

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 679 523**

51 Int. Cl.:

A61M 15/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.11.2014 PCT/EP2014/075043**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2015 WO15086276**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2014 E 14799494 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.07.2018 EP 3079744**

54 Título: **Inhalador de polvo seco**

30 Prioridad:

09.12.2013 GB 201321712

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

28.08.2018

73 Titular/es:

**PHARMACHEMIE B.V. (100.0%)
Swensweg 5
2031 GA Haarlem, NL**

72 Inventor/es:

**ARP, JAN;
KEEGSTRA, JOHAN y
GOLLER, MICHAEL IMRE**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 679 523 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

Inhalador de polvo seco

La presente invención se refiere a un inhalador de polvo seco, y particularmente a un inhalador de polvo seco que contiene una combinación de budesonida y formoterol.

- 5 La budesonida es un corticosteroide indicado para el tratamiento de asma y EPOC. El formoterol es un agonista receptor β_2 adrenérgico de acción prolongada que también se indica para el tratamiento de asma y EPOC. El formoterol se administra normalmente como la sal de fumarato.

10 La terapia de combinación con budesonida y fumarato de formoterol ("BF") se usa comúnmente para tratar el asma y EPOC. Los ingredientes activos se pueden administrar de manera separada o en una combinación de dosis fija. Los procedimientos usuales para formular medicamentos inhalables están usando un inhalador de polvo seco (DPI), inhalador presurizado de dosis medida (pMDI) o nebulizador.

15 En el caso de los DPI, es importante equilibrar el flujo de propiedades del polvo seco dentro del inhalador y las características de la descarga durante la inhalación. Las partículas portadoras gruesas, usualmente lactosa, se usan para ayudar a las propiedades de flujo del medicamento, pero es importante asegurar que los ingredientes activos estén separados del portador de partículas gruesas durante la inhalación de manera que las partículas finas de los ingredientes activos se atrapen en los pulmones. Para proporcionar una dosis apropiada durante la vida útil del inhalador, es importante que este proceso ocurra en una manera consistente. Esto es, los dispositivos de inhalación deben demostrar una dosis suministrada consistente y una masa de partículas finas desde la primera hasta la última dosis. El procedimiento del compendio de la Farmacopea Europea especifica que 9 de cada 10 dosis de DPI están dentro de $\pm 25\%$ de la dosis especificada y que los valores atípicos deben estar entre $\pm 35\%$ (preparaciones para inhalación 01/2012:671 en la Farmacopea Europea, 8a Edición. Consejo de Europa, 2013).

20 El documento US2002078950 divulga un inhalador que incluye un sistema medidor de dosis mecánico preciso y consistente que dispensa medicamento en polvo seco en cantidades discretas o dosis para inhalación del paciente, un sistema de alivio de presión que maneja la presión dentro de un depósito de medicamento del inhalador para asegurar dosis consistentemente dispensadas, y un sistema de conteo de dosis que indica el número de dosis restantes en el inhalador.

25 El documento WO2011093817 describe una composición farmacéutica que comprende bromuro de tiotropio, fumarato de formoterol y budesonida, y su uso en el tratamiento sintomático y/o profiláctico de enfermedades respiratorias, especialmente asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

30 De esta manera, existe un requisito en la técnica para el DPI del BF que proporciona una dosis suministrada consistente y la masa de partículas finas durante la vida útil del inhalador.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un inhalador de polvo seco de budesonida/formoterol que comprende:

35 un depósito que contiene un medicamento de polvo seco y una disposición para suministrar una dosis medida del medicamento desde el depósito;

Un desaglomerador ciclónico para disgregar aglomerados del medicamento de polvo seco;

un pasaje de suministro para dirigir un flujo de aire de inhalación inducida a través de una boquilla, extendiéndose el pasaje de suministro a la dosis medida del medicamento,

40 en donde el medicamento comprende fumarato de formoterol micronizado, budesonida micronizada y un portador de lactosa, teniendo el portador de lactosa una distribución de tamaño de partícula $d_{10} = 20-65 \mu\text{m}$, $d_{50} = 80-120 \mu\text{m}$, $d_{90} = 130-180 \mu\text{m}$ y $<10 \mu\text{m} = <10\%$.

La presente invención ahora se describirá con referencia a los dibujos, en los cuales:

La Figura 1 es una primera vista isométrica lateral de un inhalador de polvo seco de acuerdo con una realización preferida;

45 la Figura 2 es una segunda vista isométrica lateral en despiece del inhalador de la Figura 1;

la Figura 3 es una segunda vista isométrica lateral del ensamble principal del inhalador de la Figura 1;

la Figura 4 es una segunda vista isométrica lateral del ensamble principal del inhalador de la Figura 1, que se muestra con una horquilla retirada;

la Figura 5 es una primera vista isométrica lateral en despiece del ensamble principal del inhalador de la Figura 1;

- la Figura 6 es una vista isométrica ampliada en despiece de una copa de medicamento del inhalador de la Figura 1;
- la Figura 7 es una primera vista isométrica lateral en despiece de una tolva y un desaglomerador del inhalador de la Figura 1;
- 5 la Figura 8 es una segunda vista isométrica lateral en despiece de una tolva y un techo de una cámara de turbulencia del desaglomerador del inhalador de la Figura 1;
- la Figura 9 es una primera vista isométrica lateral en despiece de una carcasa, levas y una cubierta de boquilla del inhalador de la Figura 1;
- la Figura 10 es una vista isométrica lateral en despiece de una de las levas del inhalador de la Figura 1;
- la Figura 11 es una segunda vista isométrica lateral de la horquilla del inhalador de la Figura 1;
- 10 la Figura 12 es una primera vista isométrica lateral de la horquilla del inhalador de la Figura 1, que muestra un trinquete y una barra de empuje de la horquilla;
- la Figura 13 es una ilustración esquemática del movimiento lateral de un refuerzo de copa de medicamento en respuesta al movimiento longitudinal del trinquete y la barra de empuje de la horquilla del inhalador de la Figura 1;
- la Figura 14 es una vista isométrica ampliada de un contador de dosis del inhalador de la Figura 1;
- 15 la Figura 15 es una vista isométrica ampliada en despiece de un contador de dosis del inhalador de la Figura 1; y
- la Figura 16 es una vista isométrica ampliada, en sección parcial, de una porción del inhalador de la Figura 1, que ilustra la inhalación del medicamento a través del inhalador.
- la Figura 17 es una vista en isométrica en despiece de un desaglomerador de acuerdo con la presente descripción;
- la Figura 18 es una vista en elevación lateral del desaglomerador de la Figura 17;
- 20 la Figura 19 es una vista en planta superior del desaglomerador de la Figura 17;
- la Figura 20 es una vista en planta inferior del desaglomerador de la Figura 17;
- la Figura 21 es una vista en sección del desaglomerador de la Figura 17 tomada a lo largo de la línea 5'-5' de la Figura 18;
- 25 la Figura 22 es una vista en sección del desaglomerador de la Figura 17 tomada a lo largo de la línea 6'-6' de la Figura 19;
- la Figura 23 muestra la dosis suministrada (DD) de budesonida por los inhaladores BF Spiromax de baja, media y alta resistencia en BOL y EOL de cada dispositivo (las barras de error representan la desviación estándar y los datos se presentan como porcentuales de la dosis marcada);
- 30 la Figura 24 muestra la dosis suministrada (DD) de formoterol por los inhaladores BF Spiromax de baja, media y alta resistencia en BOL, MOL y EOL de cada dispositivo (las barras de error representan la desviación estándar y los datos se presenta como porcentajes de la dosis marcada); y
- la Figura 25 muestra dosis suministradas por BF Spiromax; inhalador de baja resistencia (esquemas de simulación A y B), inhalador de alta resistencia (esquemas de simulación C y D y un inhalador de resistencia media (esquemas de simulación E)), con datos presentados como porcentajes de la dosis marcada.
- 35 El inhalador de la presente invención incluye: un depósito que contiene un medicamento de polvo seco y una disposición para suministrar una dosis medida del medicamento desde el depósito; un desaglomerador ciclónico para disgregar aglomerados del medicamento en polvo seco; un pasaje de suministro para dirigir un flujo de aire de inhalación inducida a través de una boquilla, que se extiende a la dosis medida del medicamento.
- 40 En una forma preferida, el sistema de medición de dosis incluye una copa recibida en el canal, que es movable entre el orificio de distribuidor y el pasaje de suministro, un muelle de copa que desvía la copa hacia uno de los orificios y los pasajes de distribuidor, y una horquilla movable entre al menos dos posiciones. La horquilla incluye un trinquete acoplado a la copa y evita el movimiento de la copa cuando la horquilla está en una de las posiciones, y permite el movimiento de la copa cuando la horquilla está en otra de las posiciones.
- 45 El inhalador incluye un desaglomerador ciclónico para disgregar aglomerados de los ingredientes activos y del portador. Esto ocurre previo a la inhalación del polvo por un paciente. El desaglomerador incluye una pared interior que define una cámara de turbulencia que se extiende a lo largo del eje desde un primer extremo a un segundo extremo, un orificio de suministro de polvo seco, un orificio de entrada, y un orificio de salida.

- 5 El orificio de suministro está en el primer extremo de la cámara de turbulencia para proporcionar comunicación de fluido entre un pasaje de suministro de polvo seco del inhalador y el primer extremo de la cámara de turbulencia. El orificio de entrada está en la pared interior de la cámara de turbulencia adyacente al primer extremo de la cámara de turbulencia y proporciona comunicación de fluido entre una región exterior al desaglomerador y la cámara de turbulencia. El orificio de salida proporciona comunicación de fluido entre el segundo extremo de la cámara de turbulencia y una región exterior al desaglomerador.
- 10 Una presión baja de respiración inducida en el orificio de salida provoca que el aire fluya a la cámara de turbulencia a través del orificio de suministro de polvo seco y el orificio de entrada. Los flujos de aire chocan entre sí y con la pared de la cámara de turbulencia antes de salir a través del orificio de salida, de manera que el activo se separa del portador (lactosa). El desaglomerador además incluye paletas en el primer extremo de la cámara de turbulencia para crear choques adicionales e impactos del polvo atrapado.
- 15 Un primer flujo de aire accionado por respiración se dirige para atrapar un polvo seco desde un inhalador en un primer extremo de una cámara que se extiende longitudinalmente entre el primer extremo y un segundo extremo, el primer flujo de aire dirigido en una dirección longitudinal.
- Un segundo flujo de aire accionado por respiración se dirige en una dirección sustancialmente transversal en un primer extremo de la cámara de manera que el flujo de aire choque y se combine sustancialmente.
- 20 Después, una porción de los flujos de aire combinados se desvía en una dirección sustancialmente longitudinal hacia un segundo extremo de la cámara, y una porción restante de los flujos de aire combinados se dirige en una trayectoria en espiral hacia el segundo extremo de la cámara. Todos los flujos de aire combinados y cualquier polvo seco atrapado en el mismo, entonces se suministran del segundo extremo de la cámara a la boca de un paciente.
- El desaglomerador asegura que las partículas de los activos sean lo suficientemente pequeñas para la penetración adecuada del polvo en una región bronquial de los pulmones de un paciente durante la inhalación por el paciente.
- 25 De esta manera, en una realización de la presente invención, el desaglomerador comprende: una pared interior que define una cámara de turbulencia que se extiende a lo largo de un eje desde un primer extremo a un segundo extremo; un orificio de suministro de polvo seco en el primer extremo de la cámara de turbulencia para proporcionar comunicación de fluido entre un pasaje de suministro de polvo seco del inhalador y el primer extremo de la cámara de turbulencia; al menos un orificio de entrada en la pared interior de la cámara de turbulencia adyacente al primer extremo de la cámara de turbulencia que proporciona comunicación de fluido entre una región exterior al desaglomerador y el primer extremo de la cámara de turbulencia; un orificio de salida que proporciona comunicación de fluido entre el segundo extremo de la cámara de turbulencia y una región exterior al desaglomerador; y paletas en el primer extremo de la cámara de turbulencia que se extiende al menos en parte radialmente hacia fuera del eje de la cámara, cada una de las paletas tiene una superficie oblicua que confronta al menos en parte en una dirección transversal al eje; en la cual una presión baja de respiración inducida en el orificio de salida provoca que el aire fluya en la cámara de turbulencia a través del orificio de suministro de polvo seco y el orificio de entrada.
- 30 El inhalador tiene un depósito para contener el medicamento y una disposición para suministrar una dosis medida del medicamento desde el depósito. El depósito es normalmente un sistema de presión. De preferencia el inhalador incluye; un depósito sellado que incluye un orificio de suministro; un canal que comunica con el orificio de suministro e incluye un orificio de liberación de presión; un conducto que proporciona comunicación de fluido entre un interior del depósito sellado y el orificio de liberación de presión del canal; y un ensamble de copa móvil recibido en el canal e incluye, un rebajo adaptado para recibir medicamento cuando se alinea con el orificio de suministro, una primera superficie de sellado adaptada para sellar el orificio de suministro cuando el rebajo no está alineado con el orificio de suministro, y una segunda superficie de sellado adaptada para sellar el orificio de liberación de presión cuando el rebajo está alineado con el orificio de suministro y abrir el orificio de liberación de presión cuando el rebajo está desalineado con el orificio de suministro.
- 35 De preferencia el inhalador tiene un contador de dosis. El inhalador incluye una boquilla para la inhalación del paciente, una disposición de medida de dosis que incluye un trinquete móvil a lo largo de una trayectoria predeterminada durante la medición de una dosis de medicamento a la boquilla por la disposición de medición de dosis, y un contador de dosis.
- 40 En una forma preferida, el contador de dosis incluye una bobina, un carrete giratorio, y un listón enrollado recibido en la bobina, giratorio sobre un eje de la bobina. El listón tiene indicador en el mismo que se extiende sucesivamente entre un primer extremo del listón asegurado al carrete y un segundo extremo del listón colocado en la bobina. El contador de dosis también incluye dientes que se extienden radialmente hacia fuera desde el carrete en la trayectoria predeterminada del trinquete de manera que el carrete gira por el trinquete y el listón avanza en el carrete durante la medición de una dosis a la boquilla.
- 45 El inhalador preferido incluye un sistema mecánico de medición de dosis simple, preciso y consistente que suministra medicamento de polvo seco en cantidades discretas o dosis para la inhalación del paciente, un sistema de presión de depósito que asegura consistentemente las dosis suministradas, y un contador de dosis que indica el número de dosis restantes en el inhalador.
- 50
- 55

- Con referencia a los dibujos, el inhalador 10 generalmente incluye un alojamiento 18, y un ensamble 12 recibido en el alojamiento (véase Figura 2). El alojamiento 18 incluye una carcasa 20 que tiene un extremo 22 abierto y una boquilla 24 para la inhalación del paciente, una tapa 26 asegurada a y que cierra el extremo 22 abierto de la carcasa 20, y una cubierta 28 montada de manera pivotante a la carcasa 20 para cubrir la boquilla 24 (véase Figuras 1, 2 y 9). El alojamiento 18 se fabrica de preferencia de un plástico tal como polipropileno, acetal o poliestireno moldeado, pero puede fabricarse de metal u otro material adecuado.
- El ensamble 12 interno incluye un depósito 14 para contener medicamento de polvo seco en forma de granel, un desaglomerador 10' que descompone el medicamento entre un pasaje 34 de suministro y una boquilla 24, y un separador 38 que conecta el depósito con el desaglomerador.
- El depósito 14 generalmente se conforma de fuelles 40 plegables y una tolva 42 que tiene un orificio 44 distribuidor (Véase Figura 2-5 y 7-8) para suministrar medicamento en los fuelles 40 estando al menos parcialmente colapsados para reducir el volumen interno del depósito.
- La tolva 42 es para retener el medicamento de polvo seco en forma a granel y tiene un extremo 46 de abertura cerrado por lo fuelles 40 flexibles como acordeón en una manera sustancialmente hermética al aire.
- Un filtro 48 de aire cubre el extremo 46 abierto de la tolva 42 y evita que el medicamento de polvo seco se filtre de la tolva 42 (Véase Figura 7).
- Una base 50 de la tolva 42 se asegura a un separador 38, que a su vez se asegura al desaglomerador 10' (véase Figuras 3-5 y 7-8). La tolva 42, el separador 38, y el desaglomerador 10' se fabrican de preferencia de un plástico tal como polipropileno, acetal o poliestireno moldeado, pero pueden fabricarse de un metal u otro material adecuado.
- La tolva 42, el separador 38 y el desaglomerador 10' se conectan de una manera que proporcionen un sello hermético al aire entre las partes. Para este propósito se puede usar por ejemplo sellado por calor o frío, soldadura por láser o soldadura ultrasónica.
- El separador 38 y la tolva 42 juntos definen el pasaje 34 de suministro de medicamento, que incluye de preferencia un tubo venturi 36 (véase Figura 16) para crear un flujo de aire atrapado. El separador 38 define un canal 52 de deslizamiento que se comunica con el orificio 44 de distribuidor de la tolva 42, y una chimenea 54 que proporciona comunicación de fluido entre el pasaje 34 de suministro de medicamento y un orificio 22' de distribuidor del desaglomerador 10' (véase Figuras 7 y 8). El canal 52 de deslizamiento se extiende generalmente normal con respecto al eje "A" del inhalador 10.
- El desaglomerador 10' descompone aglomerados del medicamento de polvo seco antes que el polvo seco deje el inhalador 10 a través de la boquilla 24.
- Con referencia a las Figuras 17 a 22, el desaglomerador 10' descompone aglomerados de medicamento, o medicamento y portador, antes de la inhalación del medicamento por un paciente.
- En general, el desaglomerador 10' incluye una pared 12' interior que define una cámara 14' de turbulencia que se extiende a lo largo de un eje A' desde un primer extremo 18' hasta un segundo extremo 20'. La cámara 14' de turbulencia incluye áreas en sección transversal circulares dispuestas transversales al eje A', que disminuye desde el primer extremo 18' al segundo extremo 20' de la cámara 14' de turbulencia, de manera que cualquier flujo de aire que viaja desde el primer extremo de la cámara de turbulencia hasta el segundo extremo se restringirá y al menos en parte chocará con la pared 12' interior de la cámara.
- De preferencia, las áreas en sección transversal de la cámara 14' de turbulencia disminuyen de forma monótona. Además, la pared 12' interior de preferencia es convexa, por ejemplo, arquea hacia dentro hacia el eje A', como se muestra mejor en la Figura 22.
- Como se muestra en las Figuras 17, 19 y 22, el desaglomerador 10' además incluye un orificio 22' de suministro de polvo seco en el primer extremo 18' de la cámara 14' de turbulencia para proporcionar comunicación de fluido entre un pasaje de suministro de polvo seco de un inhalador y el primer extremo 18' de la cámara 14' de turbulencia. De preferencia, el orificio 22' de suministro de polvo seco se confronta en dirección sustancialmente paralela con el eje A' de manera que un flujo de aire, ilustrado por una flecha 1' en la Figura 22, que entra a la cámara 14' a través del orificio 22' de suministro es al menos inicialmente paralela con respecto al eje A' de la cámara.
- Con referencia a las Figuras 17 a 22, el desaglomerador 10' además incluye al menos un orificio 24' de entrada en la pared 12' interior de la cámara 14' de turbulencia adyacente a o cerca del primer extremo 18' de la cámara que proporciona comunicación de fluido entre una región exterior al desaglomerador y el primer extremo 18' de la cámara 14' de turbulencia. De preferencia, al menos un orificio de entrada comprende dos orificios 24', 25' de entrada diametralmente opuestas que se extienden en una dirección sustancialmente transversal al eje A' y sustancialmente tangencial a la sección transversal circular de la cámara 14' de turbulencia. Como resultado, los flujos de aire, ilustrados por las flechas 2' y 3' en las Figuras 17 y 21, que entran en la cámara 14' a través de los orificios de entrada están al menos inicialmente dirigidas de forma transversal con respecto al eje A' de la cámara y chocan con el flujo 1'

de aire que entra a través del orificio 22' de suministro para crear turbulencia. Los flujos de aire combinados, ilustrados por la flecha 4' en las Figuras 21 y 22, entonces chocan con la pared 12' interior de la cámara 14', formando un vórtice, y creando turbulencia adicional a medida que se mueven hacia el segundo extremo 20' de la cámara.

5 Con referencia a las Figuras 17-19 y 22, el desaglomerador 10' incluye paletas 26' en el primer extremo 18' de la cámara 14' de turbulencia que se extienden al menos en parte radialmente hacia fuera del eje A' de la cámara. Cada una de las paletas 26' tiene una superficie 28' oblicua que confronta al menos en parte en una dirección transversal al eje A' de la cámara. Las paletas 26' se miden de manera que al menos una porción 4A' de los flujos 4' de aire combinados chocan con las superficies 28' oblicuas, como se muestra en la Figura 22. De preferencia, las paletas comprenden cuatro paletas 26', cada una se extiende entre un cubo 30' alineado con el eje A' y la pared 12' de la cámara 14' de turbulencia.

10 Como se muestra en las Figuras 17 a 22, el desaglomerador 10' además incluye un orificio 32' de salida que proporciona comunicación de fluido entre el segundo extremo 20' de la cámara 14' de turbulencia y una región exterior al desaglomerador. Una presión baja de respiración inducida en el orificio 32' de suministro provoca el flujo de aire 1' a través del orificio 22' de suministro y los flujos 2', 3' de aire a través de los orificios de entrada y extrae el flujo 4' de aire combinado a través de la cámara 14' de turbulencia. El flujo 4' de aire combinado saca por lo tanto el desaglomerador a través del orificio 32' de salida. De preferencia, el orificio 32' de salida se extiende sustancialmente transversal al eje A', de manera que el flujo 4' de aire chocará con una pared interior del orificio 32' de salida y creará turbulencia adicional.

15 Durante el uso del desaglomerador 10' en combinación con el inhalador, la inhalación del paciente en el orificio 32' de salida provoca que los flujos 1', 2' 3' de aire entren a través de, respectivamente, el orificio 22' de suministro de polvo seco y los orificios de entrada. Aunque no se muestra, el flujo de aire 1' a través del orificio 22' de suministro atrapa el polvo seco en la cámara 14' de turbulencia. El flujo de aire 1' y el polvo seco atrapado se dirigen por el orificio 22' de suministro a la cámara en una dirección longitudinal, mientras que los flujos 2', 3' de aire de los orificios de entrada se dirigen en una dirección transversal, de manera que los flujos de aire chocan y se combinan sustancialmente.

20 Una porción del flujo 4' de aire combinado y el polvo seco atrapado choca entonces con las superficies 28' oblicuas de las paletas 26' provocando partículas y cualesquiera aglomerados de polvo seco que impacta contra las superficies oblicuas y chocan entre sí. La geometría de la cámara 14' de turbulencia provoca que el flujo 4' de aire combinado y el polvo seco atrapado sigan una trayectoria en espiral, turbulenta, o vórtice a través de la cámara. Como se apreciará, las secciones transversales que disminuyen de la cámara 14' de turbulencia cambian continuamente la dirección e incrementan la velocidad del flujo 4' de aire combinado en espiral y el polvo seco atrapado. De esta manera, las partículas y cualesquier aglomerados del polvo seco impactan constantemente contra la pared 12' de la cámara 14' de turbulencia y chocan entre sí, resultando en una acción de trituración o fragmentación mutua entre las partículas y aglomerados. Además, las partículas y aglomerados desviados de las superficies 28' oblicuas de las paletas 26' provocan impactos y colisiones adicionales.

25 A la salida de la cámara 14' de turbulencia, la dirección del flujo 4 de aire combinado y el polvo seco atrapado se cambia nuevamente a una dirección transversal con respecto al eje A', a través del orificio 32' de salida. El flujo 4' de aire combinado y el polvo seco atrapado retienen un componente de turbulencia del flujo, de manera que el flujo 4' de aire y el polvo seco atrapado se arremolinan en espiral a través del orificio 32' de salida. El flujo de turbulencia provoca impactos adicionales en el orificio 32' de salida para resultar en disgregación adicional de cualesquiera aglomerados restantes antes de ser inhalados por un paciente.

30 Como se muestra en las Figuras 17 a 22, el desaglomerador se ensambla de preferencia de dos piezas: una base 40' similar a una copa y una cubierta 42'. La base 40' y la cubierta 42' se conectan para formar la cámara 14' de turbulencia. La base 40' similar a una copa incluye una pared 12' y el segundo extremo 20' de la cámara y define el orificio 32' de salida. La base 40' también incluye los orificios de entrada de la cámara 14' de turbulencia. La cubierta 42' forma las paletas 26' y define el orificio 22' de suministro.

35 La base 40' y la cubierta 42' del desaglomerador se fabrican de preferencia de un plástico tal como el polipropileno, acetal o poliestireno moldeado, pero se pueden fabricar de metal u otro material adecuado. De preferencia, la cubierta 42' incluye un aditivo anti-estático, de manera que el polvo seco no se aferre a las paletas 26'. La base 40', y la cubierta 42' están entonces conectados de manera que proporcionen un sello hermético al aire entre las partes. Para este propósito se puede usar por ejemplo el sellado por calor o frío, soldadura por láser o soldadura ultrasónica.

40 Aunque el inhalador 10 se muestra con un desaglomerador 10' particular, el inhalador 10 no está limitado a usarse con el desaglomerador mostrado y puede usarse con otros tipos de desaglomerador o una cámara de turbulencia sencilla.

45 El sistema de medición de dosis incluye una primera horquilla 66 y una segunda horquilla 68 montada en el ensamble 12 interno dentro del alojamiento 18, y movable en una dirección lineal paralela con un eje "A" del inhalador 10 (véase Figura 2). Un muelle 69 de accionamiento se coloca entre la tapa 26 del alojamiento 18 y la primera horquilla 66 para desviar las horquillas en una primera dirección hacia la boquilla 24. En particular, el muelle 69 de accionamiento desvía la primera horquilla 66 contra los fuelles 40 y la segunda horquilla 68 contra las levas 70 montadas en la cubierta 28

de boquilla (véase Figura 9).

La primera horquilla 66 incluye una abertura 72 que recibe y sostiene una coronilla 74 de los fuelles 40 de manera que la primera horquilla 66 jale y expanda los fuelles 40 cuando se muevan hacia la tapa 26, es decir, contra el muelle 69 de accionamiento (véase Figura 2). La segunda horquilla 68 incluye una correa 76, que recibe la primera horquilla 66, y dos seguidores 78 de leva que se extienden desde la correa en una dirección opuesta a la primera horquilla 66 (véase Figura 3, 11 y 12), hacia las levas 70 de la cubierta 28 de boquilla (Figuras 9, 10).

El sistema de medición de dosis además incluye las dos levas 70 montadas en la cubierta 28 de boquilla (véase Figuras 9 y 10), y movable con la cubierta 29 entre las posiciones abierta o cerrada. Las levas 70 cada una incluye una abertura 80 para permitir que las bisagras 82 se extiendan hacia fuera de la carcasa 20 para pasar a través de ellas y ser recibidas en los primeros rebajos 84 de la cubierta 28. Las levas 70 además incluyen refuerzos 86 que se extienden hacia fuera y se reciben en los segundos rebajos 88 de la cubierta 28, de manera que la cubierta 28 pivote sobre las bisagras 82 y las levas 70 se muevan con la cubierta 28 sobre las bisagras.

Cada leva 70 además incluye primera, segunda y tercera superficies 90, 92, 94 de leva y los seguidores 78 de leva de la segunda horquilla 68 se desvían contra las superficies de leva por medio del muelle 69 de accionamiento. Las superficies 90, 92, 94 de leva se disponen de manera que los seguidores 78 de leva se acoplan sucesivamente a las primeras superficies 90 de leva cuando la cubierta 28 se cierra, las segundas superficies 92 de leva cuando la cubierta 28 se abre de manera parcial, y las terceras superficies 94 de leva cuando la cubierta 28 se abre completamente. Las primeras superficies 90 de leva se separan aún más de las bisagras 80 que de las segundas y terceras superficies de leva, mientras que las segundas superficies 92 de leva se separan aún más de las bisagras 82 que de las terceras superficies 94 de leva. Las levas 70, por lo tanto, permiten a las horquillas 66, 68 moverse por el muelle 69 de accionamiento paralelo con el eje "A" del inhalador 10 en la primera dirección (hacia la boquilla 24) a través de la primera, segunda y tercera posiciones a medida que la cubierta 28 se abre. Las levas 70 además empujan las horquillas 66, 68 en una segunda dirección paralela con el eje "A" (contra el muelle 69 de accionamiento y hacia la tapa 26 del alojamiento 18) a través de la tercera, segunda y primera posiciones a medida que se cierra la cubierta 28.

El sistema de medición de dosis además incluye un ensamble 96 de copa movable entre el orificio 44 de distribuidor del depósito 14 y el pasaje 34 de suministro. El ensamble 96 de copa incluye una copa 98 de medicamento montada en un trineo 100 deslizante recibido en el canal 52 de deslizamiento del separador 38 bajo la tolva 42 (véase Figuras 5 y 6). La copa 98 de medicamento incluye un rebajo 102 adaptado para recibir medicamento del orificio 44 de distribuidor del depósito 14 y dimensionado para retener una dosis predeterminada de medicamento de polvo seco cuando se llena. El trineo 100 de copa se desvía a lo largo del canal 52 de deslizamiento del orificio 44 de distribuidor de la tolva 42 hacia el pasaje 34 de suministro por un muelle 104 de copa, que se asegura sobre la tolva 42 (véase Figuras 4 y 5).

El sistema de medición de dosis además incluye un trinquete 106 y una barra 108 de empuje en uno de los seguidores 78 de leva de la segunda horquilla 68 que acopla un refuerzo 110 del trineo 100 de copa (véase Figuras 5, 11 y 12). El trinquete 106 se monta en una aleta 112 flexible y se forma para permitir al refuerzo 110 del trineo 100 comprimirse y pasar sobre el trinquete 106, cuando el refuerzo 110 se acopla por la barra 108 de empuje. La operación del sistema de medición de dosis se discute a continuación.

El sistema de presión del depósito incluye un conducto 114 de liberación de presión en comunicación de fluido con el interior del depósito 14 (véase Figuras 7 y 8), y un orificio 116 de liberación de presión en una pared del canal 52 de deslizamiento (véase Figuras 5 y 8) que proporcionan comunicación de fluido con el conducto 114 de liberación de presión de la tolva 42.

El ensamble 96 de copa de medicamento incluye una primera superficie 118 de sellado adaptada para sellar el orificio 44 de distribuidor con el ensamble de copa siendo movido al pasaje 34 de suministro (véase Figuras 5 y 6). Un muelle 120 de sellado se proporciona entre el trineo 100 y la copa 98 para desviar la copa 98 de medicamento contra una superficie inferior de la tolva 42 para sellar el orificio 44 de distribuidor del depósito 14. La copa 98 incluye broches 122 que permiten a la copa desviarse contra el depósito, manteniendo aún la copa en el trineo 100.

El trineo 100 incluye una segunda superficie 124 de sellado adaptada para sellar el orificio 116 de liberación de presión cuando el rebajo 102 de la copa 98 se alinea con el orificio 44 de distribuidor, y una indentación 126 (véase Figura 6) adaptada para abrir el orificio 116 de liberación de presión cuando la primera superficie 118 de sellado se alinea con el orificio 44 de distribuidor. La operación del sistema de presión se discute a continuación.

El sistema 16 de conteo de dosis se monta a la tolva 42 e incluye un listón 128, que tiene números sucesivos u otros indicadores adecuados impresos en el mismo, en alineación con una ventana 130 transparente proporcionada en el alojamiento 18 (véase Figura 2). El sistema 16 de conteo de dosis incluye una bobina 132 giratoria, un carrete 134 indizado giratorio en una dirección única, y el listón 128 enrollado y recibido en la bobina 132 y tiene un primer extremo 127 asegurado al carrete 134, en donde el listón 128 se desenrolla de la bobina 132 de manera que el indicador se muestre sucesivamente a medida que el carrete 134 se hace girar o avanzar.

El carrete 134 se dispone para girar con movimiento de las horquillas 66, 68 para llevar a cabo el suministro de una

5 dosis de medicamento del depósito 14 en el pasaje 34 de suministro, de manera que el número en el listón 128 se avance para indicar que otra dosis fue suministrada por el inhalador 10. El listón 128 puede disponerse de manera que los números, u otros indicadores adecuados, incrementen o disminuyan con la rotación del carrete 134. Por ejemplo, el listón 128 puede disponerse de manera que los números, u otros indicadores adecuados, disminuyan con la rotación del carrete 134 para indicar el número de dosis restantes en el inhalador 10.

Alternativamente, el listón 128 puede disponerse de tal manera que los números, u otros indicadores adecuados, incrementen con la rotación del carrete 134 para indicar el número de dosis suministradas por el inhalador 10.

10 El carrete 134 indizado de preferencia incluye dientes 136 que se extienden radialmente, que están acoplados por un trinquete 138 que se extiende desde uno de los seguidores 78 de leva (véase Figuras 3 y 11) de la segunda horquilla 68 con el movimiento de la horquilla para girar, o avanzar, el carrete 134 indizado. Más particularmente, el trinquete 138 se forma y dispone de manera que acople los dientes 136 y avance el carrete 134 indizado sólo con la cubierta 28 y la boquilla 24 siendo cerrada y las horquillas 66, 68 movidas de nuevo hacia la tapa 26 del alojamiento 18.

15 El sistema 16 de conteo de dosis además incluye un bastidor 140 que asegura el sistema de conteo de dosis a la tolva 42 e incluye árboles 142, 144 para recibir la bobina 132 y el carrete 134 indizado. El árbol 142 de bobina de preferencia se bifurca e incluye protuberancias 146 radiales para crear una resistencia elástica a la rotación de la bobina 132 en el árbol 142. Un muelle 148 de embrague se recibe en el extremo del carrete 134 indizado y se asegura al bastidor 140 para permitir rotación del carrete 134 únicamente en una sola dirección (en sentido opuesto al de las agujas de reloj como se muestra en la Figura 14). La operación del sistema 16 de conteo de dosis se discute a continuación.

20 La Figura 13 ilustra los movimientos relativos del refuerzo 110 del trineo 100 de copa, y el trinquete 106 y la barra 108 de empuje de la segunda horquilla 68, a medida que la cubierta 28 de la boquilla se abre y se cierra. En la primera posición de las horquillas 66, 68 (en donde la cubierta 28 se cierra y los seguidores 78 de la leva están en contacto con las primeras superficies 90 de leva de las levas 70), el trinquete 106 evita que el muelle 104 de copa mueva el trineo 100 de copa al pasaje 34 de suministro. El sistema de medición de dosis se dispone de manera que cuando las horquillas estén en la primera posición, el rebajo 102 de la copa 98 de medicamento esté directamente alineada con el orificio 44 de distribuidor del depósito 14 y el orificio 116 de liberación de presión del separador 38 se selle por la segunda superficie 124 de sellado del trineo 100 de copa.

25 Con la cubierta 28 estando parcialmente abierta tal que las segundas superficies 92 de leva de las levas 70 acoplan los seguidores 78 de leva, el muelle 69 de accionamiento permite mover las horquillas 66, 68 linealmente hacia la boquilla 24 a la segunda posición y colapsa parcialmente los fuelles 40 del depósito 14 de medicamento. Los fuelles 40 parcialmente colapsados presurizan el interior del depósito 14 y aseguran que el medicamento suministrado del orificio 44 de distribuidor del depósito llene el rebajo 102 de la copa 98 de medicamento de manera que se proporcione una dosis predeterminada. En la segunda posición, sin embargo, el trinquete 106 evita que el trineo 100 de copa se mueva al pasaje 34 de suministro, de manera que el rebajo 102 de copa 98 de medicamento permanece alineado con el orificio 44 de distribuidor del depósito 14 y el orificio 116 de liberación de presión del separador 38 permanece sellada por la segunda superficie 124 de sellado del ensamble 96 de copa.

30 Con la cubierta 28 estando completamente abierta tal que las terceras superficies 94 de leva acoplen los seguidores 78 de leva, el muelle 69 de accionamiento se permite que mueva las horquillas 66, 68 adicionalmente hacia la boquilla 24 a la tercera posición. Cuando se mueve a la tercera posición, el trinquete 106 se desacopla, o cae debajo del refuerzo 110 del trineo 100 de copa y permite al trineo 100 de copa moverse por el muelle 104 de copa, de manera que los rebajos 102 llenos de la copa 98 están en posición en el tubo venturi 36 del pasaje 34 de suministro y el orificio 44 de distribuidor del depósito 14 se sella por la primera superficie 118 de sellado del ensamble 96 de copa. Además, el orificio 116 de liberación de presión se destapa por la indentación 126 en la superficie lateral del trineo 100 para liberar presión del depósito 14 y permitir a los fuelles 40 colapsarse adicionalmente y acomodar el movimiento de las horquillas 66, 68 a la tercera posición. El inhalador 10 por lo tanto está listo para la inhalación por un paciente de la dosis de medicamento colocada en el pasaje 34 de suministro.

35 Como se muestra en la Figura 16, una corriente 4' de aire de respiración inducida desviada a través del pasaje 34 de suministro pasa a través del tubo venturi 36, atrapa el medicamento y lleva el medicamento al desaglomerador 10' del inhalador 10. Las otras dos corrientes 2', 3' de aire de respiración inducida (sólo se muestra una) entran al desaglomerador 10' a través de los orificios 24', 25' de entrada diametralmente opuestas y se combinan con las corrientes 150 de aire de medicamento atrapado del pasaje 34 de suministro. Los flujos 4' combinados y el medicamento de polvo seco atrapado entonces viajan a el orificio 32' de salida del desaglomerador y pasan a través de la boquilla 24 para la inhalación del paciente.

40 Una vez que se completa la inhalación, se puede cerrar la cubierta 28 de la boquilla. Cuando la cubierta 28 se cierra, las levas 70 de accionamiento fuerzan las horquillas 66, 68 hacia arriba tal que la primera horquilla 66 expande los fuelles 40, y el trinquete 138 de la segunda horquilla 68 avanza el carrete 134 indizado del sistema 16 de conteo de dosis para proporcionar una indicación visual de que una dosis se ha suministrado. Además, el ensamble 96 de copa se fuerza hacia atrás a la primera posición por la barra 108 de empuje de la segunda horquilla 68 que se mueve hacia arriba (véase Figura 13) de manera que el refuerzo 110 del trineo 100 de copa se acople y mantenga por el trinquete 106 de la segunda horquilla 68.

Un inhalador adecuado para funcionar con la presente invención es el Spiromax® DPI disponible de Teva Pharmaceuticals.

5 El medicamento usado en el inhalador de la presente invención comprende una mezcla de budesonida micronizada, fumarato de formoterol micronizado y un portador de lactosa. La micronización puede llevarse a cabo por cualquier técnica adecuada conocida en el arte, por ejemplo, pulverización por chorro.

10 El medicamento contiene budesonida. Es preferible que sustancialmente todas las partículas de budesonida sean menores a 10 µm en tamaño. Esto es para asegurar que las partículas sean atrapadas de manera efectiva en la corriente de aire y depositadas en el pulmón bajo, que es el sitio de acción. De preferencia, la distribución de tamaño de partícula de la budesonida es d10 <1 µm, d50 = <5 µm, d90 = <10 µm y NLT 99% <10 µm; de mayor preferencia, la distribución de tamaño de partícula de la budesonida es d10 <1 µm, d50 = 1-3 µm, d90 = 3-6 µm y NLT 99% <10 µm.

La dosis suministrada de budesonida (la cantidad actualmente suministrada al paciente) es de preferencia 50-500 µg por accionamiento, con ejemplos específicos siendo de 80, 160 y 320 µg por accionamiento. El inhalador de la presente invención proporciona una uniformidad de dosis suministrada para budesonida de ±15%.

15 El medicamento además contiene fumarato de formoterol. Es preferible que sustancialmente todas las partículas de fumarato de formoterol sean menores a 10 µm en tamaño. Esto es además para asegurar que las partículas sean atrapadas de manera efectiva en la corriente de aire y depositadas en el pulmón bajo, que es el sitio de acción. De preferencia, la distribución del tamaño de partícula del fumarato de formoterol es d10 <1 µm, d50 = <5 µm, d90 = <10 µm y NLT 99% <10 µm; de mayor preferencia, la distribución del tamaño de partícula del fumarato de formoterol es d10 <1 µm, d50 = 1-3 µm, d90 = 3.5-6 µm y NLT 99% <10 µm.

La dosis suministrada de fumarato de formoterol (la cantidad "etiquetada"), como base, es de preferencia 1-20 µg por accionamiento, con ejemplos específicos siendo de 4.5 y 9 µg por accionamiento. Las dosis se basan en la cantidad de formoterol presente (es decir, la cantidad se calcula sin incluir contribución a la masa del contraíón). El inhalador de la presente invención proporciona una uniformidad de dosis suministrada para formoterol de ±15%.

25 Particularmente las dosis suministradas preferidas de budesonida/formoterol en µg son 80/4.5, 160/4.5 y 320/9.

La dosis suministrada del agente activo se mide según el USP <601 >, utilizando el siguiente método. Una bomba de vacío (MSP HCP-5) se conecta a un regulador (Copley TPK 2000), que se usa para ajustar la caída de presión requerida P₁ en un tubo de muestreo DUSA (Aparato de Muestreo de Unidad de Dosificación, Copley). El inhalador se inserta en el adaptador de boquilla, asegurando un sello hermético al aire. P₁ se ajusta a una caída de presión de 4.0 KPa (3.95-4.04 KPa) para los propósitos de pruebas de muestras. Después del accionamiento del inhalador, se retira el DUSA y el papel del filtro se empuja hacia dentro con la ayuda de una pipeta de transferencia. Al usar una cantidad conocida de solvente (acetoniitrilo:metanol: agua (40:40:20)), el adaptador de boquilla se enjuaga en el DUSA. Se agita el DUSA para disolver completamente la muestra. Una porción de la solución de muestra se transfiere a una jeringa de 5 ml adaptada con un filtro Acrodisc PSF de 0.45 µm. Las primeras pocas gotas del filtro se desechan y la solución filtrada se transfiere a un frasco de UPLC. Una técnica de UPLC estándar entonces se utiliza para determinar la cantidad del agente activo suministrado en el DUSA. Las dosis suministradas del inhalador se recolectan al principio, a la mitad y al final de la vida útil del inhalador normalmente en tres días diferentes.

40 El portador de lactosa tiene una distribución de tamaño de partícula d10 = 20-65 µm, d50 = 80-120 µm, d90 = 130-180 µm y <10 µm = <10%. De preferencia, la distribución de tamaño de partícula de la lactosa es d10 = 20-65 µm, d50 = 80-120 µm, d90 = 130-180 µm y <10 µm = <6%. La lactosa es de preferencia lactosa monohidratada (por ejemplo, α-lactosa monohidratada) y puede prepararse por técnicas estándar, por ejemplo, tamizado.

45 La presente invención ha demostrado que la combinación de las características del dispositivo, particularmente la medición activa desde un depósito y la cámara ciclónica, y la distribución de tamaño de partícula de la lactosa se combinan para proporcionar una dosis suministrada sorprendentemente uniforme. La presente invención proporciona dosis suministrada sorprendentemente mejorada sobre el inhalador previamente disponible y las combinaciones de formulación. Esto contribuye a un tratamiento de pacientes más consistente y confiable. Además sorprendentemente, el inhalador de la presente invención se ha mostrado que proporciona dosis suministrada uniforme a través de un número de tasas de flujo diferentes. De esta manera, la dosis suministrada uniforme se puede obtener independientemente de la tasa de flujo y por lo tanto independientemente de la gravedad de la enfermedad en el paciente que usa el dispositivo.

50 De hecho, un problema resuelto por la presente invención es la necesidad de proporcionar un suministro consistente y confiable de budesonida/formoterol a un paciente en necesidad del mismo a través de un intervalo de diferentes tasas de flujo. Generalmente, entre más grave sea la enfermedad respiratoria del paciente, menores serán las tasas de flujo capaces de producirse en inhalación. La uniformidad de dosis suministrada de forma deficiente proporcionada por la combinación del inhalador/formulación de la técnica anterior puede llevar a la dosificación faltante o inadecuada. Esto es un problema particular cuando el inhalador se usa como un rescate o como un medicamento necesario, pero también es un problema cuando se usa como un medicamento diario.

No obstante además, los inventores han mostrado que la presente invención sorprendentemente proporciona dosis suministrada uniforme independiente del dispositivo de orientación. De esta manera, el inhalador es efectivo para proporcionar dosificación adecuada ya sea que el paciente esté de pie, sentado o acostado, por ejemplo.

5 La presente invención además proporciona el inhalador de cualquier aspecto y realizaciones de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad respiratoria. En particular, la enfermedad respiratoria puede ser asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

10 En cualquier aspecto de la invención, está previsto que el asma puede ser de cualquier gravedad de asma, por ejemplo, el asma puede ser leve, leve a moderada, moderada, moderada a grave, o asma grave. El asma puede clasificarse como etapa 1, 2, 3 o 4 GINA de acuerdo con los lineamientos de la Iniciativa Global para el Asma (GINA), como se entenderá por una persona de experiencia en la técnica.

Las distribuciones de tamaño de partícula de los ingredientes activos y lactosa proporcionados en la presente pueden medirse por difracción de láser como una dispersión en seco, por ejemplo, en aire, tal como con un Sympatec HELOS/BF equipado con un dispersor RODOS.

15 La presente invención además proporciona una composición farmacéutica para inhalación, en donde la composición comprende fumarato de formoterol micronizado, budesonida micronizada y un portador de lactosa, el portador de lactosa tiene una distribución de tamaño de partícula $d_{10} = 20-65 \mu\text{m}$, $d_{50} = 80-120 \mu\text{m}$, $d_{90} = 130-180 \mu\text{m}$ y $<10 \mu\text{m} = <10\%$. La distribución de tamaño de partícula de la lactosa puede ser $d_{10} = 20-65 \mu\text{m}$, $d_{50} = 80-120 \mu\text{m}$, $d_{90} = 130-180 \mu\text{m}$ y $<10 \mu\text{m} = <6\%$. El tamaño de la partícula de budesonida puede ser $d_{10} <1 \mu\text{m}$, $d_{50} = <5 \mu\text{m}$, $d_{90} = <10 \mu\text{m}$ y NLT 99% $< 10 \mu\text{m}$. El tamaño de partícula de fumarato de formoterol puede ser $d_{10} <1 \mu\text{m}$, $d_{50} = <5 \mu\text{m}$, $d_{90} = <10 \mu\text{m}$ y NLT 99% $<10 \mu\text{m}$.

La invención además incluye la composición farmacéutica de acuerdo con el aspecto precedente para su uso en tratar una enfermedad respiratoria, tal como asma o EPOC.

La presente invención ahora se describirá con referencia a los ejemplos, los cuales no pretenden ser limitantes.

Ejemplos

25 Ejemplo 1

30 Se prepararon tres formulaciones de Budesonida/Formoterol (BF) Spiromax (Teva Pharmaceuticals): baja resistencia (120 inhalaciones, cada una suministra 80 μg de budesonida y 4.5 μg de formoterol), de resistencia media (120 inhalaciones, 160 μg de budesonida y 4.5 μg de formoterol por inhalación), y alta resistencia (60 inhalaciones, 320 μg de budesonida y 9 μg de formoterol por inhalación). Se realizaron dos estudios: el primero fue un estudio de laboratorio diseñado para medir la uniformidad de la dosis suministrada (UDD) a través de la vida útil del inhalador BF Spiromax (como una indicación de la consistencia de dosis) desde la primera dosis hasta la última dosis etiquetada. El segundo estudio investigó la consistencia de la dosis (como UDD) de BF Spiromax bajo condiciones que simulan la manipulación y dosificación del inhalador en la vida real.

Las composiciones de las tres resistencias de BF Spiromax por contenedor se establecen en las Tablas 1-3.

35 Tabla 1 Composición por contenedor del producto BF Spiromax 80/4.5 μg 120 inhalaciones.

Material	Peso	Función	Estándar de Calidad
Budesonida (micronizada)	12.0 mg	Sustancia del fármaco	Farmacopea europea
Fumarato de formoterol dihidratado (micronizado)	0.645 mg	Sustancia del fármaco	Farmacopea europea
Lactosa monohidratada	1.487 g	Excipiente	Farmacopea europea
Peso de carga objetivo por dispositivo	1.500 g		

Tabla 2 Composición por Contenedor del producto BF Spiromax 160/4.5 μg 120 inhalaciones.

Material	Peso	Función	Estándar de Calidad
Budesonida (micronizada)	31.6 mg	Sustancia del fármaco	Farmacopea europea
Fumarato de formoterol dihidratado (micronizado)	0.914 mg	Sustancia del fármaco	Farmacopea europea

Lactosa monohidratada	0.838 g	Excipiente	Farmacopea europea
Carga objetivo, peso por dispositivo	0.870 g		

Tabla 3 Composición por Contenedor del producto BF Spiromax 320/9 µg 60 inhalaciones.

Material	Peso	Función	Estándar de Calidad
Budesonida (micronizada)	28.7 mg	Sustancia del fármaco	Farmacopea europea
Fumarato de formoterol dihidratado (micronizado)	0.870 mg	Sustancia del fármaco	Farmacopea europea
Lactosa monohidratada	0.840 g	Excipiente	Farmacopea europea
Peso de carga objetivo por dispositivo	0.870 g		

Estudio 1, UDD sobre vida útil del producto

- 5 Los dispositivos BF Spiromax se usan de acuerdo con la información para pacientes con respecto a almacenamiento, orientación e intervalo de dosificación mínima. Se investigaron tres inhaladores BF Spiromax diferentes: baja resistencia; resistencia media; y alta resistencia. Los dispositivos no fueron limpiados a través de su vida útil (desde el principio de la vida útil ("BOL") al final de la vida útil ("EOL")). Se seleccionaron los inhaladores de tres lotes de BF Spiromax de baja resistencia (n = 42), tres lotes del producto de resistencia media (n = 42) y tres lotes de BF Spiromax de alta resistencia (n = 42).

10 Para evaluar el UDD sobre la vida útil del dispositivo una tasa de flujo fija de 62.5 L/min, que representa una caída de presión de 4 KPa sobre el dispositivo (Q) se aplicó para alcanzar un volumen de inhalación de 4 L. Se recolectaron de manera separada diez dosis de etapas diferentes de la vida útil de BF Spiromax utilizando un aparato de muestreo de uniformidad de dosis (DUSA). Se recolectaron tres dosis de las primeras descargas del dispositivo (BOL), se tomaron cuatro dosis a través de la vida útil del inhalador (mitad de la vida útil ("MOL")) y tres dosis del extremo de la vida útil del inhalador incluida la última dosis etiquetada (EOL). Después de que 4 L de aire habían sido extraídos a través del dispositivo, las dosis recolectadas de budesonida y formoterol se recuperaron analizaron utilizando cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) validada.

Estudio 2, simulaciones en la vida real

- 20 Se simularon condiciones en la vida real por analistas que portan inhaladores con ellos durante horas laborales del día, suministrando dosis de acuerdo con los esquemas especificados y limpiando la boquilla semanalmente con un paño seco de acuerdo con el folleto del paciente. Se diseñaron cinco diferentes simulaciones de esquemas para probar inhaladores hasta sus últimas dosis marcadas, como se resume en la Tabla 4.

Tabla 4 Esquemas de simulación de estudio

Esquema	Resistencia del Inhalador	Régimen de Dosificación	Duración	Número de Inhaladores	Evaluaciones de UDD
A	Baja	Una inhalación dos veces al día	72 días	6 (3 de cada 2 lotes)	Día 1-2 (3 dosis) Día 36-37 (4 dosis) Día 71-72 (3 dosis)
B	Baja	Cuatro inhalaciones dos veces al día	21 días	6 (3 de cada 2 lotes)	Día 1 (3 dosis) Día 10 (4 dosis) Día 21 (3 dosis)

C	Alta	Una inhalación dos veces al día	32 días	6 (3 de cada 2 lotes)	Día 1-4 (3 dosis) Día 15-18 (4 dosis) Día 29-32 (3 dosis)
D	Alta	Dos inhalaciones dos veces al día	16 días	6 (3 de cada 2 lotes)	Día 1 (3 dosis) Día 8 (4 dosis) Día 15-16 (3 dosis)
E	Media	Una inhalación dos veces al día	90 días	9 (3 de cada 3 lotes)	Día 1-2 (3 dosis) Día 45-48 (4 dosis) Día 87-90 (3 dosis)

5 Dentro de cada esquema, las dosis del inhalador se recolectaron para análisis UDD. Para evaluaciones UDD, las dosis se recolectaron en un DUSA a una caída de presión de 4 KPa sobre el dispositivo. Después de 4 L de aire extraído a través del dispositivo, las sustancias del fármaco recolectadas se recuperaron y analizaron utilizando un HPLC validado. Los resultados obtenidos de los mismos lotes de inhalador bajo las condiciones de laboratorio (humedad relativa de 25°C, 60%) en un sólo día, se utilizaron para comparación.

Resultados para estudio 1, UDD sobre vida útil del producto

10 Los dispositivos BF Spiromax suministraron dosis consistentes de budesonida y formoterol a través de su vida útil (Figuras 23 y 24). De manera importante, las dosis medias para la vida útil de cada formulación fueron similares a las dosis etiquetadas (Tabla 5). Aunque existe una tendencia para las dosis BOL a ser ligeramente menores a MOL y EOL, todas las dosis estaban dentro de ±15% de la cantidad etiquetada (dosis de baja resistencia en intervalos entre 90.7 y 108.0% de la dosis etiquetada para budesonida y 87.6-101.1% para formoterol). Los intervalos de resistencia media fueron de 92.4-108.5% y 94.8-109.9%. Los intervalos de alta resistencia fueron de 92.7-104.8% y 96.8-110.2%).

15 Tabla 5. Dosis suministradas de budesonida y formoterol: dispositivo de vida útil media, calculada para cada formulación (tres dosis al principio de la vida útil, cuatro dosis a la mitad de la vida útil y tres dosis al final de la vida útil). Las desviaciones estándar se muestran en paréntesis.

	baja resistencia	resistencia media	alta resistencia
Budesonida, µg	82 (5)	163 (9)	317 (12)
Formoterol µg	4.3 (0.3)	4.7 (0.3)	9.4 (0.4)

Resultados para estudio 2, simulaciones en la vida real

20 Los datos de UDD para budesonida y formoterol bajo condiciones en la “vida real” (expresada como dosis suministrada [% de dosis etiquetada]) a través de esquemas de simulación A-E se muestran en la Figura 25. Para las tres resistencias del inhalador, las dosis suministradas fueron consistentes a través de la vida útil. No hubo diferencia en los datos UDD entre los regímenes de inhalación única por día e inhalación múltiple por día (Figura 25).

Ejemplo 2

25 Ciertos pacientes, tal como niños, adolescentes y adultos con EPOC, tienden a tener menores tasas pico de flujo inspiratorio. Es por lo tanto importante para un dispositivo/formulación proporcionar un UDD sobre un intervalo de tasas de flujo. En este ejemplo, las tasas de flujo de 40, 60 y 90 L/min se emplearon para representar las tasas de flujo mínimas, medianas y máximas alcanzables por todos los pacientes a través del dispositivo Spiromax. La uniformidad de la dosis suministrada y la masa de partículas finas de BF Spiromax se investigaron sobre este intervalo de tasa de flujo clínicamente correspondiente.

30 El estudio se condujo en tres lotes de los productos de baja y media resistencia, que contienen 120 dosis y del producto de alta resistencia, que contiene 60 dosis. Se probaron tres inhaladores para cada lote en cada tasa de flujo. Las dosis suministradas, tres al principio, cuatro en la mitad y tres al final de la vida útil del inhalador se recolectaron de cada inhalador por separado en un aparato de muestreo de unidad de dosis utilizando un volumen de aire de 4 L en la tasa de flujo seleccionada por el procedimiento UDD estándar. Dos determinaciones de APSD se llevaron a cabo en el inhalador usado para la prueba de UDD, una al principio y otra al final de la vida útil del inhalador. Por lo tanto, la dosis suministrada media se calculó de un total de 30 resultados de dosis suministradas y el FPD promedio se calculó de

35

un total de seis conjuntos de datos (por ejemplo, dos NGI por inhalador) para cada lote probado en cada tasa de flujo.

La dosis suministrada media y la desviación estándar relativa (RSD) por lote y tasa de flujo se presentan en las Tablas 6-8 para baja, media y alta resistencia de los productos BF Spiromax, respectivamente. Típicamente, las dosis suministradas bajas se obtienen en la tasa de flujo de prueba de 40 L/min y las dosis suministradas altas en la tasa de flujo de prueba de 90 L/min. En todas las ocasiones la dosis suministrada media (n = 30 dosis) por lote por prueba está bien dentro de 85-115% de lo declarado en la etiqueta para baja, media y alta resistencia de los productos BF Spiromax, respectivamente.

5

Tabla 6. Dosis suministrada promedio (DD) y resultados de RSD obtenidos en diferentes tasas de flujo para el producto de baja resistencia (n = 30).

Lote	Tasa de flujo	Budesonida		Formoterol	
		DD promedio (mg)	RSD (%)	DD promedio (mg)	RSD (%)
MD0001	40 L/min	76.2	7.0	4.0	6.9
	60 L/min	81.3	6.5	4.2	6.7
	90 L/min	86.4	3.5	4.6	5.1
MD0002	40 L/min	78.4	9.5	4.0	8.1
	60 L/min	83.6	7.1	4.3	7.1
	90 L/min	87.2	5.6	4.7	7.1
MD0003	40 L/min	75.0	7.1	3.8	6.5
	60 L/min	80.3	6.3	4.2	5.5
	90 L/min	83.6	3.8	4.5	4.7

10

Tabla 7 DD promedio y resultados de la RSD obtenidos en diferentes tasas de flujo para el producto de resistencia media (n = 30).

Lote	Tasa de flujo	Budesonida		Formoterol	
		DD Promedio (µg)	RSD (%)	DD Promedio (µg)	RSD (%)
MD8001	40 L/min	147.4	11.0	4.1	13.8
	60 L/min	155.7	6.9	4.4	7.5
	90 L/min	175.2	6.0	5.1	7.7
MD8002	40 L/min	157.8	8.0	4.3	7.9
	60 L/min	157.7	8.2	4.4	7.8
	90 L/min	171.3	3.9	4.9	5.5
MD8003	40 L/min	148.2	10.1	4.1	12.3
	60 L/min	164.7	7.1	4.6	10.4
	90 L/min	172.9	4.8	5.1	6.7

15

Tabla 8. DD promedio y resultados de la RSD obtenidos en diferentes tasas de flujo para el producto de alta resistencia (n = 30).

ES 2 679 523 T3

Lote	Tasa de flujo	Budesonida		Formoterol	
		DD Promedio (µg)	RSD (%)	DD Promedio (µg)	RSD (%)
MD9001	40 L/min	288.4	7.7	8.2	8.2
	60 L/min	313.6	5.8	9.0	7.7
	90 L/min	321.9	6.2	9.4	8.9
MD9002	40 L/min	302.7	6.5	8.8	6.7
	60 L/min	318.9	8.4	9.3	10.3
	90 L/min	321.7	5.7	9.6	6.8
MD9003	40 L/min	304.6	8.3	9.0	9.1
	60 L/min	320.2	5.6	9.4	6.0
	90 L/min	330.3	4.8	9.9	6.0

Este ejemplo demuestra la consistencia de la dosis suministrada mínima y la masa de partículas finas sobre el intervalo de las tasas de flujo alcanzable por las poblaciones del paciente pretendido, a un volumen constante de 4 L. Por lo tanto se puede concluir con base en este estudio resultante que el presente producto BF Spiromax es capaz del suministro seguro y dosis eficaces en las tasas de flujo clínicamente relevantes.

Ejemplo 3

Las pruebas rutinarias de laboratorio se llevan a cabo en inhaladores cuando se accionan y en dosis medidas extraídas con los inhaladores mantenidos en orientación vertical. Un paciente puede accionar el dispositivo e inhalar la dosis mientras sostiene el inhalador en otras orientaciones. Un estudio de orientación de dispositivo se llevó a cabo para evaluar como la orientación durante el accionamiento o inhalación afecta el suministro de dosis del presente producto BF Spiromax. El rendimiento del producto se evaluó en términos del UDD con el inhalador en ángulo hacia delante (más) o hacia atrás (menos) 45° de la orientación vertical predeterminada, durante el accionamiento o descarga y comparada con los resultados de la prueba de rutina (Control).

Se probaron tres lotes de productos de baja resistencia y tres lotes de alta resistencia de acuerdo con el esquema de prueba de rutina para UDD. Se probaron tres inhaladores por lote. Las dosis de desecho se accionaron y se recolectaron cuando los inhaladores se mantienen en orientación vertical. Accionamiento inclinado: El accionamiento con el dispositivo mantenido a +45° o -45° seguido por descarga en un tubo de recolección de muestra en la orientación vertical normal. Descarga inclinada: El accionamiento en la orientación vertical normal seguida por una descarga en un tubo de recolección de muestra en una orientación en ángulo de +45° o -45°. Los resultados se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9 Las dosis suministradas promedio totales por resistencia obtenida en orientaciones diferentes de accionamiento o inhalación (n = 9 inhaladores)

Componente	Resistencia	Prueba	Dosis Promedio(µg)			RSD (%)		
			+45°	-45°	Control	+45V	-45°	Control
Budesonida	Baja	Inhalación	81.9	81.2	81.9	5.5	5.7	5.1
Budesonida	Baja	Accionamiento	81.5	82.9	81.9	6.8	6.2	5.1
Budesonida	Alta	Inhalación	332.1	323.4	326.0	4.9	8.1	5.3
Budesonida	Alta	Accionamiento	328.0	328.0	326.0	5.1	5.9	5.3
Formoterol	Baja	Inhalación	4.33	4.35	4.35	6.2	5.7	6.8
Formoterol	Baja	Accionamiento	4.33	4.43	4.35	7.4	6.2	6.8

ES 2 679 523 T3

Formoterol	Alta	Inhalación	9.52	9.50	9.53	8.0	11.2	8.0
Formoterol	Alta	Accionamiento	9.52	9.54	9.53	9.1	7.8	8.0

Los resultados muestran que accionar el presente dispositivo/formulación o inhalar la dosis medida en una orientación en ángulo dentro de 45° desde la orientación vertical no cambia el perfil de suministro de dosis comparada con los inhaladores accionados y la dosis medida inhalada en la orientación vertical.

REIVINDICACIONES

1. Un inhalador (10) de polvo seco de budesonida/formoterol que comprende:
un depósito (14) que contiene un medicamento de polvo seco y una disposición para suministrar una dosis medida del medicamento desde el depósito (14).
- 5 un desaglomerador (10) ciclónico para romper aglomerados del medicamento en polvo seco; y
un pasaje (34) de suministro para dirigir un flujo de aire de inhalación inducida a través de una boquilla (24), extendiéndose el pasaje (34) de suministro a la dosis medida del medicamento.
caracterizado porque el medicamento consiste en ingrediente activo y portador, en donde el ingrediente activo comprende fumarato de formoterol micronizado y budesonida micronizada y en donde el portador consiste de lactosa que tiene una distribución de tamaño de partícula $d_{10} = 20-65 \mu\text{m}$, $d_{50} = 80-120 \mu\text{m}$, $d_{90} = 130-180 \mu\text{m}$ y $<10 \mu\text{m} = <10\%$.
- 10 2. El inhalador como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el desaglomerador (10') comprende:
una pared (12') interior que define una cámara (14') de turbulencia que se extiende a lo largo de un eje (A') desde un primer extremo (18') a un segundo extremo (20');
- 15 un orificio (22') de suministro de polvo seco en el primer extremo (18') de la cámara (14') de turbulencia para proporcionar comunicación de fluido entre el pasaje (34) de suministro del inhalador y el primer extremo (18') de la cámara (14') de turbulencia;
al menos un orificio (24', 25') de entrada en la pared (12') interior de la cámara (14') de turbulencia adyacente al primer extremo (18') de la cámara (14') de turbulencia que proporciona comunicación de fluido entre una región exterior al desaglomerador (10') y el primer extremo (18') de la cámara (14') de turbulencia;
- 20 un orificio (32') de salida que proporciona comunicación de fluido entre el segundo extremo (20') de la cámara (14') de turbulencia y una región exterior al desaglomerador (10'); y
paletas (26') en el primer extremo (18') de la cámara (14') de turbulencia que se extienden al menos en parte radialmente hacia fuera desde el eje (A') de la cámara (14'), teniendo cada una de las paletas (26') una superficie oblicua confrontada al menos en parte en una dirección transversal al eje (A'); por lo que una presión baja inducida por respiración en el orificio (32') de salida provoca flujo de aire en la cámara (14') de turbulencia a través del orificio (22') de suministro de polvo seco y el orificio (24', 25') de entrada.
- 25 3. El inhalador (10) como se reivindica en las reivindicaciones 1 o 2, en donde el depósito (14) es un depósito (14) sellado que incluye un orificio (44) de suministro, y el inhalador (10) además comprende
30 un canal que comunica con el orificio de suministro e incluye un orificio (116) de liberación de presión;
un conducto (114) que proporciona comunicación de fluido entre un interior del depósito (14) sellado y el orificio (116) de liberación de presión del canal; y
un ensamble de copa móvil (96) recibido en el canal y que incluye, un rebajo (102) adaptado para recibir medicamento cuando se alinea con el orificio (44) de suministro, una primera superficie (118) de sellado adaptada para sellar el orificio (44) de suministro cuando el rebajo (102) está desalineado con el orificio (44) de suministro, y una segunda superficie (124) de sellado adaptada para sellar el orificio (116) de liberación de presión cuando el rebajo (102) está alineado con el orificio (44) de suministro y abrir el orificio (116) de liberación de presión cuando el rebajo (102) está desalineado con el orificio (44) de suministro.
- 35 4. El inhalador (10) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la distribución de tamaño de partícula de la lactosa es $d_{10} = 20-65 \mu\text{m}$, $d_{50} = 80-120 \mu\text{m}$, $d_{90} = 130-180 \mu\text{m}$ y $<10 \mu\text{m} = <6\%$.
- 40 5. El inhalador (10) como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en donde la distribución de tamaño de partícula de la budesonida es $d_{10} < 1 \mu\text{m}$, $d_{50} = <5 \mu\text{m}$, $d_{90} = <10 \mu\text{m}$ y $\text{NLT } 99\% < 10 \mu\text{m}$.
- 45 6. El inhalador (10) como se reivindica en la reivindicación 5, en donde la distribución de tamaño de partícula de la budesonida es $d_{10} < 1 \mu\text{m}$, $d_{50} = 1-3 \mu\text{m}$, $d_{90} = 3-6 \mu\text{m}$ y $\text{NLT } 99\% < 10 \mu\text{m}$.
7. El inhalador (10) como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en donde la distribución de tamaño de partícula del fumarato de formoterol es $d_{10} < 1 \mu\text{m}$, $d_{50} = <5 \mu\text{m}$, $d_{90} = <10 \mu\text{m}$ y $\text{NLT } 99\% < 10 \mu\text{m}$.
8. El inhalador (10) como se reivindica en la reivindicación 7, en donde la distribución de tamaño de partícula del fumarato de formoterol es $d_{10} < 1 \mu\text{m}$, $d_{50} = 1-3 \mu\text{m}$, $d_{90} = 3.5-6 \mu\text{m}$ y $\text{NLT } 99\% < 10 \mu\text{m}$.
9. El inhalador (10) como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en donde la dosis suministrada de

budesonida es de 50- 500 µg por accionamiento.

10. El inhalador (10) como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en donde la dosis suministrada de formoterol es de 1-20 µg por accionamiento.

5 11. El inhalador (10) como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en donde la dosis suministrada de budesonida/formoterol en µg son de 80/4.5, 160/4.5 o 320/9 por accionamiento.

12. El inhalador (10) como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, para uso en el tratamiento de una enfermedad respiratoria.

13. El inhalador (10) para uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la enfermedad respiratoria es asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

10 14. El inhalador (10) para uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el asma es leve, moderada o asma grave clasificada como etapa GINA 1, 2, 3 o 4.

15 15. Una composición farmacéutica para inhalación, en donde la composición consiste en ingrediente activo y portador, y el ingrediente activo comprende fumarato de formoterol micronizado y budesonida micronizada, caracterizado porque el portador consiste en lactosa con una distribución de tamaño de partícula de $d_{10} = 20-65 \mu\text{m}$, $d_{50} = 80-120 \mu\text{m}$, $d_{90} = 130-180 \mu\text{m}$ y $<10 \mu\text{m} = <10\%$.

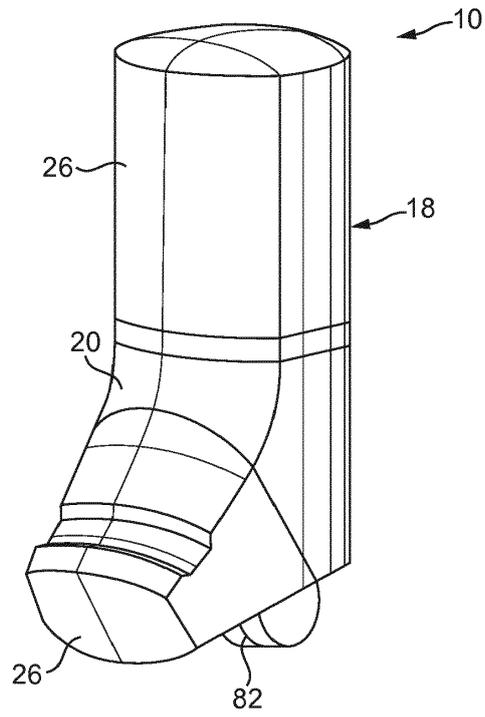


FIG. 1

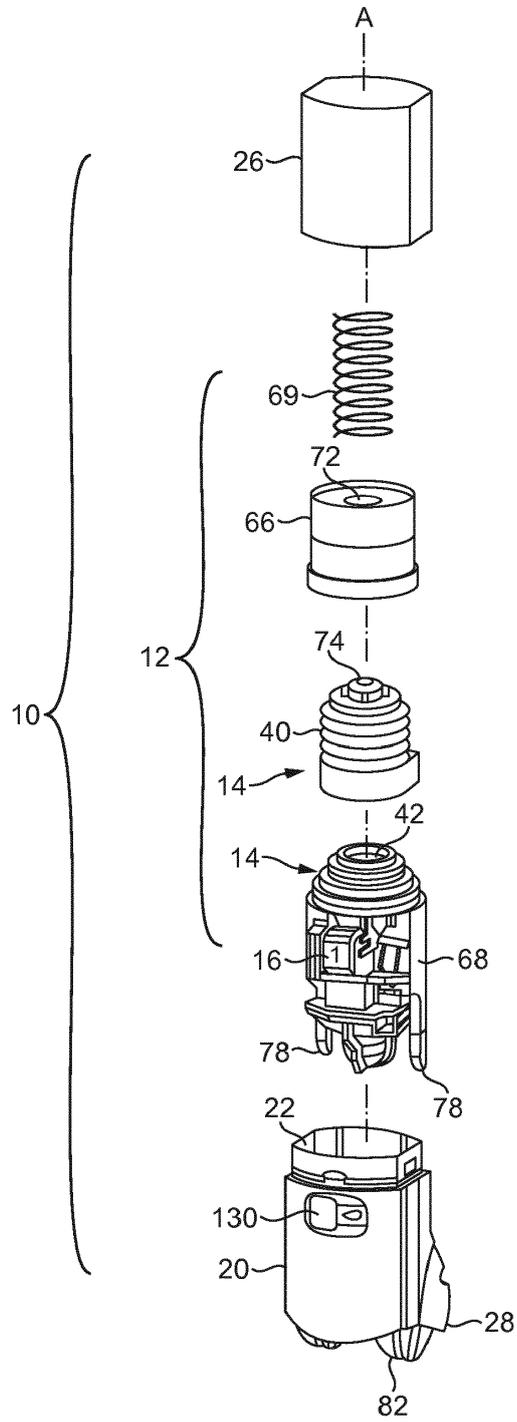
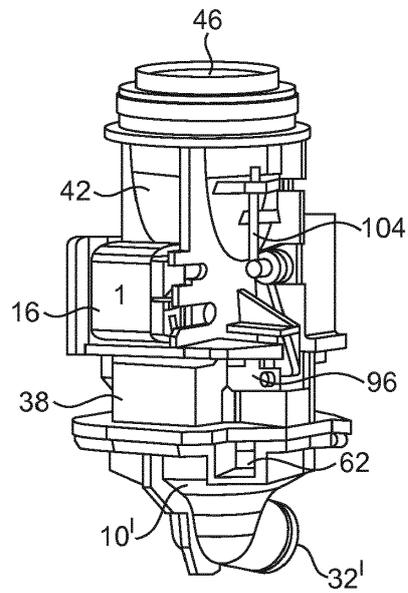
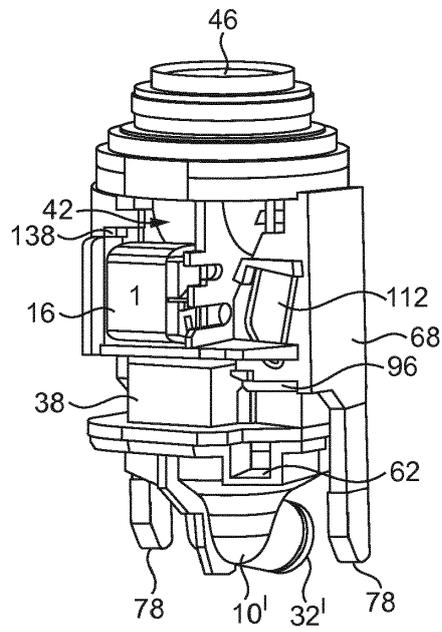


FIG. 2



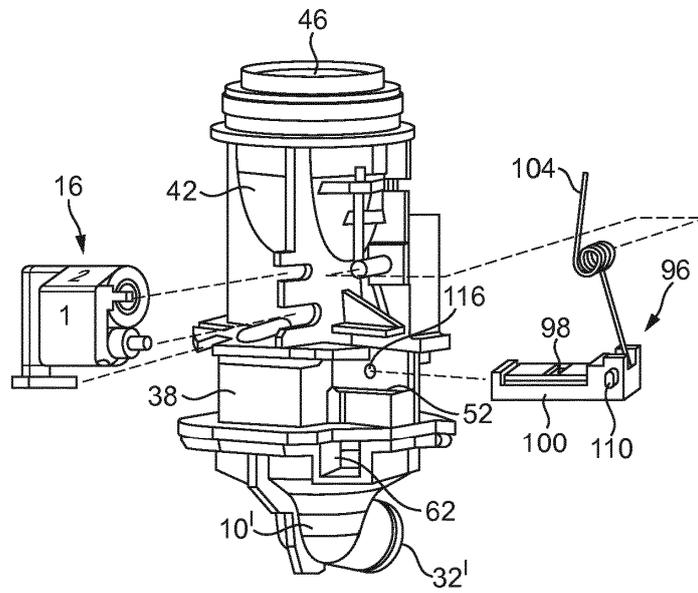


FIG. 5

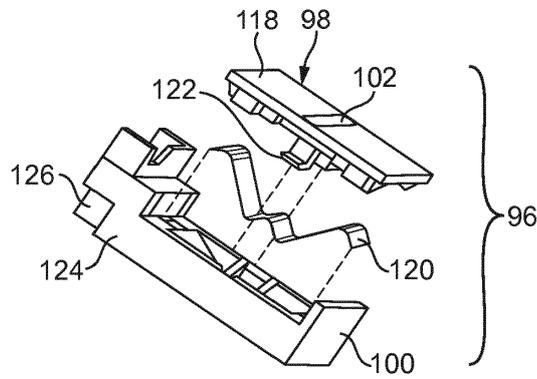


FIG. 6

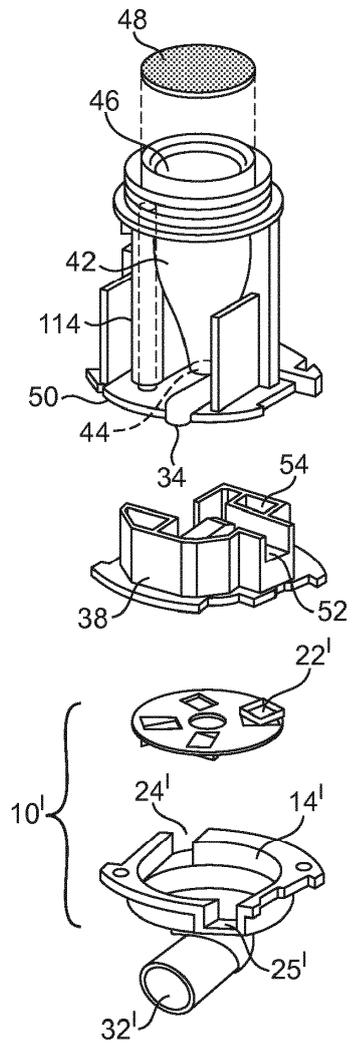


FIG. 7

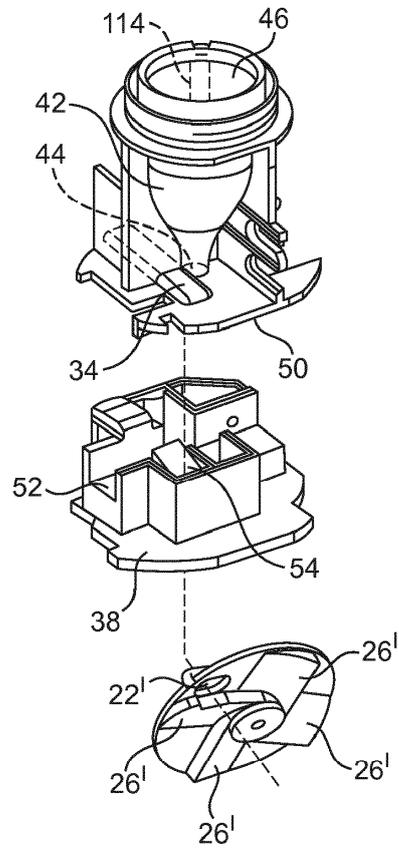


FIG. 8

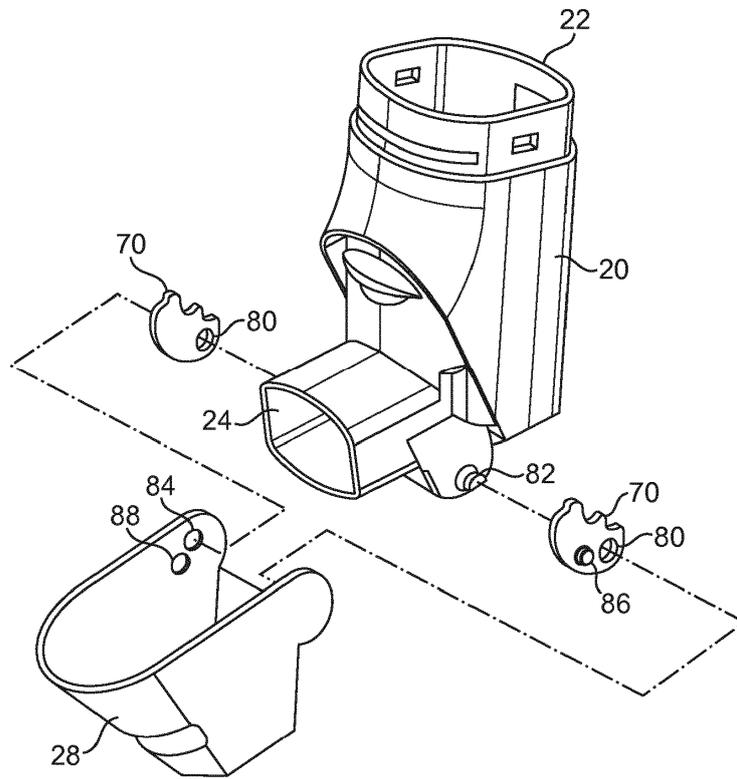


FIG. 9

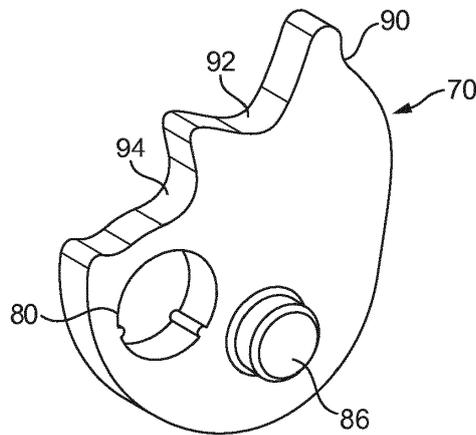


FIG. 10

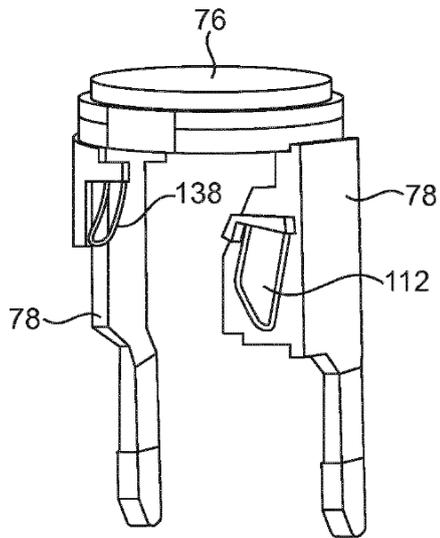


FIG. 11

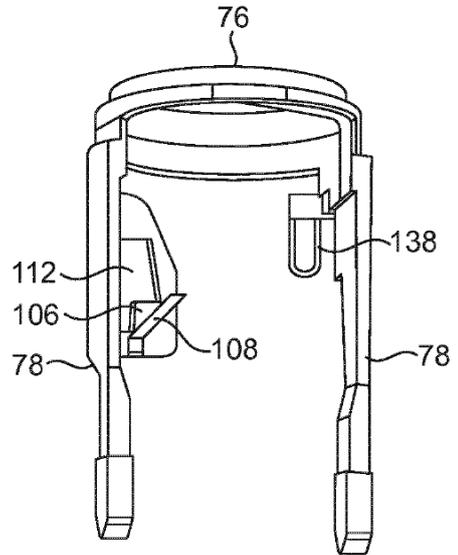


FIG. 12

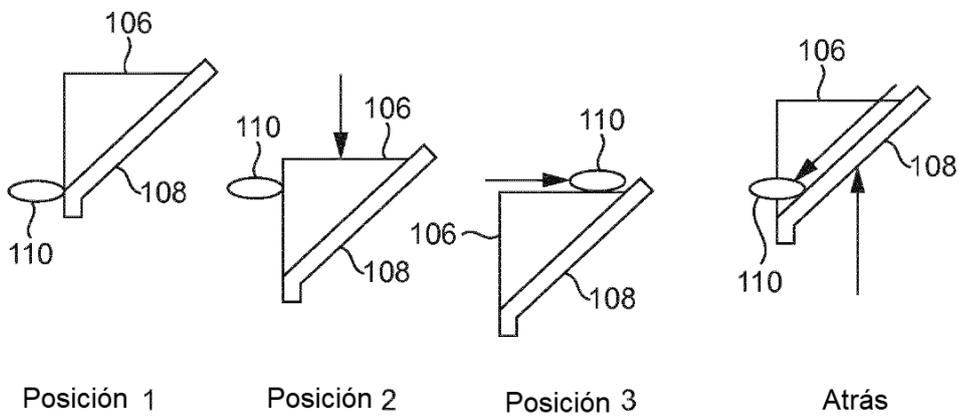


FIG. 13

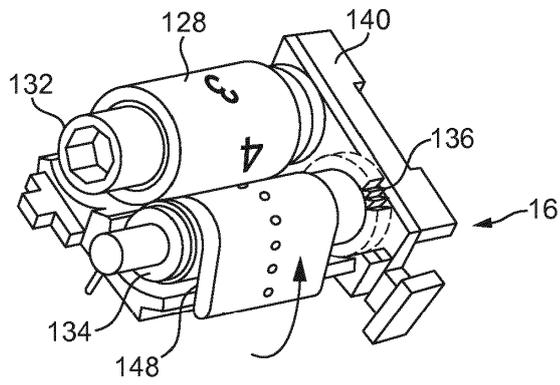


FIG. 14

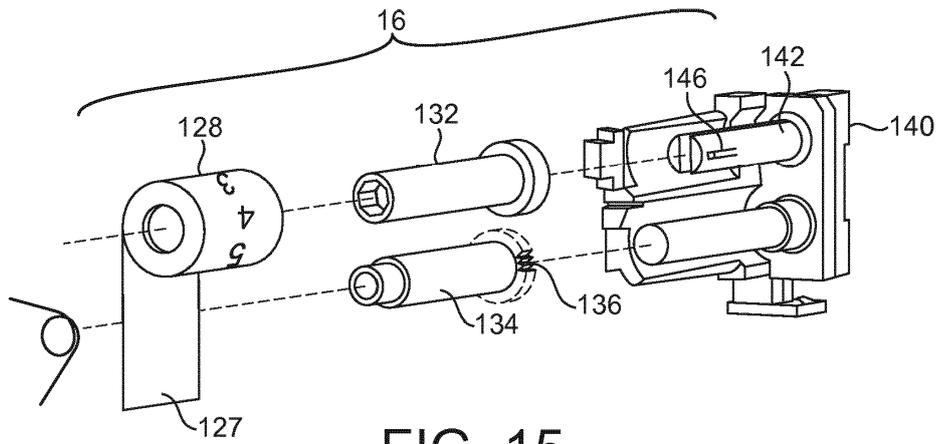


FIG. 15

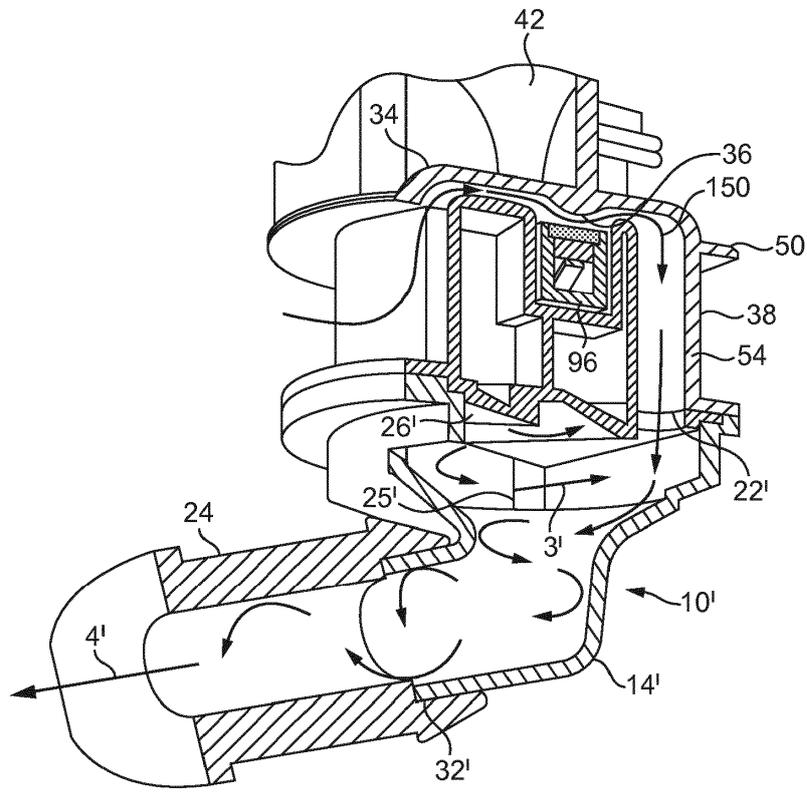


FIG. 16

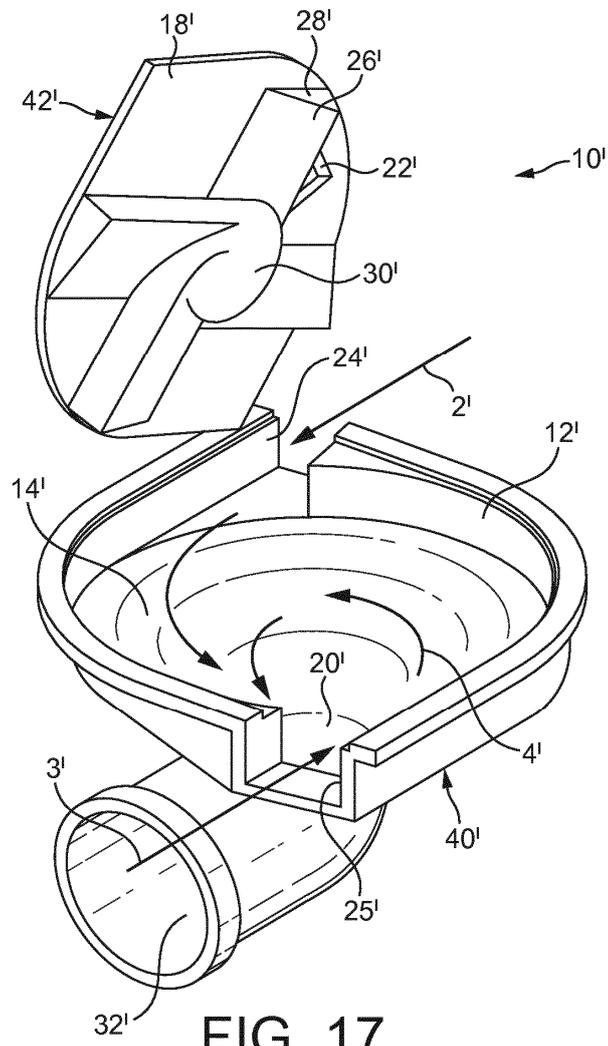


FIG. 17

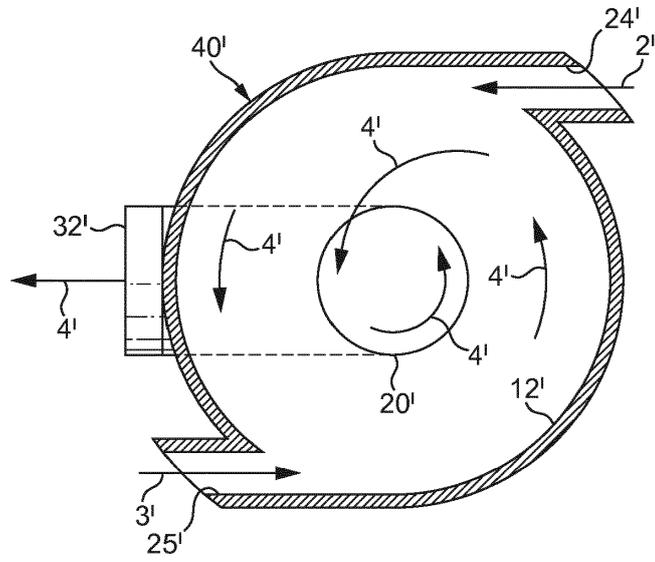


FIG. 21

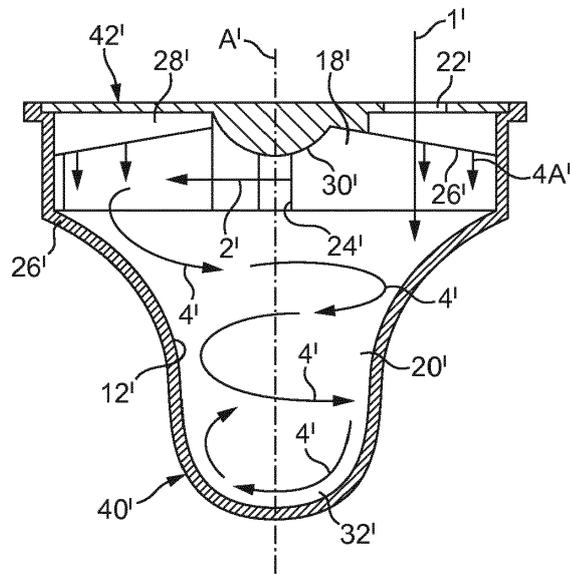


FIG. 22

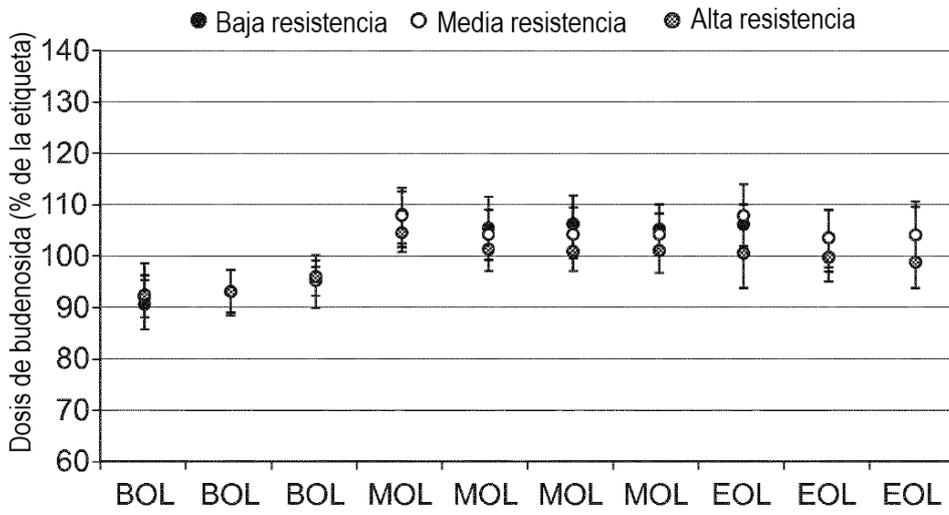


FIG. 23

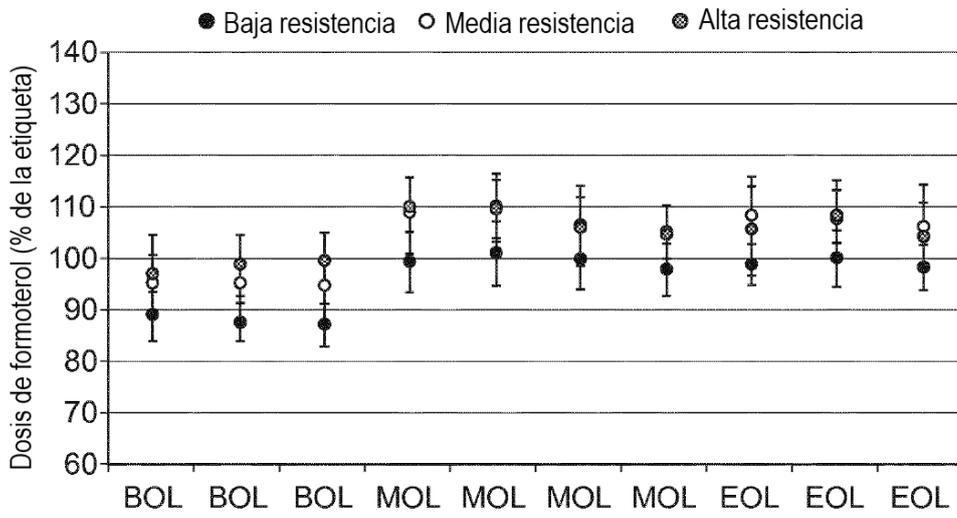
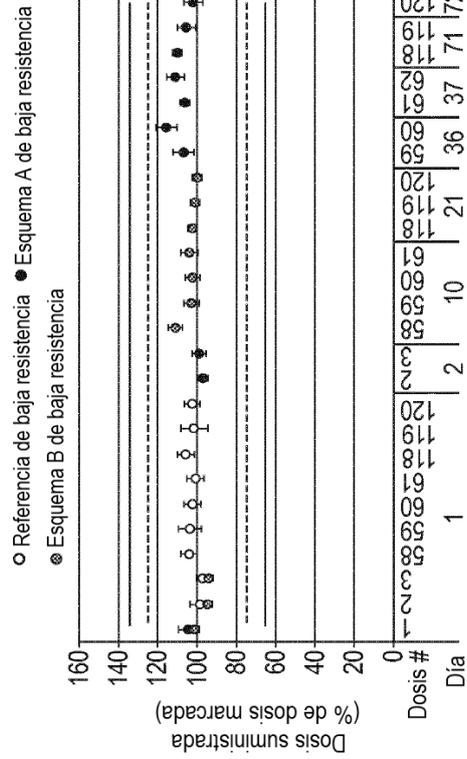


FIG. 24

Esquemas A y B (inhaladores de baja resistencia)

BUDENOSIDA



FORMOTEROL

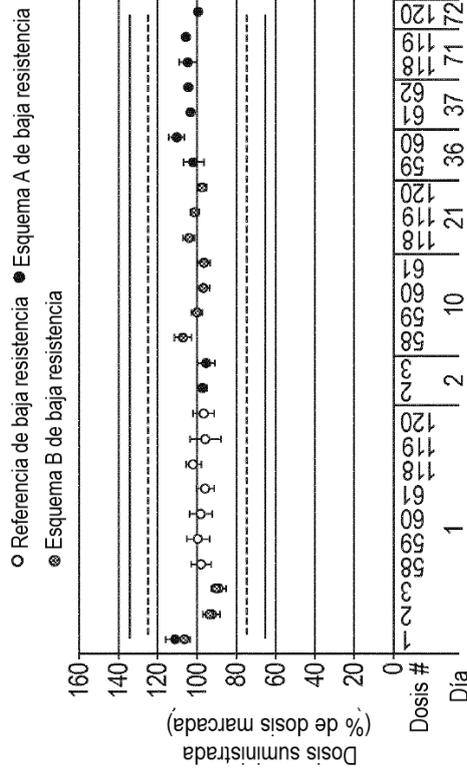


FIG. 25

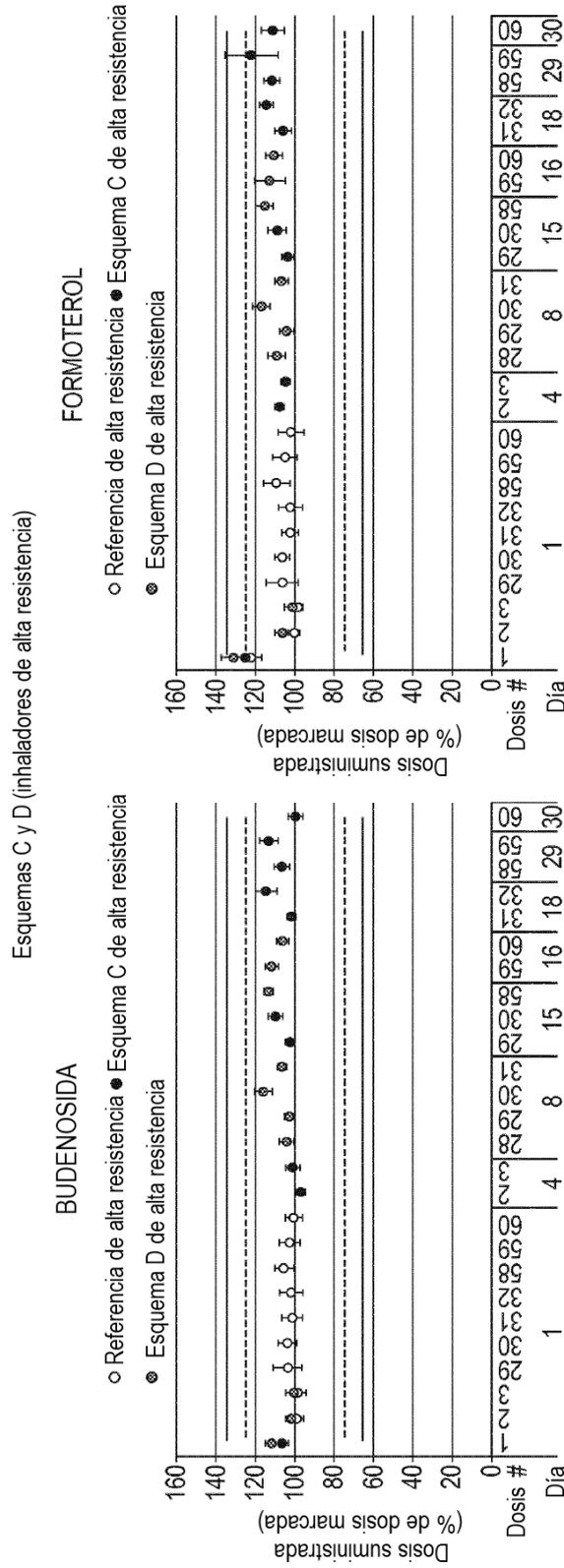


FIG. 25 Continuación

Esquemas E (inhaladores de media resistencia)

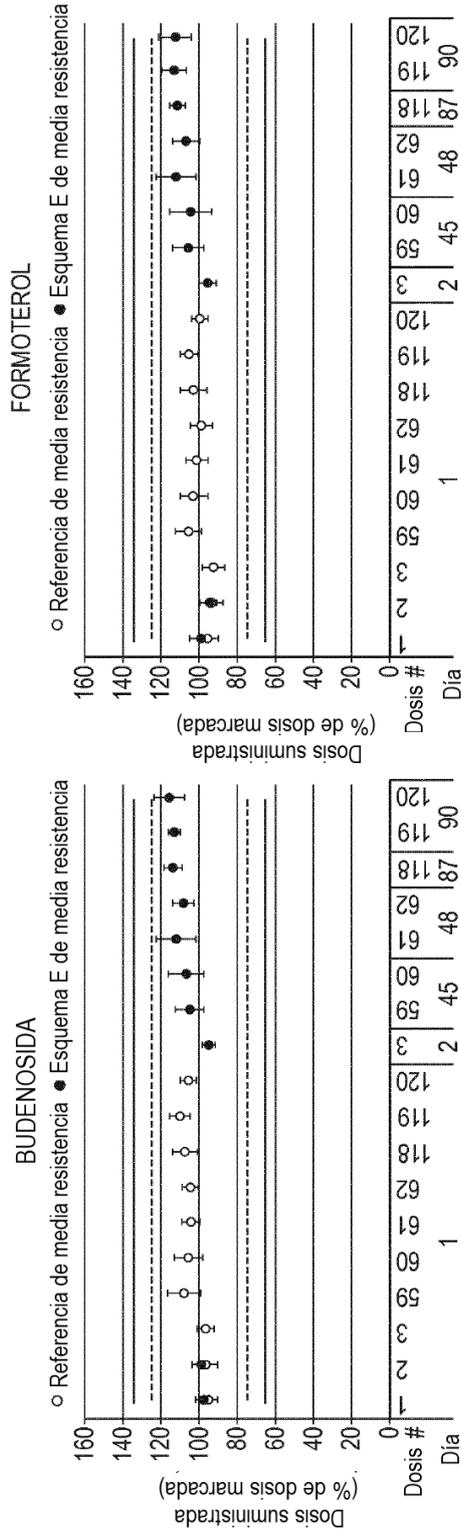


FIG. 25 Continuación