilamina, sal de morfolina, sal de glucosamina, sal de etilendiamina, sal de guanidina, sal de dietilamina, sal de trietilamina, sal de diciclohexilamina, sal de procaína, sal de etanolamina, sal de dietanolamina, sal de piperazina y sal de tetrametilamonio. Preferentemente, la sal farmacológicamente aceptable es una sal de metal alcalino tal como una sal de litio, una sal de sodio o una sal de potasio; una sal de ácido orgánico tal como un acetato o un trifluoroacetato; o una sal de ácido inorgánico tal como un clorhidrato o un sulfato.

10 En algunos casos, el Compuesto (I), el Compuesto (II) y las sales farmacológicamente aceptables de los mismos absorben cada uno agua para formar un hidrato cuando se dejan reposar al aire o se mezclan con agua. Se pretende que un hidrato del Compuesto (I), del Compuesto (II) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo incluya dicho hidrato.

Una forma cristalina de hidrato del Compuesto (I):

15 El ácido (2R,3R,4S)-3-acetamido-4-guanidino-2-[(1R,2R)-2-hidroxi-1-m etoxi-3-(octanoiloxi)propil]-3,4-dihidro-2H-piran-6-carboxílico se divulga en la publicación de patente japonesa N° 3920041 (correspondiente a la publicación de patente US N° 6844363 o a la publicación de patente europea N° 1277750), que muestra picos principales a distancias interplanares de 4,0, 4,4, 4,7, 7,5 y 10,2 angstroms en una difracción de rayos X en polvo obtenida con radiación de la línea K α del cobre.

20 Como se usa en la presente memoria, la expresión "picos principales" se refiere a picos que tienen una intensidad relativa de 80 o más cuando la intensidad del pico a una separación d interplanar de 4,7 ángstroms se normaliza como 100.

La separación interplanar (en unidades angstroms) puede calcularse a partir de la fórmula $2d\sin\theta = n\lambda$, en la que $n = 1$.

25 La distribución de tamaños de partícula del componente medicinal de la composición farmacéutica de la presente invención tiene preferentemente un 50% en peso de tamaño de partícula D50 de 3,2 μm o menor medido mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula y tiene también preferentemente un 90% en peso de tamaño de partícula D90 de 8,0 μm o menor medido mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula. En estos intervalos, el componente medicinal según la presente invención tiene una inhalabilidad particularmente excelente y una alta capacidad para alcanzar el sistema respiratorio y, por lo tanto, puede alcanzar partes profundas del pulmón a través de la faringe, de manera que puede exhibir actividad antigripal elevada y de largo plazo.

La composición farmacéutica de la presente invención puede consistir esencialmente en el componente medicinal o puede contener un agente diluyente además del componente medicinal.

35 Cuando se mezcla con el componente medicinal, el agente diluyente sirve como vehículo para transportar el componente medicinal sobre su superficie y para administrar el componente medicinal. Cuando el agente diluyente se mezcla con el componente medicinal, puede prevenirse la agregación de la composición farmacéutica de la presente invención.

40 El agente diluyente puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en un sacárido (el sacárido se selecciona de entre el grupo que consiste en lactosa, manitol, maltosa y glucosa), un aminoácido (el aminoácido se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilalanina, leucina y glicina), un lípido (el lípido se selecciona de entre el grupo que consiste en ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, éster de ácido graso de sacarosa, estearil fumarato de sodio y lecitina), una sal inorgánica (la sal inorgánica se selecciona de entre el grupo que consiste en fosfato de sodio, cloruro de sodio, fosfato de calcio dibásico y fosfato de calcio tribásico), un polímero de lactosa (el polímero de lactosa se selecciona de entre el grupo que consiste en polilactosa y un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico) y sus hidratos.

En particular, el agente diluyente es preferentemente un sacárido, más preferentemente lactosa, incluso más preferentemente hidrato de lactosa. En general, el hidrato de lactosa tiene forma de un cristal.

50 La Decimoquinta Edición de la Farmacopea Japonesa define el hidrato de lactosa como el "monohidrato de β -D-galactopiranosil-(1 \rightarrow 4)- α -glucopiranosil", que se denomina también hidrato de α -lactosa. Por lo tanto, los términos "hidrato de lactosa" e "hidrato de α -lactosa" son sinónimos.

Puede usarse un único agente diluyente o una mezcla de dos o más agentes diluyentes. Puede usarse también una mezcla de dos o más polvos de un único tipo de agente diluyente, que tienen dos o más distribuciones de tamaños de partículas diferentes entre sí.

5 En particular, preferentemente se usa una mezcla de dos hidratos de lactosa que tienen diferentes distribuciones de tamaños de partícula. Cuando se usa una mezcla de dos o más agentes diluyentes que tienen diferentes distribuciones de tamaños de partícula, el componente medicinal depositado sobre la superficie del agente diluyente puede dispersarse fácilmente tras la descarga desde un inhalador mediante la inspiración del receptor, lo cual es preferente.

10 Dos hidratos de lactosa que tienen distribuciones de tamaños de partícula diferentes incluyen preferentemente un hidrato de lactosa que tiene una distribución de tamaños de partícula que satisface una de entre la (Condición-1) o la (Condición-2) mostradas a continuación y otro hidrato de lactosa que tiene una distribución de tamaños de partícula que satisface una de entre la (Condición-3) o la (Condición-4) mostradas a continuación.

(Condición-1): La distribución de tamaños de partícula del hidrato de lactosa medida mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula tiene

15 un 10% en peso de tamaño de partícula de 5 μm a 60 μm ,
un 50% en peso de tamaño de partícula de 50 μm a 110 μm , y
un 90% en peso de tamaño de partícula de 75 μm a 160 μm .

(Condición-2): En la distribución de tamaños de partícula medida mediante un procedimiento de arrastre de aire,

20 la fracción con un tamaño de partícula menor de 32 μm , la fracción con un tamaño de partícula menor de 63 μm y la fracción con un tamaño de partícula menor de 100 μm constituyen del 5 al 10% en peso, del 70 al 100% al peso y el 100% en peso, respectivamente.

(Condición-3): La distribución de tamaños de partícula del hidrato de lactosa medida mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula tiene

25 un 10% en peso de tamaño de partícula de 3 μm o menor,
un 50% en peso de tamaño de partícula de 20 μm o menor, y
un 90% en peso de tamaño de partícula de 54 μm o menor.

(Condición-4): En la distribución de tamaños de partícula medida mediante un procedimiento de arrastre de aire,

30 la fracción con un tamaño de partícula menor de 45 μm ,
la fracción con un tamaño de partícula menor de 63 μm , y
la fracción con un tamaño de partícula menor de 150 μm constituyen del 90 al 100% en peso, del 98 al 100% en peso y el 100% en peso, respectivamente.

35 Los procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula incluyen aplicar luz láser a un grupo de partículas para determinar el patrón de distribución de la intensidad de luz difractada/luz dispersada producida desde las mismas y calcular la distribución de tamaños de partícula a partir del patrón de distribución de la intensidad. Los procedimientos de medición están estandarizados internacionalmente y se describen en la norma ISO 13320 emitida por la International Organization for Standardization. El 10% en peso de tamaño de partícula, el 50% en peso de tamaño de partícula y el 90% en peso de tamaño de partícula se definen como tamaños de partícula al 10%, 50% y 90%, respectivamente, en la curva de distribución de tamaños de partícula acumulados en peso obtenida mediante los procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula.

45 El procedimiento de arrastre de aire incluye determinar la distribución de tamaños de partícula con tamices mientras el polvo se rocía con un chorro de aire estandarizado. El procedimiento de arrastre de aire se describe en la Japanese Pharmacopoeia, "General Tests, 3. Method of measurement of physical properties of powders, 3.04 Particle size determination, Method 2 Analytical sieving, (2) Air entrainment methods, air jet" (véase The Japanese Pharmacopoeia Fifteenth Edition, Hirokawa Publishing Company, page 158). En lo que se refiere a los tamices usados para la medición, la Japanese Pharmacopoeia Fifteenth Edition, "Table 3.04-1, Size of standard sieve series in range of interest" (página 154) describe los números de tamices de la Japanese Pharmacopoeia y los

números de tamiz nominales ISO correspondientes, los números de tamices USP y los números de tamices EP. Por lo tanto, el procedimiento de medición puede aplicarse al ensayo de distribución de tamaños de partícula de Estados Unidos o Europa. Específicamente, por ejemplo, la medición puede realizarse mediante el procedimiento de arrastre de aire usando Alpine Air Jet Sieve, un analizador de tamaño de partícula de polvo desarrollado por ALPINE (Alemania), como se describe en el Japanese Pharmacopoeia Fifteenth Edition (Hirokawa Publishing Company, 2006), "B. General Tests, 3.04 Particle size determination, Method 2 Analytical sieving, Sieving methods, 2) Air entrainment methods, air jet and sonic shifter sieving" (página B-421), Nota 20. El resultado de la medición se obtiene como porcentaje (%) de peso del polvo en el intervalo de tamaños de tamiz después de medir con precisión el peso de la muestra que queda en el tamiz. Por ejemplo, cuando el tamaño del tamiz es de $d \mu\text{m}$ y cuando la proporción del peso del polvo que pasa a través del tamiz es A% en peso, la cantidad de la fracción con un tamaño de partícula menor de $d \mu\text{m}$ es el A% en peso.

Los ejemplos preferentes de la distribución de tamaños de partícula que satisfacen la (Condición-1) incluyen la (Condición-5), la (Condición-6) y la (Condición-7) descritas a continuación.

(Condición-5): La distribución de tamaños de partícula del hidrato de lactosa medida mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula tiene

- un 10% en peso de tamaño de partícula de 19 a 43 μm ,
- un 50% en peso de tamaño de partícula de 53 a 66 μm , y
- un 90% en peso de tamaño de partícula de 75 a 106 μm .

(Condición-6): La distribución de tamaños de partícula del hidrato de lactosa medida mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula tiene

- un 10% en peso de tamaño de partícula de 5 a 15 μm ,
- un 50% en peso de tamaño de partícula de 50 a 100 μm , y
- un 90% en peso de tamaño de partícula de 120 a 160 μm .

(Condición-7): La distribución de tamaños de partícula del hidrato de lactosa medida mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula tiene

- un 10% en peso de tamaño de partícula de 30 a 60 μm ,
- un 50% en peso de tamaño de partícula de 70 a 110 μm , y
- un 90% en peso de tamaño de partícula de 110 a 150 μm .

Los ejemplos preferentes de la distribución de tamaños de partícula que satisfacen la (Condición-3) incluyen la (Condición-8) y la (Condición-9) descritas a continuación.

(Condición-8): La distribución de tamaños de partícula del hidrato de lactosa medida mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula tiene

- un 10% en peso de tamaño de partícula de 1 a 3 μm ,
- un 50% en peso de tamaño de partícula de 11 a 20 μm , y
- un 90% en peso de tamaño de partícula de 37 a 54 μm .

(Condición-9): La distribución de tamaños de partícula del hidrato de lactosa medida mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula tiene

- un 50% en peso de tamaño de partícula de 5 μm o menor y
- un 90% en peso de tamaño de partícula de 10 μm o menor.

Una combinación de dos hidratos de lactosa que tienen diferentes distribuciones de tamaños de partícula es preferentemente una combinación de un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-1) y otro hidrato de lactosa que satisface la (Condición-3), más preferentemente una combinación de un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-1) y otro hidrato de lactosa que satisface la (Condición-4), incluso más preferentemente una combinación de un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-2) y otro hidrato de lactosa que satisface la

(Condición-3), en particular, preferentemente una combinación de un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-2) y otro hidrato de lactosa que satisface la (Condición-4).

5 Los ejemplos preferentes de una combinación de un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-2) y otro hidrato de lactosa que satisface la (Condición-3) incluyen una combinación de un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-2) y otro que satisface la (Condición-8) e hidrato de lactosa combinación de un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-2) y otro hidrato de lactosa que satisface la (Condición-9).

10 Los ejemplos preferentes de una combinación de un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-1) y otro hidrato de lactosa que satisface la (Condición-4) incluyen una combinación de un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-5) y otro hidrato de lactosa que satisface la (Condición-4), una combinación de un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-6) y otro hidrato de lactosa que satisface la (Condición-4), y una combinación de un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-7) y otro hidrato de lactosa que satisface la (Condición-4).

15 Los ejemplos preferentes de una combinación de un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-1) y otro hidrato de lactosa que satisface la (Condición-3) incluyen una combinación de un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-5) y otro hidrato de lactosa que satisface la (Condición-3), una combinación de un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-6) y otro hidrato de lactosa que satisface la (Condición-3), una combinación de un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-7) y otro hidrato de lactosa que satisface la (Condición-3), una combinación de lactosa hidrato que satisface la (Condición-1) y otro hidrato de lactosa que satisface la (Condición-8), y una combinación de un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-1) y otro hidrato de lactosa que satisface la (Condición-9).

20 Entre estas combinaciones, son particularmente preferentes una combinación de un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-2) y otro hidrato de lactosa que satisface la (Condición-8), una combinación de un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-2) y otro hidrato de lactosa que satisface la (Condición-4), una combinación de un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-5) y otro hidrato de lactosa que satisface la (Condición-4), y una combinación de un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-5) y otro hidrato de lactosa que satisface la (Condición-8).

25 Cuando el agente diluyente tiene una distribución de tamaños de partícula en dicho intervalo, la composición farmacéutica de la presente invención resiste la acumulación o la adhesión en un inhalador y tiene buena fluidez y buena capacidad de pulverización desde un inhalador, lo cual es preferente. Además, el componente medicinal depositado sobre la superficie del agente diluyente puede separarse fácilmente del agente diluyente en el flujo de aire producido por la inspiración del receptor, de manera que pueda alcanzar eficientemente los tejidos respiratorios del receptor, lo que también es preferente.

30 El agente diluyente comprende preferentemente un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-1) y otro hidrato de lactosa que satisface la (Condición-3), en el que la relación en peso entre el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-1) y el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-3) es preferentemente de 50:50 a 100:0, más preferentemente de 75:25 a 100:0.

35 Más preferentemente, el agente diluyente comprende un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-2) y otro hidrato de lactosa que satisface la (Condición-8), en el que la relación en peso entre el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-2) y el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-8) es de 50:50 a 100:0; un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-2) y otro hidrato de lactosa que satisface la (Condición-4), en el que la relación en peso entre el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-2) y el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-4) es de 50:50 a 100:0; un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-5) y otro hidrato de lactosa que satisface la (Condición-4), en el que la relación en peso entre el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-5) y el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-4) es de 50:50 a 100:0; o un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-5) y otro hidrato de lactosa que satisface la (Condición-8), en el que la relación en peso entre el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-5) y el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-8) es de 50:50 a 100:0.

40 Cuando el agente diluyente tiene una relación de contenido en dicho intervalo, la composición farmacéutica de la presente invención tiene una buena fluidez, de manera que puede ser cargada fácilmente en cápsulas o inhaladores, lo cual es preferente. También tiene una alta capacidad para ser inhalado por el receptor.

50 La composición farmacéutica de la presente invención contiene preferentemente del 4% en peso al 30% en peso, sobre una base anhidra, del componente medicinal, más preferentemente del 15% en peso al 25% en peso, sobre una base anhidra, del componente medicinal. En dicho intervalo, la composición farmacéutica de la presente invención tiene una buena fluidez, hace posible la formación de una mezcla uniforme del componente medicinal y el agente diluyente, y puede ser cargada en un inhalador con alta precisión. En dicho intervalo, la composición

farmacéutica de la presente invención tiene también una buena fluidez en un inhalador, permite una fácil separación del componente medicinal del agente diluyente tras la descarga desde el inhalador, y hace posible administrar una proporción relativamente alta del componente medicinal a los tejidos respiratorios.

5 La composición farmacéutica de la presente invención se introduce a los tejidos respiratorios del receptor por inspiración del receptor. El sistema respiratorio incluye la vía respiratoria superior, que incluye la orofaringe y la laringe, la tráquea, los bronquios, los bronquiolos, los bronquiolos respiratorios y la vía respiratoria inferior hasta las partes profundas del pulmón. La composición farmacéutica de polvo seco de la presente invención para inhalación se introduce al sistema respiratorio del receptor por inhalación y se deposita en el epitelio de la vía respiratoria superior y la vía respiratoria inferior, donde el componente medicinal se hidroliza y se absorbe en las
10 células para exhibir actividad antigripal mediante la inhibición del crecimiento viral.

La composición farmacéutica de la presente invención puede envasarse para la administración de una dosis específica. Los ejemplos de dicho envase incluyen una cápsula tal como una cápsula de gelatina dura o una cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), un cartucho y un envase blíster. Una cantidad específica de la composición farmacéutica de la presente invención puede cargarse también directamente en un inhalador para su
15 administración. La composición farmacéutica de la presente invención está en forma de un polvo seco. Por lo tanto, puede usarse un inhalador que generalmente pertenece a un inhalador de polvo seco (DPI).

La composición farmacéutica de la presente invención es útil como fármaco para el tratamiento o la prevención de la infección por gripe de tipo A o de tipo B.

20 La dosis del agente terapéutico o profiláctico de la presente invención depende del tipo del componente medicinal a usar, el grado de prevalencia de la gripe y las condiciones tales como el peso corporal o la edad del paciente a ser administrado. Preferentemente, el agente terapéutico o profiláctico de la presente invención se administra a un sujeto humano mediante inhalación en una dosis de 10 µg a 5 mg por 1 kg de peso corporal de una a siete veces por semana o de una a tres veces por día.

25 Es particularmente preferente administrar la composición farmacéutica de la presente invención, que comprende de 5 a 120 mg, sobre una base anhidra, del Compuesto (I) (y opcionalmente del Compuesto (II)), una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo como una dosis de componente medicinal, y comprende el agente diluyente (preferentemente hidratos de lactosa con los tamaños de partícula controlados como se ha descrito anteriormente) para la prevención de una infección por virus de la gripe mediante inhalación en el sistema respiratorio de un ser humano antes de la infección por el virus de la gripe y para el tratamiento de
30 una infección por el virus de la gripe en una única dosis o en dos dosis divididas mediante inhalación en el sistema respiratorio de un sujeto humano tras la aparición de la infección por el virus de la gripe.

35 Cuando la composición farmacéutica de la presente invención se administra como un agente profiláctico, puede administrarse intermitentemente al sistema respiratorio de un sujeto humano antes del inicio de una infección por el virus de la gripe. Cada administración puede realizarse individualmente. Por ejemplo, el intervalo entre administraciones es de 5 a 10 días o una semana.

40 En situaciones médicas reales, la administración profiláctica puede realizarse independientemente de la presencia o ausencia de infección por el virus de la gripe antes del inicio de los síntomas de la gripe. Se pretende también que el momento en el que se administra el agente profiláctico de la presente invención incluya el momento en que se realiza la administración independientemente de la presencia o ausencia de la infección antes de la aparición de los síntomas.

45 Cuando la composición farmacéutica de la presente invención se administra como un agente terapéutico, puede administrarse en una única dosis o en dos dosis divididas mediante inhalación a los tejidos respiratorios de un sujeto humano después del inicio de una infección por el virus de la gripe.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "antes del inicio" significa el estado en el que no aparece haber ningún síntoma de gripe independientemente de la presencia o ausencia de infección por el virus.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "tras el inicio" significa que, como resultado de la infección por el virus de la gripe, aparecen síntomas subjetivos tales como fiebre.

Los síntomas de la gripe pretenden incluir dolor de cabeza, malestar general, mialgia (o artralgia), escalofríos, fiebre, sudoración, pituita, dolor de garganta, tos, estornudos y similares.

50 El componente medicinal del agente de prevención de una infección por el virus de la gripe se administra más preferentemente en una única dosis inhalada de 20 mg sobre una base anhidra; en una única dosis inhalada de 40 mg sobre una base anhidra; o en una única dosis inhalada de 80 mg sobre una base anhidra. Más

preferentemente, el componente medicinal se administra en una única dosis inhalada de 40 mg sobre una base anhidra.

5 El componente medicinal del agente de tratamiento de una infección por el virus de la gripe se administra más preferentemente en una única dosis inhalada de 20 mg sobre una base anhidra; en una única dosis inhalada de 40 mg sobre una base anhidra; en dos dosis divididas de 40 mg (concretamente, en dos dosis de 20 mg cada una); o en una única dosis inhalada de 80 mg sobre una base anhidra. Más preferentemente, el componente medicinal del agente terapéutico se administra en una única dosis inhalada de 40 mg sobre una base anhidra.

10 El receptor es preferentemente un animal tal como un mamífero, más preferentemente un ser humano o cualquier miembro del género Equus, tal como un caballo, un burro o una mula. El sujeto es más preferentemente un humano.

Efectos de la invención

15 La composición farmacéutica de la presente invención tiene buena fluidez y, por lo tanto, puede ser cargada en un inhalador de manera fácil y precisa. La composición farmacéutica de la presente invención tiene alta dispersabilidad y puede ser inhalada fácilmente incluso por un receptor con capacidades de inhalación limitadas, así como por un receptor con capacidades de inhalación normales o fuertes.

La composición farmacéutica de la presente invención que tiene la distribución de tamaños de partícula especificada puede alcanzar el sistema respiratorio del receptor, en particular, la vía respiratoria superior o el pulmón, y por lo tanto es eficaz para proporcionar actividad antigripal elevada y de largo plazo.

20 La composición farmacéutica de la presente invención inhibe el crecimiento viral cuando se administra en una dosis específica solo un pequeño número de veces, tal como una o dos veces, y es altamente eficaz en el tratamiento/la prevención de la gripe.

Breve descripción del dibujo

25 La Fig. 1 es un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido con radiación de línea K α del cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54$ angstroms) para una forma cristalina de hidrato de ácido (2R,3R,4S)-3-acetamido-4-guanidino-2-[(1R,2R)-2-hidroxi-1-m etoxi-3-(octanoiloxi)propil]-3,4-dihidro-2H-piran-6-carboxílico obtenido en el Ejemplo de producción 1.

El eje vertical del patrón de difracción de rayos X en polvo representa la intensidad de difracción en unidades de conteos/segundo (cps), y el eje horizontal representa el ángulo de difracción 2θ (grados).

La separación d interplanar (angstroms) puede calcularse a partir de la fórmula $2d\sin\theta = n\lambda$, en la que $n = 1$.

30 Mejores modos para realizar la invención

El Compuesto (I), el Compuesto (II), o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos, pueden producirse según, o basándose en, el procedimiento descrito en la patente japonesa N° 3209946 (Documento de patente 1).

35 Puede producirse una forma cristalina del Compuesto (I), una forma cristalina del Compuesto (II), o una forma cristalina de hidrato de los mismos según, o basándose en, el procedimiento descrito en la solicitud de patente japonesa abierta (JP-A) N° 2002-012590 (publicación de patente japonesa N° 3920041, la memoria descriptiva de la patente US N° 6844363 o la memoria descriptiva de la patente europea N° 1277750).

El componente medicinal de la composición farmacéutica de la presente invención tiene preferentemente un 50% en peso de tamaño de partícula de 3,2 μm o menor y un 90% en peso de tamaño de partícula de 8,0 μm o menor medidos mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula.

40 El procedimiento usado para la microparticulación del componente medicinal de la composición farmacéutica de la presente invención es preferentemente, pero no se limita a, un procedimiento seleccionado de entre el grupo que consiste en un procedimiento de pulverización en seco, un procedimiento de pulverización en húmedo, un procedimiento de secado por pulverización y un procedimiento de liofilización.

45 Los medios para la microparticulación mediante el procedimiento de pulverización en seco no están particularmente limitados, pero preferentemente se usa un procedimiento de molienda por chorro, tal como un procedimiento de molienda por chorro, un procedimiento de molienda por impacto tal como un procedimiento de molienda por percusión o un procedimiento de molienda por martillo, un procedimiento de molienda tal como un procedimiento de pulverización, más preferentemente un procedimiento de molienda por chorro.

Los medios para la microparticulación mediante el procedimiento de pulverización en húmedo no están particularmente limitados, pero, por ejemplo, puede emplearse un procedimiento de molienda con perlas, un procedimiento de molienda con bolas o un procedimiento de chorro a presión ultra alta.

5 El procedimiento de molienda con perlas incluye la adición de una suspensión del compuesto objeto dispersa en un disolvente a un recipiente que contiene perlas de vidrio, circonia, alúmina o similares y permitir que las partículas pasen a través del recipiente mientras la suspensión se agita con una cuchilla giratoria para que la microparticulación se consiga por medio de la fuerza de impacto durante la colisión con las perlas y por medio de la fuerza de cizallamiento durante el paso entre las perlas. En general, puede reducirse el tamaño de partícula al nivel más pequeño entre los procedimientos de pulverización en seco y en húmedo.

10 El procedimiento de molienda con bolas usa el mismo procedimiento que el procedimiento de molienda con perlas en seco, excepto que se usa una dispersión de partículas en un disolvente como el objeto a pulverizar.

15 Tanto el procedimiento de molienda con perlas como el procedimiento de molienda con bolas usan medios de colisión distintos de las partículas. Dichos medios usados en el procedimiento de molienda con perlas pueden ser circonia, alúmina, vidrio o polvo metálico con un tamaño de partícula de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 1 mm, y los medios usados en el procedimiento de molienda con bolas pueden ser circonia, alúmina, nailon o bolas metálicas con un tamaño de partícula de aproximadamente 1 mm a varios cm.

El procedimiento de chorro a presión ultra alta incluye permitir que partículas aceleradas colisionen entre sí para microparticular las mismas.

20 El procedimiento de secado por pulverización incluye pulverizar gotitas finas de una solución del compuesto objeto y aplicar un viento caliente a las mismas para evaporar el disolvente en un tiempo corto de manera que se formen las partículas finas secas. Por ejemplo, el secador por pulverización usado puede ser un secador por pulverización del tipo de disco giratorio, del tipo boquilla de presión, del tipo de boquilla de dos fluidos, del tipo de boquilla de dos fluidos a presión o del tipo de cuatro fluidos, dependiendo del procedimiento de producción de gotitas. Los medios para la microparticulación mediante el procedimiento de secado por pulverización no están restringidos y pueden ser cualquiera de los secadores por pulverización anteriores. El secador por pulverización es preferentemente de un tipo de boquilla de dos fluidos, un tipo de boquilla de dos fluidos a presión o un tipo de boquilla de cuatro fluidos.

25 El procedimiento de liofilización incluye enfriar rápidamente una solución del compuesto objeto a baja temperatura para congelar rápidamente la misma y a continuación sublimar el agua a presión reducida para formar partículas finas secas. Puede realizarse además un secado por congelación, y a continuación puede aplicarse un impacto de aire de manera que pueda conseguirse la microparticulación.

30 El procedimiento de microparticulación del componente medicinal de la composición farmacéutica de la presente invención es preferentemente el procedimiento de pulverización en seco, más preferentemente el procedimiento de molienda por chorro. El procedimiento de molienda por chorro es preferente, ya que las partículas finas que se producen mediante el procedimiento de molienda por chorro son menos pegajosas y tienen una excelente manejabilidad.

35 El procedimiento de control del tamaño de partícula del agente diluyente en la composición farmacéutica de la presente invención es preferentemente, pero no se limita a, un procedimiento de microparticulación seleccionado de entre el grupo que consiste en un procedimiento de pulverización en seco, un procedimiento de pulverización en húmedo, un procedimiento de secado por pulverización y un procedimiento de liofilización, un procedimiento de clasificación seleccionado de entre el grupo que consiste en un procedimiento de clasificación con tamices y un procedimiento de clasificación con flujo de aire, o una combinación del procedimiento de microparticulación y el procedimiento de clasificación.

40 El procedimiento de control del tamaño de partícula del hidrato de lactosa que satisface una de entre la (Condición-1) y la (Condición-2) mostradas a continuación es preferentemente el procedimiento de clasificación. El procedimiento de control del tamaño de partícula del hidrato de lactosa que satisface una de entre la (Condición-3) y la (Condición-4) mostradas a continuación es preferentemente el procedimiento de microparticulación, tal como el procedimiento de pulverización en seco.

45 (Condición-1): La distribución de tamaños de partícula del hidrato de lactosa medida mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula tiene

un 10% en peso de tamaño de partícula de 5 μm a 60 μm ,

un 50% en peso de tamaño de partícula de 50 μm a 110 μm , y

un 90% en peso de tamaño de partícula de 75 µm a 160 µm.

(Condición-2): En la distribución de tamaños de partícula medida mediante un procedimiento de arrastre de aire,

la fracción con un tamaño de partícula menor de 32 µm,

5 la fracción con un tamaño de partícula menor de 63 µm, y

la fracción con un tamaño de partícula menor de 100 µm constituyen del 5 al 10% en peso, del 70 al 100% en peso y el 100% en peso, respectivamente.

(Condición-3): La distribución de tamaños de partícula del hidrato de lactosa medida mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula tiene

10 un 10% en peso de tamaño de partícula de 3 µm o menor,

un 50% en peso de tamaño de partícula de 20 µm o menor, y

un 90% en peso de tamaño de partícula de 54 µm o menor.

(Condición-4): En la distribución de tamaños de partícula medida mediante un procedimiento de arrastre de aire,

15 la fracción con un tamaño de partícula menor de 45 µm,

la fracción con un tamaño de partícula menor de 63 µm, y

la fracción con un tamaño de partícula menor de 150 µm constituyen del 90 al 100% en peso, del 98 al 100% en peso y el 100% en peso, respectivamente.

20 Los procedimientos de fabricación de un polvo seco para inhalación se clasifican ampliamente en un procedimiento de mezclado de un componente medicinal cuyo tamaño de partícula ha sido controlado previamente con un agente diluyente cuyo tamaño de partícula ha sido controlado previamente; y un procedimiento que incluye mezclar un componente medicinal y un agente diluyente y a continuación microparticular la mezcla.

25 En el primer procedimiento, un componente medicinal cuyo tamaño de partícula se controla mediante un procedimiento de pulverización en seco, un procedimiento de pulverización en húmedo, un procedimiento de secado por pulverización o un procedimiento de liofilización y un agente diluyente cuyo tamaño de partícula se controla mediante un procedimiento de microparticulación seleccionado de entre el grupo que consiste en un procedimiento de pulverización en seco, un procedimiento de pulverización en húmedo, un procedimiento de secado por pulverización y un procedimiento de liofilización, un procedimiento de clasificación seleccionado de entre el grupo que consiste en un procedimiento de clasificación con tamices y un procedimiento de clasificación con flujo de aire o una combinación del procedimiento de microparticulación y el procedimiento de clasificación se producen en primer lugar por separado. Posteriormente, el componente medicinal cuyo tamaño de partícula ha sido controlado se granula solo, o el componente medicinal cuyo tamaño de partícula ha sido controlado y el agente diluyente cuyo tamaño de partícula ha sido controlado se mezclan en una proporción específica y se granulan, de manera que se forme una composición farmacéutica. Por ejemplo, el procedimiento de secado por pulverización puede basarse en el procedimiento descrito en la memoria descriptiva de la publicación de solicitud de patente US N° 2008/0063722. Por ejemplo, el procedimiento de liofilización puede basarse en el procedimiento descrito en el folleto de la publicación de solicitud de patente internacional N° 2002/102445.

Los ejemplos del procedimiento de granulación del componente medicinal solo incluyen granulación en lecho fluidizado y secado por pulverización.

40 Los ejemplos del procedimiento de mezclado y de granulación del componente medicinal y del agente diluyente incluyen un procedimiento de mezclado físico usando una máquina de tamizado tal como un granulador y un tamiz manual, un mezclador de recipiente rotatorio tal como un mezclador de tipo V, un mezclador de tipo W, un mezclador Bohle, y un mezclador de tambor giratorio, y un mezclador de cuchilla giratoria tal como un mezclador de cinta o un mezclador Henschel; un procedimiento de secado por pulverización que incluye el secado por pulverización de una solución o dispersión del componente medicinal y el agente diluyente en un disolvente apropiado; un procedimiento de mecano-fusión que incluye formar partículas compuestas del componente medicinal y del agente diluyente mediante una reacción mecano-química; y un procedimiento de granulación en lecho fluidizado.

En el último procedimiento, el componente medicinal y el agente diluyente se mezclan en una proporción predeterminada, y a continuación se realizan simultáneamente la microparticulación y el control del tamaño de partícula mediante un procedimiento de microparticulación seleccionado de entre el grupo que consiste en un procedimiento de pulverización en seco, un procedimiento de pulverización en húmedo, un procedimiento de secado por pulverización y un procedimiento de liofilización. Cuando se seleccionan apropiadamente el tipo de agente diluyente, el procedimiento de microparticulación y las condiciones del procedimiento, pueden obtenerse partículas con una alta porosidad y puede impartirse a las partículas la propiedad de alcanzar la laringe, la tráquea superior, los bronquios y las partes profundas del pulmón durante una inhalación oral de manera similar a las partículas finas, mientras que se previene que se acumulen o se adhieran y se permite que tengan una distribución de tamaños de partícula capaz de proporcionar una excelente fluidez y manejabilidad.

Entre los procedimientos de producción anteriores, el procedimiento de producción de la composición farmacéutica de la presente invención se selecciona preferentemente de entre el grupo que consiste en el procedimiento de mezclado físico, el procedimiento de secado por pulverización y el procedimiento de liofilización, más preferentemente el procedimiento de mezclado físico.

El agente diluyente para su uso en el primer procedimiento, que incluye mezclar el componente medicinal cuyo tamaño de partícula ha sido controlado previamente con el agente diluyente cuyo tamaño de partícula ha sido controlado previamente, puede comprender un hidrato de lactosa que satisface una de entre la (Condición-1) o la (Condición-2) descritas anteriormente y otro hidrato de lactosa que satisface una de entre la (Condición-3) o la (Condición-4) descritas anteriormente. En este caso, preferentemente, los hidratos de lactosa se mezclan primero, y a continuación preferentemente el componente medicinal cuyo tamaño de partícula ha sido controlado se añade a los mismos y se mezcla. Cuando los procedimientos de mezclado se realizan en este orden, el componente medicinal depositado sobre la superficie del agente diluyente puede separarse fácilmente del agente diluyente en el flujo de aire producido por la inspiración del receptor, de manera que pueda alcanzar de manera más eficiente el sistema respiratorio del receptor, lo cual es preferente

La composición farmacéutica de la presente invención se produce preferentemente en un entorno con temperatura y humedad controladas.

El intervalo óptimo de temperatura y el intervalo óptimo de humedad dependen del procedimiento de producción, de la máquina y del tipo de agente diluyente a usar. Por ejemplo, cuando el componente medicinal microparticulado mediante el procedimiento de secado por pulverización y el agente diluyente cuyo tamaño de partícula se controla se mezclan mediante el procedimiento de mezclado físico, la temperatura se controla preferentemente en el intervalo de 19°C a 27°C, y la humedad relativa se controla preferentemente en el intervalo de 30% de HR a 65% de HR.

Ejemplos

En adelante, en la presente memoria, se muestran algunos ejemplos, ejemplos de preparación y ejemplos de ensayo para describir de manera más específica la presente invención.

(Ejemplo de producción 1)

Forma cristalina de monohidrato de ácido (2R,3R,4S)-3-acetamido-4-guanidino-2-[(1R,2R)-2-hidroxi-1-m etoxi-3-(octanoiloxi)propil]-3,4-dihidro-2H-piran-6-carboxílico [Compuesto (I)]

Se disolvió 5-acetamido-4-(N,N'-bis-t-butiloxicarbonil)guanidino-9-O-oc tanoil-2,3,4,5-tetradexi-7-O-metil-D-glicero-D- galacto-non-2-enopiranosato de difenilmetilo (3,46 g, 4,1 mmol), que es el compuesto divulgado en el Ejemplo 35 (i) de la publicación de patente japonesa N° 3209946 (Documento de patente 1), en una mezcla de cloruro de metileno (27 ml) y ácido trifluoroacético (14 ml), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

Después de concentrar la mezcla de reacción hasta la sequedad a presión reducida, el residuo se concentró azeotrópicamente hasta la sequedad tres veces con tolueno (5 ml).

El producto oleoso resultante se disolvió en acetato de etilo (10 ml).

La solución se vertió a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml), y se añadió una solución acuosa al 20% de carbonato de sodio para ajustar el pH a 8,5.

Después de agitar la solución a temperatura ambiente durante 3 horas, el pH de la solución se ajustó a 5,0 con ácido clorhídrico (3 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

Después de agitar la solución adicionalmente enfriando con hielo durante 1 hora, los cristales resultantes se separaron mediante filtración por succión y se secaron en vacío a una temperatura externa de 50°C durante 10 h.

Los cristales se dejaron reposar en el aire durante un día, de manera que el compuesto objetivo del título se obtuvo en una forma cristalina (0,97 g, 51% de rendimiento).

5 La forma cristalina resultante contenía el Compuesto (II) [monohidrato de ácido (2R,3R,4S)-3-acetamido-4-guanidino-2-[(1S,2R)-3-hidroxi-1-metoxi-2-(octanoiloxi)propil]-3,4-dihidro-2H-piran-6-carboxílico] además del compuesto objetivo del título (I).

Espectro IR (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 3412, 2929, 2856, 1676, 1401, 1320, 1285, 1205, 1137, 722.

10 Espectro 1H NMR (400 MHz, CD_3 OD) δ ppm: 5,88 (1H, d, J=2,5 Hz), 4,45 (3H, m), 4,27 (1H, dd, J=10,0 Hz, 10,0 Hz), 4,15 (1H, m), 3,47 (2H, m), 3,42 (3H, s), 2,37 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,10 (3H, s), 1,31 (2H, m), 1,20-1,40 (8H, m), 0,85-0,95 (3H, m).

Espectro ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3 OD) δ ppm: 176,5, 173,7, 164,7, 158,9, 146,7, 108,7, 80,1, 78,0, 69,3, 66,8, 61,4, 52,4, 35,1, 32,8, 30,2, 30,1, 26,0, 23,7, 22,8, 14,4.

15 La Fig. 1 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido con radiación de la línea $K\alpha$ del cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54$ angstroms) para el producto cristalino resultante. El eje vertical del patrón de difracción de rayos X en polvo representa la intensidad de difracción en unidades de conteos/segundo (cps), y el eje horizontal representa el ángulo de difracción 2θ (grados).

20 La Tabla 1 muestra las distribuciones de tamaños de partícula de los hidratos de lactosa usados en los ejemplos a continuación. Como se muestra en la Tabla 1, los hidratos de lactosa usados en los ejemplos a continuación se denominan Lactosa 1 a Lactosa 7, respectivamente.

[Tabla 1]

	Lactosa (nombre comercial)	Distribución de tamaños de partícula
Lactosa 1	Respitose SV003 (DMV-Fonterra Excipients)	Fracción con tamaño de partícula menor de 32 μm : del 5 al 10% en peso
		Fracción con tamaño de partícula menor de 63 μm : del 70 al 100% en peso
		Fracción con tamaño de partícula menor de 100 μm : 100% en peso
		(medido mediante el procedimiento de arrastre de aire)
Lactosa 2	Respitose ML006 (DMV-Fonterra Excipients)	Fracción con tamaño de partícula menor de 45 μm : del 90 al 100% en peso
		Fracción con tamaño de partícula menor de 63 μm : del 98 a 100% en peso
		Fracción con tamaño de partícula menor de 150 μm : el 100% en peso (medido mediante el procedimiento de arrastre de aire)
Lactosa 3	Respitose ML001 (DMV-Fonterra Excipients)	Fracción con tamaño de partícula menor de 45 μm : del 40 al 60% en peso
		Fracción con tamaño de partícula menor de 100 μm : del 75 al 100% en peso
		Fracción con tamaño de partícula menor de 150 μm : del 90 al 100% en peso
		Fracción con tamaño de partícula menor de 315 μm : del 90,5 al 100% en peso (medido mediante el procedimiento de arrastre de aire)
Lactosa 4	Respitose ML003 (DMV-Fonterra Excipients)	Fracción con tamaño de partícula menor de 45 μm : del 50 al 65% en peso
		Fracción con tamaño de partícula menor de 100 μm : del 90 al 100% en peso
		Fracción con tamaño de partícula menor de 150 μm : del 96 al 100% en peso

		peso (medido mediante el procedimiento de arrastre de aire)
Lactosa 5	Pharmatose 80 (DMV-Fonterra Excipients)	10% en peso con tamaño de partícula: de 20 a 120 µm
		50% en peso con tamaño de partícula: de 130 a 230 µm
		90% en peso con tamaño de partícula: de 235 a 295 µm (medido mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula)
Lactosa 6	Lactohale LH200 (Friesland Foods Domo)	10% en peso con tamaño de partícula: de 5 a 15 µm
		50% en peso con tamaño de partícula: de 50 a 100 µm
		90% en peso con tamaño de partícula: de 120 a 160 µm (medido mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula)
Lactosa 7	InhaLac 230 (Molkerei Meggle Wasserburg GmbH & Co. KG)	10% en peso con tamaño de partícula: de 30 a 60 µm
		50% en peso con tamaño de partícula: de 70 a 110 µm
		90% en peso con tamaño de partícula: de 110 a 150 µm
		(medido mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula)

(Ejemplos 1 a 6)

5 La forma cristalina de hidrato obtenida en el Ejemplo de producción 1 (denominada en adelante "componente medicinal" (lo mismo se aplica también a los Ejemplos 7 a 43 a continuación)) se molió mediante molienda por chorro (A-O JET MILL, SEISHIN ENTERPRISE Co., Ltd.) de manera que se obtuvieron seis productos molidos con diferentes distribuciones de tamaños de partícula. Posteriormente, se mezclaron físicamente 2.800 g de lactosa 1 y 400 g de lactosa 2 en un mezclador de tipo V (Kotobuki Mix Well VY-10&5&3, Tokuju Corporation). A 1,2 g del polvo de mezcla de lactosa resultante se añadieron 0,3 g de cada uno de los seis productos molidos del componente medicinal y se mezclaron físicamente en un mezclador Turbula (TURBULA, Willy A. Bachofen AG, Suiza), de manera que se obtuvieron las composiciones farmacéuticas del Ejemplo 1 a 6. La Tabla 2 muestra el 10% en peso de tamaño de partícula, 50% en peso de tamaño de partícula y 90% en peso de tamaño de partícula del producto molido del componente medicinal en cada una de las composiciones farmacéuticas medida mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula.

[Tabla 2]

		Tamaño de partícula (µm) del componente medicinal (medido mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula)		
		10% en peso de tamaño de partícula	50% en peso de tamaño de partícula	90% en peso de tamaño de partícula
Ejemplo 1	Componente medicinal 1	0,86	2,61	6,20
Ejemplo 2	Componente medicinal 2	0,80	2,08	4,63
Ejemplo 3	Componente medicinal 3	0,78	1,91	4,04
Ejemplo 4	Componente medicinal 4	0,91	2,92	6,97
Ejemplo 5	Componente medicinal 5	1,09	3,64	8,87
Ejemplo 6	Componente medicinal 6	0,97	3,26	7,93

15

(Ejemplos 7 a 26)

5 La forma cristalina de hidrato (componente medicinal) obtenida en el Ejemplo de producción 1 se molió mediante molienda por chorro de manera que se obtuvieron productos molidos que tenían las distribuciones de tamaños de partícula mostradas en la Tabla 3, respectivamente. Se añadieron diferentes agentes diluyentes en la proporción mostrada en la Tabla 4 o 5 al producto molido, de manera que el contenido del componente medicinal fuera del 20% en peso sobre base anhidra y que el peso total fuera de 10 g. Se mezclaron físicamente en un mezclador Turbula de manera que se obtuvo cada una de las composiciones farmacéuticas de los Ejemplos 7 a 26.

<Distribuciones de tamaños de partículas de los productos molidos del componente medicinal añadido en los ejemplos 7 a 26>

[Tabla 3]

	Tamaño (µm) de partícula del componente medicinal (medido mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula)		
	10% en peso de tamaño de partícula	50% en peso de tamaño de partícula	90% en peso de tamaño de partícula
Componente medicinal 7	0,86	2,61	6,20
Componente medicinal 8	0,80	2,29	5,88

10

[Tabla 4]

Ejemplo	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Componente medicinal 7	20 ^{*1}	←	←	←	←	←	←	←	←
Lactosa 1	70 ^{*2}	60 ^{*2}	50 ^{*2}	40 ^{*2}	60 ^{*2}				
Lactosa 2	10 ^{*2}	20 ^{*2}	30 ^{*2}	40 ^{*2}	10 ^{*2}				
Lactosa 3						80 ^{*2}	70 ^{*2}		
Lactosa 4								80 ^{*2}	70 ^{*2}
Lactosa 5					10 ^{*2}		10 ^{*2}		10 ^{*2}

*1: El número indica el contenido (% en peso sobre base anhidra) del componente medicinal en la composición farmacéutica.
*2: El número indica la relación de peso relativo entre los aditivos.

[Tabla 5]

Ejemplo	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
Componente medicinal 7	20 ^{*1}	←	←	←	←	←	←				
Componente medicinal 8								←	←	←	←
Lactosa 1	70 ^{*2}	70 ^{*2}	69,1 ^{*2}	65,6 ^{*2}	68,2 ^{*2}	69,1 ^{*2}	70 ^{*2}	70 ^{*2}	69,1 ^{*2}	65,6 ^{*2}	65,6 ^{*2}
Lactosa 2	10 ^{*2}	10 ^{*2}	9,9 ^{*2}	9,4 ^{*2}	9,8 ^{*2}	9,9 ^{*2}	10 ^{*2}	10 ^{*2}	9,9 ^{*2}	9,4 ^{*2}	9,4 ^{*2}
Estearato de magnesio	0,1 ^{*2}	0,5 ^{*2}									
L-leucina molida			1 ^{*2}	5 ^{*2}							

ES 2 673 953 T3

Ácido silícico anhidro ligero					2 ^{*2}	1 ^{*2}	0,5 ^{*2}				
Estearato de calcio								0,5 ^{*2}			
Estearil fumarato de sodio									1 ^{*2}	5 ^{*2}	
Estearato de sacarosa											5 ^{*2}
<p>*1: El número indica el contenido (% en peso sobre base anhidra) del componente medicinal en la composición farmacéutica. *2: El número indica la relación de peso relativo entre los aditivos.</p>											

(Ejemplos 27 a 34)

5 La forma cristalina de hidrato (componente medicinal) obtenida en el Ejemplo de producción 1 se molió mediante molienda en chorro de manera que se obtuvo un producto molido (Componente medicinal 9) que tenía la distribución de tamaños de partícula mostrada en la Tabla 6. Se añadieron diferentes agentes diluyentes en la proporción mostrada en la Tabla 7 al producto molido, y se mezclaron físicamente en un mezclador Turbula de manera que se obtuvieron cada una de las composiciones farmacéuticas de los Ejemplos 27 a 34.

<Distribución de tamaños de partícula del producto molido del componente medicinal añadido en los Ejemplos 27 a 34>

10

[Tabla 6]

	Tamaño (µm) de partícula del componente medicinal (medido mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula)		
	10% en peso de tamaño de partícula	50% en peso de tamaño de partícula	90% en peso de tamaño de partícula
Componente medicinal 9	0,94	2,90	7,28

[Tabla 7]

Ejemplo	27	28	29	30	31	32	33	34
Componente medicinal 9	20 ^{*1}	←	←	←	←	10 ^{*1}	30 ^{*1}	50 ^{*1}
Lactosa 1	80 ^{*2}			70 ^{*2}	60 ^{*2}	70 ^{*2}	70 ^{*2}	70 ^{*2}
Lactosa 2				10 ^{*2}	20 ^{*2}	10 ^{*2}	10 ^{*2}	10 ^{*2}
Lactosa 6		80 ^{*2}						
Lactosa 7			80 ^{*2}					
<p>*1: El número indica el contenido (% en peso sobre base anhidra) del componente medicinal en la composición farmacéutica. *2: El número indica la relación de peso relativo entre los aditivos.</p>								

(Ejemplo 35)

5 La forma cristalina de hidrato (componente medicinal) obtenida en el Ejemplo de producción 1 se molió mediante molienda en chorro de manera que se obtuvo un producto molido que tenía la distribución de tamaños de partícula mostrada en la Tabla 8. Posteriormente, se tamizaron 8.400 g de lactosa 1 y 1.200 g de lactosa 2 con un
 10 granulador (COMIL QC-U-10, POWREX CORPORATION) y a continuación se mezclaron físicamente en un mezclador de tipo V (TCV-60, Tokuju Corporation) para formar una mezcla de lactosas en polvo. La mezcla de lactosas en polvo se añadió al producto molido del componente medicinal de manera que el contenido del componente medicinal fuera del 20% en peso sobre una base anhidra. Se tamizaron con un granulador (COMIL QC-U-10, POWREX CORPORATION) y a continuación se mezclaron físicamente en un mezclador de tipo V (TCV-60, Tokuju Corporation) para formar 4.000 g de una composición farmacéutica del Ejemplo 27. El procedimiento de fabricación se realizó en un entorno con una temperatura controlada en el intervalo de 19°C a 27°C y una
 15 humedad relativa controlada en el intervalo del 30% de humedad relativa al 65% de humedad relativa.

[Tabla 8]

	Distribución de tamaños (µm) de partícula del producto molido del componente medicinal (medido mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula)		
	10% en peso de tamaño de partícula	50% en peso de tamaño de partícula	90% en peso de tamaño de partícula
Ejemplo 35	0,87	2,66	6,89

(Ejemplos 36 a 40)

15 La forma cristalina de hidrato (componente medicinal) obtenida en el Ejemplo de producción 1 se molió mediante molienda en chorro de manera que se obtuvieron cinco productos molidos que tenían las distribuciones de tamaños de partícula mostradas en la Tabla 9. Posteriormente, se tamizaron 8.400 g de lactosa 1 y 1.200 g de lactosa 2 con un granulador (COMIL QC-U-10, POWREX CORPORATION) y a continuación se mezclaron físicamente en un mezclador de tipo V (TCV-60, Tokuju Corporation) para formar una mezcla de lactosas en polvo.
 20 La mezcla de lactosas en polvo se añadió al producto molido del componente medicinal de manera que el contenido del componente medicinal fuera del 20% en peso sobre una base anhidra. Se tamizaron con un granulador (COMIL QC-U-10, POWREX CORPORATION) y a continuación se mezclaron físicamente en un mezclador de tipo V (TCV-60, Tokuju Corporation) para formar 3.000 g de cada una de las composiciones farmacéuticas de los Ejemplos 28 a 32. El procedimiento de fabricación se realizó en un entorno con una
 25 temperatura controlada en el intervalo de 19°C a 27°C y una humedad relativa controlada en el intervalo del 30% de humedad relativa al 65% de humedad relativa.

[Tabla 9]

	Distribución de tamaños (µm) de partícula del producto molido del componente medicinal (medido mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula)		
	10% en peso de tamaño de partícula	50% en peso de tamaño de partícula	90% en peso de tamaño de partícula
Ejemplo 36	0,83	2,49	6,51
Ejemplo 37	0,85	2,57	6,68
Ejemplo 38	0,85	2,49	6,36
Ejemplo 39	0,94	2,90	7,28
Ejemplo 40	0,98	2,92	7,16

(Ejemplo 41)

30 La forma cristalina de hidrato (componente medicinal) obtenida en el Ejemplo de producción 1 se molió mediante molienda en chorro de manera que se obtuvo un producto molido que tenía la distribución de tamaños de partícula mostrada en la Tabla 10. Posteriormente, se tamizaron 5.600 g de Lactosa 1 y 800 g de Lactosa 2 mediante tamizado manual y a continuación se mezclaron físicamente en un mezclador tipo V (TCV-10, Tokuju Corporation)

para formar una mezcla de lactosas en polvo. La mezcla de lactosas en polvo se añadió al producto molido del componente medicinal de manera que el contenido del componente medicinal fuera del 20% en peso en sustancia anhidra. Se tamizaron mediante tamizado manual y a continuación se mezclaron físicamente en un mezclador de tipo V (TCV-10, Tokuju Corporation) para formar 1.600 g de una composición farmacéutica del Ejemplo 41. El procedimiento de fabricación se realizó en un entorno con una temperatura controlada en el intervalo de 19°C a 27°C y una humedad relativa controlada en el intervalo del 30% de humedad relativa al 65% de humedad relativa.

(Ejemplo 42)

La forma cristalina de hidrato (componente medicinal) obtenida en el Ejemplo de producción 1 se molió mediante molienda en chorro de manera que se obtuvo un producto molido que tenía la distribución de tamaños de partícula mostrada en la Tabla 10. Posteriormente, se tamizaron 5.600 g de Lactosa 1 y 800 g de Lactosa 2 con un granulador (COMIL QC-U-10, POWREX CORPORATION) y a continuación se mezclaron físicamente en un mezclador de tipo V (TCV-10, Tokuju Corporation) para formar una mezcla de lactosas en polvo. La mezcla de lactosas en polvo se añadió al producto molido del componente medicinal de manera que el contenido del componente medicinal fuera del 20% en peso sobre una base anhidra. Se tamizaron con un granulador (COMIL QC-U-10, POWREX CORPORATION) y a continuación se mezclaron físicamente en un mezclador de tipo V (TCV-10, Tokuju Corporation) para formar 2.000 g de una composición farmacéutica del Ejemplo 42. El procedimiento de fabricación se realizó en un entorno con una temperatura controlada en el intervalo de 19°C a 27°C y una humedad relativa controlada en el intervalo del 30% de humedad relativa al 65% de humedad relativa.

(Ejemplo 43)

La forma cristalina de hidrato (componente medicinal) obtenida en el Ejemplo de producción 1 se molió mediante molienda en chorro de manera que se obtuvieron tres productos molidos que tenían las distribuciones de tamaños de partícula mostradas en la Tabla 10. Posteriormente, se tamizaron 6.000 g de Lactosa 1 y 1.000 g de Lactosa 2 con un granulador (COMIL QC-U-10, POWREX CORPORATION) y a continuación se mezclaron físicamente en un mezclador de tipo V (TCV-60, Tokuju Corporation) para formar una mezcla de lactosas en polvo. La mezcla de lactosas en polvo se añadió al producto molido del componente medicinal de manera que el contenido del componente medicinal fuera del 20% en peso sobre una base anhidra. Se tamizaron con un granulador (COMIL QC-U-10, POWREX CORPORATION) y a continuación se mezclaron físicamente en un mezclador de tipo V (TCV-60, Tokuju Corporation) para formar 3.000 g de una composición farmacéutica del Ejemplo 43. El procedimiento de fabricación se realizó en un entorno con una temperatura controlada en el intervalo de 19°C a 27°C y una humedad relativa controlada en el intervalo del 30% de humedad relativa al 65% de humedad relativa.

[Tabla 10]

	Distribución de tamaños (μm) de partícula del producto molido del componente medicinal (medido mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula)		
	10% en peso de tamaño de partícula	50% en peso de tamaño de partícula	90% en peso de tamaño de partícula
Ejemplo 41	0,83	2,48	6,33
Ejemplo 42	0,80	2,32	5,94
Ejemplo 43	0,83	2,48	6,29

(Ejemplo de ensayo 1) Evaluación de la capacidad de un fármaco para alcanzar el sistema respiratorio (examinando la vinculación entre el tamaño de partícula principal del fármaco y FPF)

En general, se usó un procedimiento de medición de la cantidad de partículas finas usando un impactador en cascada como un procedimiento simple de evaluación in vitro de la capacidad de un inhalante para alcanzar el sistema respiratorio (véase por ejemplo USP 31, <601> Aerosol/Physical Tests and European Pharmacopea 5.2, 2.9.18 Preparations for inhalation: Aerodynamic Assessment of Fine Particles).

Este procedimiento usa un aparato para clasificar las partículas de fármaco, en el que las partículas del fármaco se introducen mediante succión en el impactador en cascada usando una bomba desde un inhalador. Las partículas del fármaco introducidas alcanzan cualquiera de las 12 partes del impactador en cascada (adaptador de boquilla, pre-separador, puerto de inducción, etapas 0 a 7 y filtro) dependiendo del tamaño de las partículas. Las partículas grandes tales como las partículas de agente diluyente, las partículas de fármaco no liberadas del agente

diluyente y los agregados se recogen en el adaptador de boquilla, el pre-separador y el puerto de inducción. Las partículas de fármaco liberadas del agente diluyente alcanzan cualquiera de las etapas 0 a 7 y el filtro, en el que las partículas de menor tamaño alcanzan la etapa de mayor número, y las partículas de fármaco que pasan a través de la etapa 7 se recogen en el filtro.

5 Se conoce que la cantidad de fármaco que alcanza una parte específica o la proporción de la cantidad en la cantidad indicada se correlaciona con la capacidad del fármaco para alcanzar el sistema respiratorio en el uso clínico (véase, por ejemplo, USP 31, <601> Aerosol/Physical Tests). La primera se denomina dosis de partículas finas (en adelante, FPD), y la última se denomina fracción de partículas finas (en adelante, FPF). En lo que respecta a las cantidades indicadas de la composición farmacéutica de la presente invención, la FPD se define como la cantidad de fármaco que alcanza las partes desde la etapa 3 hasta el filtro, y la FPF se define como la proporción de FPD en la cantidad indicada. La capacidad de alcanzar el sistema respiratorio se evaluó usando estos parámetros.

La Tabla 11 muestra los valores FPF de los Ejemplos 1 a 6 preparados con productos molidos del componente medicinal que tenían distribuciones de tamaños de partícula diferentes.

15 Los ejemplos 1 a 4 en los que el componente medicinal tenía un 50% en peso de tamaño de partícula de 3,2 µm o menor medido mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula mostraron valores de FPF más altos que el Ejemplo 5 o 6 con un 50% en peso de tamaño de partícula de 3,2 µm o mayor.

[Tabla 11]

Ejemplo		FPF (%)
1	Componente medicinal 1	43,3
2	Componente medicinal 2	40,0
3	Componente medicinal 3	45,0
4	Componente medicinal 4	35,8
5	Componente medicinal 5	30,2
6	Componente medicinal 6	29,1

20 (Ejemplo de ensayo 2) FPF y eficacia de pulverización para diferentes composiciones de agentes diluyentes

La reproducibilidad de la dosis pulverizada desde un inhalador (la uniformidad de la dosis pulverizada) es una de las propiedades de formulación básicas de un inhalante. La Farmacopea de los Estados Unidos (en adelante denominada USP) describe un procedimiento que incluye pulverizar un fármaco en una cámara especial desde un inhalador usando una bomba y determinar la proporción (eficacia de pulverización) de la cantidad del fármaco pulverizado en la cantidad indicada (véase USP 31, <601> Aerosol/Physical Tests). La eficacia de pulverización (%) de la composición farmacéutica de la presente invención se evaluó según el procedimiento de USP.

La Tabla 12 muestra la FPF y la eficacia de pulverización de algunas de las composiciones farmacéuticas de los Ejemplos 7 a 26 mostrados en las Tablas 4 y 5, que son diferentes en la composición del agente diluyente. Todos los ejemplos mostraron una FPF del 30% o más y una eficacia de pulverización del 70% o más, lo que indicaba que la forma de dosificación podría administrar eficientemente el compuesto de fórmula (I) al sistema respiratorio.

[Tabla 12]

Ejemplo	FPF (%) n = 1	Eficiencia de pulverización (%) n = 5	
		media ± SD	
7	38,1	70,0	±11,7
10	36,2	76,7	±6,6
17	30,2	73,0	±7,9

19	34,6	77,6	±5,6
21	36,9	82,8	±5,2
22	37,6	78,6	±2,6

(Ejemplo de ensayo 3) Relación entre el tamaño de partícula, la proporción de mezcla de lactosa y la concentración de componente medicinal y la FPD.

5 La Tabla 13 muestra la FPD para las composiciones farmacéuticas de los Ejemplos 27 a 34 mostradas en las Tablas 7 y 8. Con respecto al tamaño de partícula y la proporción de mezcla de lactosa, las composiciones farmacéuticas con una proporción de mezcla de peso de Lactosa 1 y Lactosa 2 de 0:100 a 60:20 y una concentración de componente medicinal del 10 al 30% en peso mostraron una FPD alta.

[Tabla 13]

Ejemplo	FPD (mg) n = 3
27	6,0
28	5,4
29	3,6
30	6,6
31	7,1
32	6,1
33	5,5
34	3,6

10 (Ejemplo de ensayo 4) Ensayo de comparación con fosfato de oseltamivir para pacientes adultos

15 Los sujetos eran pacientes adultos (20 o más años de edad) con infección por el virus de la gripe A o B. La forma cristalina de hidrato cristalino (componente medicinal) obtenida en el Ejemplo de producción 1 se administró en una única dosis inhalada a los sujetos. La eficacia del componente medicinal se evaluó desde la no inferioridad hasta el fosfato de oseltamivir usando la duración de la enfermedad de la gripe como el elemento de evaluación principal. La administración se realizó usando la composición preparada con el componente medicinal, Lactosa 1 y Lactosa 2 según el Ejemplo 43. La administración se realizó de manera que la dosis del componente medicinal fuera de 20 mg o 40 mg sobre base anhidra. En base a la dosis del componente medicinal, la composición farmacéutica de la presente invención preparada de esta manera se denomina "20 mg de componente medicinal", "40 mg de componente medicinal", etc. Lo mismo se aplica a los Ejemplos de ensayo 5 a 8 siguientes.

20 El fosfato de oseltamivir se administró repetidamente en una dosis de 75 mg dos veces al día durante 5 días.

25 Este ensayo fue un ensayo de no inferioridad en el que la eficacia del componente medicinal se confirmó al demostrar que la duración de la enfermedad de la gripe por el efecto del componente medicinal no es 18 horas más larga que la duración para el efecto del fosfato de oseltamivir. Cuando el límite superior del intervalo de confianza del 95% para la diferencia entre los valores medios de cada grupo de administración de componente medicinal y el grupo de fosfato de oseltamivir fue menor de 18 horas, se decidió que el componente medicinal era un agente terapéutico eficaz para las infecciones por el virus de la gripe. Para el control de la multiplicidad, la decisión se tomó secuencialmente en orden de dosis decreciente.

30 La Tabla 14 muestra el valor de la mediana de la duración de la enfermedad de la gripe en cada nivel de dosis del componente medicinal, y la Tabla 15 muestra la diferencia (intervalo de confianza del 95%) en el valor de la mediana del grupo de fosfato de oseltamivir.

[Tabla 14]

	Valor de la mediana (horas) de la duración de la enfermedad de la gripe
Grupo 20 mg de componente medicinal	85,8
Grupo 40 mg de componente medicinal	73,0
Grupo fosfato de oseltamivir	73,6

- 5 La duración de la enfermedad fue ligeramente mayor en el grupo de 20 mg de componente medicinal que en el grupo de fosfato de oseltamivir, mientras que la duración en el grupo de 40 mg de componente medicinal fue casi igual a la del grupo de fosfato de oseltamivir.

[Tabla 15]

	Diferencia (intervalo de confianza del 95%, horas) en el valor de la mediana con el grupo de fosfato de oseltamivir
Grupo 20 mg de componente medicinal	12,2(-1,5 a 17,2)
Grupo 40 mg de componente medicinal	-0,6 (-9,9 a 6,9)

- 10 En lo que respecta a la diferencia (intervalo de confianza del 95%) en el valor de la mediana del grupo de fosfato de oseltamivir, el límite superior del intervalo de confianza del 95% para la diferencia entre los valores de la mediana fue inferior a 18 horas para cada grupo de dosis.

De esta manera, se demostró que el efecto de una única dosis inhalada de 20 mg o 40 mg de componente medicinal fue comparable al de la administración de fosfato de oseltamivir en una dosis de 75 mg dos veces al día durante 5 días y que el componente medicinal fue un agente terapéutico eficaz para las infecciones de gripe.

(Ejemplo de ensayo 5) Ensayo de comparación con fosfato de oseltamivir para pacientes infantiles

- 15 Los sujetos eran pacientes infantiles (9 o menos años de edad) con infección por el virus de la gripe A o B. El componente medicinal se administró en una única dosis inhalada de 20 mg o 40 mg. La eficacia del componente medicinal se evaluó por comparación con fosfato de oseltamivir usando la duración de la enfermedad de la gripe como el elemento de evaluación principal.

La administración se realizó usando la composición preparada según el Ejemplo 43.

- 20 Para la evaluación de la eficacia, se realizó un ensayo de comparación, aleatorizado, doble ciego, de tres grupos, usando fosfato de oseltamivir como control.

El fosfato de oseltamivir se administró repetidamente en una dosis de 2 mg/kg (en base al peso corporal) dos veces al día durante 5 días.

- 25 La Tabla 16 muestra el valor de la mediana de la duración de la enfermedad de la gripe en cada nivel de dosis del componente medicinal, y la Tabla 17 muestra la diferencia (intervalo de confianza del 95%) en el valor de la mediana con respecto al grupo de fosfato de oseltamivir.

[Tabla 16]

	Valor de la mediana (horas) de la duración de la enfermedad de la gripe
Grupo 20 mg de componente medicinal	56,4
Grupo 40 mg de componente medicinal	55,4
Grupo fosfato de oseltamivir	87,3

[Tabla 17]

	Diferencia (intervalo de confianza del 95%, horas) en el valor de la mediana con el grupo de fosfato de oseltamivir
Grupo 20 mg de componente medicinal	-31,0 (-50,3 a -5,5)
Grupo 40 mg de componente medicinal	-31,9 (-43,4 a 0,5)

5 La duración de la enfermedad fue más corta en cada uno de entre el grupo de 20 mg de componente medicinal y el grupo de 40 mg de componente medicinal que en el grupo fosfato de oseltamivir (ensayo Wilcoxon generalizado: P = 0,0099 (grupo de 20 mg de componente medicinal), P = 0,0591 (grupo de 40 mg de componente medicinal)).

De esta manera, se demostró que los efectos de una única dosis inhalada de 20 mg o de 40 mg de componente medicinal fueron superiores a los del fosfato de oseltamivir y que el componente medicinal fue un agente terapéutico eficaz para las infecciones de la gripe en niños (9 años o menos de edad).

(Ejemplo de ensayo 6) Ensayo de comparación con fosfato de oseltamivir para pacientes adultos

10 Los sujetos eran pacientes con infección por el virus de la gripe A o B. La eficacia del componente medicinal administrado en dos dosis inhaladas de 20 mg cada una se evaluó mediante un ensayo de comparación aleatorizado, doble ciego, de dos grupos, con fosfato de oseltamivir como control. Para la determinación de la eficacia, se usó la duración de la enfermedad de la gripe como el elemento de evaluación principal, y se evaluaron los niveles relativos de fosfato de oseltamivir y el componente medicinal administrado en dos dosis inhaladas de 15 20 mg cada una.

La administración se realizó usando la composición preparada según el Ejemplo 42.

El fosfato de oseltamivir se administró repetidamente en una dosis de 75 mg dos veces al día durante 5 días.

20 La Tabla 18 muestra el valor de la mediana de la duración de la enfermedad de la gripe como el elemento de evaluación principal, y la Tabla 19 muestra la diferencia (intervalo de confianza del 95%) en el valor de la mediana con el grupo fosfato de oseltamivir.

[Tabla 18]

	Valor de la mediana (horas) de la duración de la enfermedad de la gripe
Grupo de componente medicinal	86,0
Grupo fosfato de oseltamivir	87,4

[Tabla 19]

	Diferencia (intervalo de confianza del 95%, horas) en el valor de la mediana con el grupo de fosfato de oseltamivir
Grupo de componente medicinal	-1,4 (-27,6 a 7,3)

25 La duración de la enfermedad de la gripe en el grupo de componente medicinal fue casi igual a la del grupo de fosfato de oseltamivir.

De esta manera, se sugirió que dos dosis inhaladas de 20 mg de componente medicinal cada una podrían ser un régimen eficaz para las infecciones por el virus de la gripe.

(Ejemplo de ensayo 7) Ensayo para la evaluación de la farmacocinética en sujetos varones adultos sanos

30 El componente medicinal se administró en una única dosis inhalada de 5 mg, 10 mg, 20 mg o 40 mg a sujetos varones adultos sanos, y se evaluaron las farmacocinéticas del componente medicinal y del compuesto (III), que es un metabolito activo del componente medicinal.

La administración se realizó usando la composición preparada según el Ejemplo 41.

Tras la administración del componente medicinal en una única dosis inhalada, el componente medicinal y el compuesto (III), un metabolito activo del componente medicinal, se detectaron en el plasma y en la orina. En cada grupo de dosis, la concentración del componente medicinal en el plasma aumentó rápidamente y a continuación disminuyó a menos del límite inferior de cuantificación 24 horas o más después de la administración. La concentración del compuesto (III) de metabolito activo en el plasma aumentó más lentamente que el componente medicinal, y a continuación se atenuó. En el grupo de dosis máxima (40 mg), el compuesto (III) pudo cuantificarse hasta el punto de medición final 144 horas después de la administración, y tuvo una semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de 63,99 horas.

Para la excreción urinaria, el componente medicinal casi no se detectó 24 horas o más después de la administración. El compuesto (III) de metabolito activo se mantuvo hasta 144 horas después de la administración. La semivida de eliminación del compuesto (III) de metabolito activo calculada a partir de la velocidad de excreción en la orina fue de 54,36 a 64,05 horas.

Se observó la proporcionalidad de la dosis para cada una de las concentraciones ($C_{m\acute{a}x}$) máximas en sangre del componente medicinal, el valor del área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo hasta el punto cuantificable final (AUC_{0-tz}) para el componente medicinal, el valor del área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo hasta tiempo infinito (AUC_{0-inf}) para el componente medicinal, la excreción urinaria acumulada hasta 144 horas después de la administración (Ae_{0-144h}) para el componente medicinal, y la $C_{m\acute{a}x}$ y la Ae_{0-144h} del compuesto (III) de metabolito activo.

Los resultados farmacocinéticos mostraron que una única dosis del componente medicinal producía una exposición sistémica que acompañaba al aumento de la dosis, y tenía el potencial de exhibir una actividad de larga duración.

(Ejemplo de ensayo 8) Ensayo para la evaluación de la farmacocinética en sujetos varones adultos sanos (dosis altas)

El componente medicinal se administró en una única dosis inhalada de 80 mg o 120 mg a sujetos varones adultos sanos, y se evaluó la farmacocinética del componente medicinal. Además, se determinó también la farmacocinética del Compuesto (III), un metabolito activo del componente medicinal.

La administración se realizó usando la composición preparada según el Ejemplo 41.

La Tabla 16 muestra los resultados en el tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($t_{m\acute{a}x}$, mediana), la semivida de eliminación ($t_{1/2}$, media geométrica), la concentración máxima en sangre ($C_{m\acute{a}x}$, media geométrica), el valor del área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo hasta tiempo infinito (AUC_{0-inf} , media geométrica) y la recuperación urinaria acumulada hasta 144 horas después de la administración (fe_{0-144h} , media geométrica).

Se demostró que cada dosis produjo una exposición sistémica que acompañaba al aumento de la dosis y tenía el potencial de exhibir una actividad de largo plazo.

[Tabla 20]

	Grupo 80 mg		Grupo 120 mg	
	componente medicinal	Metabolito activo	componente medicinal	Metabolito activo
$t_{m\acute{a}x}$ [horas]	0,5	4,0	0,5	4,0
$t_{1/2}$ [horas]	5,66	79,53	2,87	71,17
$C_{m\acute{a}x}$ [ng/ml]	335,0	47,0	411,7	64,8
AUC_{0-inf} [ng/ml]	1.273	1.996	1.557	2.531
fe_{0-144h} [%]	3,5	14,2	2,7	12,5

otro hidrato de lactosa que tiene una distribución de tamaños de partícula que satisface una de entre

(Condición-3): la distribución de tamaños de partícula del hidrato de lactosa medida mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula tiene

un 10% en peso de tamaño de partícula de 3 μm o menor,

5 un 50% en peso de tamaño de partícula de 20 μm o menor, y

un 90% en peso de tamaño de partícula de 54 μm o menor o

(Condición-4): en la distribución de tamaños de partícula medida mediante un procedimiento de arrastre de aire,

la fracción con un tamaño de partícula menor de 45 μm ,

10 la fracción con un tamaño de partícula menor de 63 μm , y

la fracción con un tamaño de partícula menor de 150 μm constituyen del 90 al 100% en peso, del 98 al 100% en peso y el 100% en peso, respectivamente.

2. La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según la reivindicación 1, en la que el agente diluyente comprende un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-1) y un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-3), y el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-1) satisface, además

15

(Condición-5): la distribución de tamaños de partícula del hidrato de lactosa medida mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula tiene

un 10% en peso de tamaño de partícula de 19 μm a 43 μm ,

un 50% en peso de tamaño de partícula de 53 μm a 66 μm , y

20 un 90% en peso de tamaño de partícula de 75 μm a 106 μm .

3. La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según la reivindicación 1, en la que el agente diluyente comprende un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-1) y un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-3), y el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-1) satisface, además

25

(Condición-6): la distribución de tamaños de partícula del hidrato de lactosa medida mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula tiene

un 10% en peso de tamaño de partícula de 5 μm a 15 μm ,

un 50% en peso de tamaño de partícula de 50 μm a 100 μm , y

un 90% en peso de tamaño de partícula de 120 μm a 160 μm .

4. La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según la reivindicación 1, en la que el agente diluyente comprende un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-1) y un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-3), y el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-1) satisface, además

30

(Condición-7): la distribución de tamaños de partícula del hidrato de lactosa medida mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula tiene

un 10% en peso de tamaño de partícula de 30 μm a 60 μm ,

35 un 50% en peso de tamaño de partícula de 70 μm a 110 μm , y

un 90% en peso de tamaño de partícula de 110 μm a 150 μm .

5. La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según la reivindicación 1, en la que el agente diluyente comprende un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-1) y un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-3), y el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-3) satisface, además

40

(Condición-8): la distribución de tamaños de partícula del hidrato de lactosa medida mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula tiene

un 10% en peso de tamaño de partícula de 1 μm a 3 μm ,

un 50% en peso de tamaño de partícula de 11 µm a 20 µm, y

un 90% en peso de tamaño de partícula de 37 µm a 54 µm.

- 5 6. La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según la reivindicación 10, en la que el agente diluyente comprende un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-1) y un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-3), y el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-3) satisface, además

(Condición-9): la distribución de tamaños de partícula del hidrato de lactosa medida mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula tiene

un 50% en peso de tamaño de partícula de 5 µm o menor y

un 90% en peso de tamaño de partícula de 10 µm o menor.

- 10 7. La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según la reivindicación 1, en la que el agente diluyente comprende un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-2) y un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-3), y el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-3) satisface, además

(Condición-8): la distribución de tamaños de partícula del hidrato de lactosa medida mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula tiene

- 15 un 10% en peso de tamaño de partícula de 1 µm a 3 µm,

un 50% en peso de tamaño de partícula de 11 µm a 20 µm, y

un 90% en peso de tamaño de partícula de 37 µm a 54 µm.

- 20 8. La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según la reivindicación 1, en la que el agente diluyente comprende un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-2) y un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-4).

9. La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según la reivindicación 1, en la que el agente diluyente comprende un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-1) y un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-4), y el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-1) satisface, además

- 25 (Condición-5): la distribución de tamaños de partícula del hidrato de lactosa medida mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula tiene

un 10% en peso de tamaño de partícula de 19 µm a 43 µm,

un 50% en peso de tamaño de partícula de 53 µm a 66 µm, y

un 90% en peso de tamaño de partícula de 75 µm a 106 µm.

- 30 10. La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según la reivindicación 1, en la que el agente diluyente comprende un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-1) y un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-3), el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-1) satisface, además

(Condición-5): la distribución de tamaños de partícula del hidrato de lactosa medida mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula tiene

un 10% en peso de tamaño de partícula de 19 µm a 43 µm,

- 35 un 50% en peso de tamaño de partícula de 53 µm a 66 µm, y

un 90% en peso de tamaño de partícula de 75 µm a 106 µm,

y el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-3) satisface, además

(Condición-8): la distribución de tamaños de partícula del hidrato de lactosa medida mediante procedimientos de difracción láser de análisis de tamaño de partícula tiene

- 40 un 10% en peso de tamaño de partícula de 1 µm a 3 µm,

un 50% en peso de tamaño de partícula de 11 µm a 20 µm, y

un 90% en peso de tamaño de partícula de 37 µm a 54 µm.

- 5 11. La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según la reivindicación 7, en la que el agente diluyente comprende un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-2) y un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-8), y el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-2) tiene un tamaño de partícula controlado mediante tamizado, y el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-8) tiene un tamaño de partícula controlado mediante pulverización.
- 10 12. La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según la reivindicación 8, en la que el agente diluyente comprende un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-2) y un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-4), el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-2) tiene un tamaño de partícula controlado mediante tamizado, y el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-4) tiene un tamaño de partícula controlado mediante pulverización.
- 15 13. La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según la reivindicación 9, en la que el agente diluyente comprende un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-5) y un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-4), el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-5) tiene un tamaño de partícula controlado mediante tamizado, y el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-4) tiene un tamaño de partícula controlado mediante pulverización.
- 20 14. La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según la reivindicación 10, en la que el agente diluyente comprende un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-5) y un hidrato de lactosa que satisface la (Condición-8), el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-5) tiene un tamaño de partícula controlado mediante tamizado, y el hidrato de lactosa que satisface la (Condición-8) tiene un tamaño de partícula controlado mediante pulverización.
- 25 15. La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende el 20% en peso, sobre una base anhidra, del componente medicinal.
- 30 16. La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en la prevención de la gripe mediante inhalación en un sistema respiratorio de un sujeto humano antes del inicio de una infección por virus de la gripe, en la que la dosis del componente medicinal a administrar es de 5 a 120 mg sobre una base anhidra.
- 35 17. La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en el tratamiento de la gripe mediante inhalación en un sistema respiratorio de un sujeto humano en el inicio de una infección por virus de la gripe, en la que la dosis del componente medicinal a administrar es de 5 a 120 mg sobre una base anhidra, y la dosis se debe usar como una dosis única o en dos dosis divididas.
- 40 18. La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación para su uso según la reivindicación 16 o 17, en la que la dosis del componente medicinal es de 20 mg sobre una base anhidra, que debe administrarse en una única dosis inhalada.
19. La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación para su uso según la reivindicación 17, en la que la dosis del componente medicinal es de 20 mg sobre una base anhidra, que debe administrarse en dos dosis inhaladas.
20. La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación para su uso según la reivindicación 16 o 17, en la que la dosis del componente medicinal es de 40 mg sobre una base anhidra, que debe administrarse en una única dosis inhalada.
21. La composición farmacéutica de polvo seco para inhalación para su uso según la reivindicación 16 o 17, en la que la dosis del componente medicinal es de 80 mg sobre una base anhidra, que debe administrarse en una única dosis inhalada.

[Fig. 1]

