

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 984**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/12 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.07.2013 E 13175087 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 2682098**

54 Título: **Composiciones para inhalación**

30 Prioridad:

05.07.2012 TR 201207842

12.09.2012 TR 201210438

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

21.03.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

CIFTER, ÜMIT;
TÜRKYILMAZ, ALI y
MUTLU, ONUR

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 704 984 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

Composiciones para inhalación

5 Campo técnico

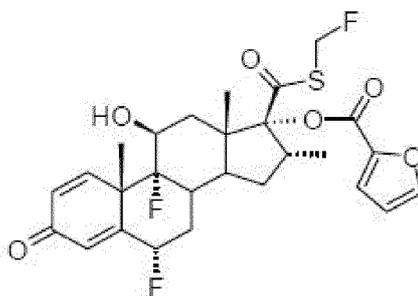
La invención se refiere a composiciones farmacéuticas en polvo administradas por medio de dispositivos inhaladores. Más particularmente, se refiere a composiciones farmacéuticas en polvo que tienen uniformidad de contenido y la estabilidad deseada usadas en dispositivos inhaladores.

10

Antecedentes de la invención

La fluticasona es un corticosteroide sintético de potencia intermedia. Su nombre químico es furano-2-carboxilato de 6 alfa,9-difluoro-17-{{(fluorometil)sulfonil}carbonil}-11beta-hidroxi-16alfa-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17alfa-ilo y su fórmula química es como se muestra en la fórmula I:

15



Fórmula I

20 Las moléculas de fluticasona se usan en el tratamiento de la rinitis alérgica, el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se lanza al mercado con el nombre comercial de Flixotide® con un inhalador de 60 blísteres, cada una de las cuales contiene 100 mcg de propionato de fluticasona.

25

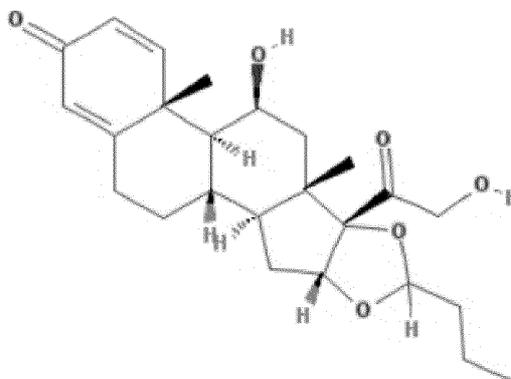
La molécula de fluticasona se desveló por primera vez en la patente estadounidense US4335121.

La solicitud de patente WO9531964 desvela una formulación que comprende propionato de fluticasona adecuada para nebulización. El tamaño de las partículas de fluticasona en la formulación es inferior a 12 mm, y comprende además uno o más tensioactivos, uno o más agentes tamponantes y agua.

30

La solicitud de patente WO2004069225 menciona una formulación que comprende fluticasona que tiene un tamaño de partícula medio menor que 2000 nm, y al menos un estabilizante de la superficie. Este corticosteroide se administra por vía intranasal y oral por inhalación para el tratamiento de la rinitis alérgica por budesonida y el asma, y por vía oral para el tratamiento de la enfermedad de Crohn. La budesonida exhibe una actividad glucocorticoide fuerte y una actividad mineralocorticoide débil. Su nombre químico es 16alfa, 17alfa-butilidienodioxo-11beta, 21-dihidroxi pregna-1,4-dieno-3,20-diona. Su estructura química es como se muestra en la fórmula 2.

35



Fórmula 2

La budesonida se usa en el tratamiento de la rinitis alérgica, el asma y la enfermedad de Crohn. Está presente en el mercado en forma de inhalador de dosis de referencia con el nombre de Pulmicort®.

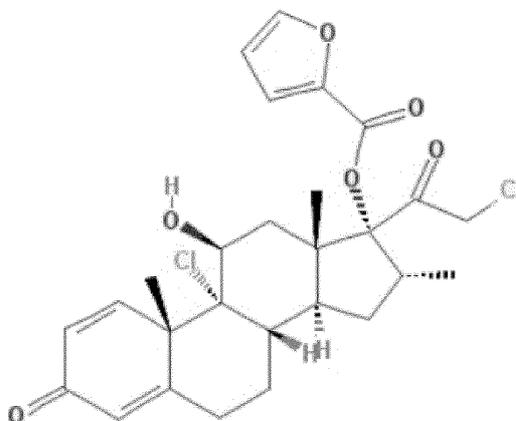
El documento US3929768 es la primera patente que desvela la molécula de budesonida.

La patente US6598603 describe un método de tratamiento para un trastorno respiratorio mediante la aplicación de budesonida nebulizada no más de una vez al día.

El documento US2002/0110529A1 desvela un polvo inhalable que contiene tiotropio.

La patente EP1124544B1 desvela una formulación sólida aplicable a la nariz, que comprende un excipiente de partículas finas y partículas de medicamento. El diámetro de masa mediana de las partículas de medicamento es mayor que el de las partículas de excipiente. La budesonida se considera el principio activo.

La mometasona es un corticosteroide de potencia intermedia que tiene propiedades antiinflamatorias, antipruríticas y vasoconstrictoras. Su nombre químico es preña-1,4-dieno-3,20-diona 17-(2-furoato) de 9alfa,21-dicloro-11beta,17-dihidroxi-16alfa-metilo. Su estructura química es como se muestra en la fórmula 3.



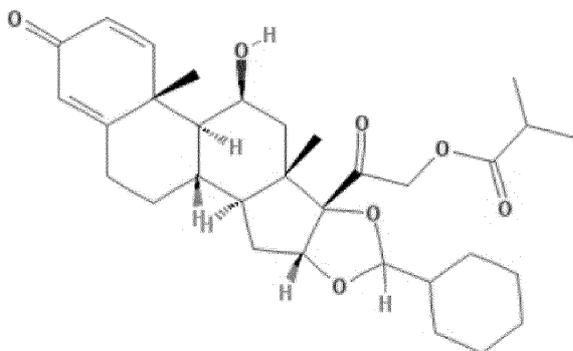
Fórmula 3

Se ha lanzado al mercado con el nombre comercial de Asmanex®.

La molécula de mometasona se desveló por primera vez en la patente europea EP0057401. La solicitud patente europea

EP1968548 desvela partículas de furoato de mometasona, cuyo tamaño de partícula es menor que 200 nm, y al menos un estabilizante de la superficie.

La ciclesonida es un glucocorticoide libre de halógenos usado en el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como la rinitis alérgica y el asma. Su nombre químico es {16alfa,17-[(R)-ciclohexilmetilendioxi]-11beta-hidroxi-3,20-dioxopregna-1,4-dieno-21-il}isobutirato. Su estructura química es como se muestra en la fórmula 4.



Fórmula 4

Se ha lanzado al mercado con el nombre comercial de Alvesco®.

La molécula de ciclesonida se desveló por primera vez en la patente estadounidense US5482934.

- 5 La solicitud de patente europea EP1611150 desvela un proceso con respecto a la preparación de partículas de ciclesonida, el 50 % del tamaño de partícula total de las cuales es 1,8 - 2,0 µm.

10 Las composiciones para inhalación muestran actividad llegando directamente al aparato respiratorio. La elaboración de las composiciones se basa en contener el principio activo junto con el vehículo y el extensor que tienen los tamaños de partícula capaces de transportar dicho principio activo al aparato respiratorio. Por otro lado, el tamaño de partícula del vehículo que permite transportar el principio activo al aparato respiratorio en los niveles deseados también es crítico. La fluidez y el llenado de los componentes que constituyen la composición también dependen del tamaño de partícula y las proporciones intermedias se determinan en consecuencia. Que dicha proporción esté en los niveles deseados es sustancialmente crítico y la velocidad del proceso de llenado y la cantidad de la formulación a cargar dependen de esto. Lograr la mezcla homogénea y realizar el llenado de dicha mezcla de manera económica y ventajosa en términos de velocidad del proceso es una condición preferida.

20 Es una condición previa para que el medicamento posea uniformidad de contenido, en términos de seguridad del usuario y eficacia del tratamiento. La diferencia de los tamaños de partícula entre el vehículo y el extensor usados es importante para garantizar la uniformidad de contenido. Que esta diferencia esté más allá de las medidas dificulta la consecución de la uniformidad de contenido deseada. Otro problema potencial es ser incapaz de conseguir la precisión de dosificación presente en cada cavidad o cápsula. Y esto es de vital importancia en términos de eficacia del tratamiento.

25 Para cumplir con todos estos requisitos, los inhaladores de polvo seco (DPI) deben cumplir una serie de criterios que tienen especialmente en cuenta las siguientes circunstancias:

Uniformidad de contenido del fármaco activo:

30 Cada cápsula o blíster debe contener la misma cantidad de fármaco en el sistema de dosis única. Mientras que en un sistema multidosis, se debe liberar la misma cantidad de fármaco en cada aplicación para garantizar que el paciente administre la misma dosis en cada momento. La presencia del vehículo debe apoyar la uniformidad de contenido incluso en un fármaco de dosis baja.

35 Fluidez:

40 El diseño del dispositivo, las características del principio activo y la plataforma de llenado que se usará definen las propiedades requeridas del vehículo necesario. Las características de flujo de formulación tienen importancia en términos de garantizar que el dispositivo realice todas las funciones correctamente y proporcione un rendimiento continuo. La elección del vehículo es de gran importancia ya que garantiza que el dispositivo funcione correctamente y transmita una cantidad precisa de principio activo al paciente. Por lo tanto, es bastante importante emplear manitol como vehículo, en dos tamaños de partícula diferentes (fina y gruesa).

45 Consistencia de la dosis:

50 Para que todas las dosis que salen del dispositivo contengan una cantidad precisa de principio activo, los dispositivos inhaladores de polvo seco (DPI) deben mostrar una uniformidad de dosis consistente. Independientemente de la capacidad de inhalación de un paciente, es de suma importancia que la dosis liberada desde el dispositivo inhalador de polvo seco sea la misma cada vez. Por este motivo, el uso de manitol como vehículo que posee las características adecuadas en la formulación ayuda a que la dosis se administre de manera consistente.

55 Es probable que las pequeñas partículas de fármaco se aglomeren. Dicha coagulación se puede prevenir empleando un vehículo o mezclas de vehículos adecuadas. También ayuda a controlar la fluidez del fármaco que sale del dispositivo portador y garantiza que el principio activo que llega a los pulmones sea preciso y consistente.

60 Además de esto, La mezcla de las partículas de fármaco adheridas al vehículo debe ser homogénea. La adhesión debe ser bastante fuerte ya que el fármaco no se puede desprender de la partícula de vehículo. Además, las dosis más bajas de polvo también deben introducirse en el dispositivo y el fármaco siempre debe liberarse de la misma manera. Uno de los principales parámetros para la formulación es el tamaño de partícula. Por lo tanto, se ha descubierto que es muy importante emplear las partículas finas (pequeñas) y gruesas (grandes) del vehículo seleccionado en las formulaciones de la presente invención en una proporción precisa.

65 Para cumplir con todos estos requisitos, las formulaciones de inhaladores de polvo seco (DPI) deben adaptarse especialmente seleccionando cuidadosamente los vehículos empleados. Para cumplir con estos requisitos, las partículas inhalables, finas o microfinas de los compuestos activos se mezclan con los vehículos. Mediante el

proceso de mezcla, el tamaño de partícula del vehículo se puede cambiar para que una cierta cantidad del mismo se vuelva inhalable. El tamaño de partícula del vehículo empleado depende de los requisitos y especificaciones del inhalador de polvo usado para la aplicación de la formulación. En esta mezcla, no debe ocurrir ninguna disociación durante todos los procedimientos requeridos, el transporte, el almacenamiento y la dosificación, es decir, el compuesto activo no debe disociarse de sus partículas de vehículo. Sin embargo, durante la disociación en el inhalador inducida por inhalación del paciente, las partículas de compuesto activo deben disociarse de la manera más eficaz posible, es decir, tanto como sea posible.

Además, en los principios activos administrados por inhalación, se plantean con ciertos problemas relacionados con la estabilidad debido a las condiciones ambientales y físicas. Los principios activos mencionados están influidos sustancialmente por las condiciones de temperatura, aire y humedad. La exposición al aire y la humedad provoca la destrucción estructural de dichos principios activos y los lleva a generar un cambio en el comportamiento químico. La estabilidad de los productos desarrollados no se encuentra en los niveles deseados y su vida útil se está acortando. Además, estos principios activos pueden reaccionar con sustancias auxiliares usadas junto con ellos en la etapa de desarrollo de la formulación. Esto, por otro lado, conduce a impurezas en las formulaciones y composiciones que no se desea que estén implicadas en las formulaciones. Es de importancia crítica para la formulación, emplear sustancias auxiliares y métodos que no conlleven los problemas mencionados. La humedad y el contenido de aire de los principios activos mantenidos en el blíster o cápsula pueden ser determinantes para la estabilidad. Es decir, el aire y el contenido de humedad dentro del blíster cerrado y la cápsula, es bastante importante para este tipo de formas farmacéuticas.

Por este motivo, todavía hay una necesidad de vehículos capaces de superar los problemas mencionados anteriormente, problemas relacionados con la interacción entre el principio activo y el vehículo y, además, problemas relacionados con la aplicación pulmonar de los fármacos. La presente invención también hace posible obtener diferentes composiciones y composiciones de combinaciones que tienen características satisfactorias de una manera segura y eficaz, en términos de aumentar el almacenamiento de fármaco para aplicación pulmonar o aumentar las tasas de liberación de fármaco.

Como resultado, existe una necesidad de una novedad en el campo en relación con las composiciones administrables por los pacientes que padecen enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma.

Objetivo y breve descripción de la invención

La presente invención se refiere a composiciones para inhalación fácilmente aplicables que superan todos los problemas mencionados anteriormente y aportan ventajas adicionales al campo técnico.

Partiendo del estado de la técnica, el objetivo principal de la invención es obtener una composición eficaz y estable aplicable en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el asma.

Otro objetivo de la invención es permitir una composición en la que se consiga la tasa de llenado y la uniformidad de contenido deseadas.

Otro objetivo más de la invención es obtener composiciones para inhalación que tengan un tamaño de partícula apropiado y proporciones que garanticen facilitar el proceso de llenado en el envase blíster o la cápsula, y que, por otro lado, permitan realizar una mezcla homogénea.

Las composiciones para inhalación de polvo seco se desarrollan con la intención de conseguir los propósitos mencionados anteriormente y todos los objetivos que puedan surgir de la descripción detallada a continuación.

En una realización preferida de la invención, la novedad se consigue mediante,

- al menos un corticosteroide o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- lactosa en partículas finas en una proporción del 1-20 % en peso de dicha composición y que tienen un tamaño de partícula de (d50) en el intervalo de 4 - 10 μm y manitol en partículas gruesas en la proporción del 80-99 % en peso de dicha composición y que tienen un tamaño de partícula (d50) en el intervalo de 50 - 120 μm .

En una realización preferida de la invención, el tamaño de partícula (d50) de dicha lactosa en partículas finas es preferentemente 4 - 7 μm .

En una realización preferida de la invención, el tamaño de partícula (d10) de dicha lactosa en partículas finas es 1 - 5 μm , preferentemente 1 - 4 μm .

En una realización preferida de la invención, el tamaño de partícula (d90) de dicha lactosa en partículas finas es 7 - 20 μm , preferentemente 7 - 15 μm .

ES 2 704 984 T3

- En una realización preferida de la invención, el tamaño de partícula (d50) de dicho manitol en partículas gruesas es preferentemente 50 - 75 μm .
- 5 En una realización preferida de la invención, el tamaño de partícula (d10) de dicho manitol en partículas gruesas es preferentemente 10 - 50 μm .
- En una realización preferida de la invención, el tamaño de partícula (d90) de dicho manitol en partículas gruesas es 120 - 300 μm , preferentemente 75 - 250 μm .
- 10 Una realización preferida de la invención comprende además lactosa en partículas gruesas de tamaño de partícula (d50) de 50 - 80 μm , preferentemente de 50 - 75 μm .
- Una realización preferida de la invención comprende además lactosa en partículas gruesas que tienen un tamaño de partícula (d10) de 10 - 50 μm .
- 15 Una realización preferida de la invención, comprende además lactosa en partículas gruesas que tienen un tamaño de partícula (d90) de 120 - 300 μm , preferentemente de 75 - 250 μm .
- Una realización preferida de la invención comprende además manitol en partículas finas de tamaño de partícula (d50) de 4 - 7 μm .
- 20 Una realización preferida de la invención comprende además manitol en partículas finas que tienen un tamaño de partícula (d10) de 1 - 5 μm , preferentemente de 1 - 4 μm .
- 25 Una realización preferida de la invención comprende además manitol en partículas finas que tienen un tamaño de partícula (d90) de 10 - 20 μm , preferentemente de 7 - 10 μm .
- En una realización preferida de la invención, dicha cantidad de lactosa está preferentemente en el intervalo del 1-15 %, más preferentemente del 1-10 % en peso.
- 30 En una realización preferida de la invención, dicha cantidad de manitol está preferentemente en el intervalo del 85-99 %, más preferentemente del 90-99 % en peso de la composición.
- En una realización preferida de la invención, dicho corticosteroide se selecciona de entre el grupo que consiste en al menos uno o una mezcla de ciclesonida, budesonida, fluticasona, aldosterona, beclometazona, betametazona, cloprednol, cortisona, cortivasol, desoxicortona, desonida, desoximetazona, dexametazona, difluorocortolona, flucicasona, flumetasona, flunisolida, fluquinolona, fluquinonida, fluorocortisona, fluorocortolona, fluorometolona, fluorandrenolona, halcinonida, hidrocortisona, icometazona, meprednisona, metilprednisolona, mometasona, parametazona, prednisolona, prednisona, tixocortol, triamcinolondano, o es una combinación de los mismos.
- 35 En una realización preferida de la invención, dicho corticosteroide es ciclesonida.
- 40 En otra realización preferida de la invención, dicho corticosteroide es budesonida.
- 45 En otra realización preferida de la invención, dicho corticosteroide es fluticasona.
- En otra realización preferida de la invención, dicho corticosteroide es mometasona. Otra realización preferida de la invención comprende además uno o una combinación de dos o más seleccionados de entre un agonista β 2-adrenérgico y un antagonista del receptor muscarínico.
- 50 En otra realización preferida de la invención, dicha composición comprende un corticosteroide y un agonista β 2-adrenérgico.
- En otra realización preferida de la invención, dicha composición comprende un corticosteroide y un antagonista muscarínico.
- 55 En otra realización preferida de la invención, dicha composición comprende un corticosteroide, un agonista β 2-adrenérgico y un antagonista del receptor muscarínico.
- 60 En otra realización preferida de la invención, dicho antagonista del receptor muscarínico se selecciona de entre el grupo que consiste en al menos uno o una mezcla de tiotropio, glicopirronio, aclidinio, darotropio e ipratropio.
- En una realización preferida de la invención, dicho agonista beta-2 adrenérgico se selecciona de entre el grupo que consiste en al menos uno o una mezcla de salmeterol, ormeterol, arformoterol, salbutamol, Indacaterol, terbutalina, metaproterenol, vilanterol, carmoterol, olodaterol, bambuterol, clenbuterol.
- 65

En otra realización preferida de la invención, dicho antagonista del receptor muscarínico retardado es tiotropio.

En otra realización preferida de la invención, dicho antagonista del receptor muscarínico retardado es glicopirronio.

5 En otra realización preferida de la invención, dicho antagonista del receptor muscarínico retardado es aclinidio.

En otra realización preferida de la invención, dicho antagonista del receptor muscarínico retardado es darotropio.

10 En otra realización preferida de la invención, dicho agonista beta-2 adrenérgico es salmeterol.

En otra realización preferida de la invención, dicho agonista beta-2 adrenérgico es formoterol.

En otra realización preferida de la invención, dicho agonista beta-2 adrenérgico es arformoterol.

15 En otra realización preferida de la invención, dicho agonista beta-2 adrenérgico es salbutamol.

En otra realización preferida de la invención, dicho agonista beta-2 adrenérgico es carmoterol.

20 En otra realización preferida de la invención, dicho agonista beta-2 adrenérgico es olodaterol.

En otra realización preferida de la invención, dicho agonista beta-2 adrenérgico es vilanterol.

En otra realización preferida de la invención, dicho agonista beta-2 adrenérgico es indacaterol.

25 Otra realización preferida de la invención comprende además uno o una mezcla de los excipientes de glucosa, glucosa anhidra, sorbitol, trehalosa, celobiosa.

30 En otra realización preferida de la invención, En otra realización preferida de la invención, dicha composición comprende una de las siguientes combinaciones terapéuticamente activas:

- i. Budesonida e indacaterol,
- ii. Budesonida y oladaterol,
- iii. Budesonida y vilanterol,
- 35 iv. Budesonida y salmeterol,
- v. Budesonida y formoterol,
- vi. Budesonida y carmoterol,
- vii. Budesonida y arformoterol

40 En otra realización preferida de la invención, En otra realización preferida de la invención, dicha composición comprende una de las siguientes combinaciones terapéuticamente activas:

- i. fluticasona y formoterol,
- ii. fluticasona y salmeterol,
- iii. fluticasona y vilanterol,
- 45 iv. fluticasona e indacaterol
- v. fluticasona y olodaterol,
- vi. fluticasona y carmoterol,
- vii. fluticasona y arformoterol,
- viii. fluticasona y salbutamol

50 En otra realización preferida de la invención, En otra realización preferida de la invención, dicha composición comprende una de las siguientes combinaciones terapéuticamente activas:

- i. mometasona y formoterol,
- 55 ii. mometasona y indacaterol
- iii. mometasona y vilanterol,
- iv. mometasona y olodaterol,
- v. mometasona y carmoterol,
- vi. mometasona y arformoterol,
- 60 vii. mometasona y salmeterol.

En otra realización preferida de la invención, En otra realización preferida de la invención, dicha composición comprende una de las siguientes combinaciones terapéuticamente activas:

- 65 i. ciclesonida y formoterol,
- ii. ciclesonida y vilanterol,

- iii. ciclesonida e indacaterol
- iv. ciclesonida y olodaterol,
- v. ciclesonida y carmoterol,
- vi. ciclesonida y arformoterol,
- vii. ciclesonida y salmeterol.

5

En otra realización preferida de la invención, En otra realización preferida de la invención, dicha composición comprende una de las siguientes combinaciones terapéuticamente activas:

- i. budesonida y tiotropio,
- ii. fluticasona y tiotropio,
- iii. mometasona y tiotropio,
- iv. ciclesonida y tiotropio.

10

15 En otra realización preferida de la invención, En otra realización preferida de la invención, dicha composición comprende una de las siguientes combinaciones terapéuticamente activas:

- i. budesonida, formoterol y tiotropio,
- ii. budesonida, salmeterol y tiotropio,
- iii. budesonida, arformoterol y tiotropio,
- iv. budesonida, carmoterol y tiotropio.

20

En otra realización preferida de la invención, En otra realización preferida de la invención, dicha composición comprende una de las siguientes combinaciones terapéuticamente activas:

- i. ciclesonida, formoterol y tiotropio,
- ii. ciclesonida, salmeterol y tiotropio,
- iii. ciclesonida, carmoterol y tiotropio,
- iv. ciclesonida, arformoterol y tiotropio,
- v. ciclesonida, indacaterol y tiotropio,
- vi. ciclesonida, olodaterol y tiotropio,
- vii. ciclesonida, vilanterol y tiotropio.

25

30

35 En otra realización preferida de la invención, En otra realización preferida de la invención, dicha composición comprende una de las siguientes combinaciones terapéuticamente activas:

- i. fluticasona, salmeterol y tiotropio,
- ii. fluticasona, formoterol y tiotropio,
- iii. fluticasona, arfomoterol y tiotropio,
- iv. fluticasona, carmoterol y tiotropio,
- v. fluticasona, vilanterol y tiotropio,
- vi. fluticasona, olodaterol y tiotropio,
- vii. fluticasona, indacaterol y tiotropio.

40

45 En otra realización preferida de la invención, En otra realización preferida de la invención, dicha composición comprende una de las siguientes combinaciones terapéuticamente activas:

- i. budesonida, indacaterol y tiotropio,
- ii. budesonida, olodaterol y tiotropio,
- iii. budesonida, vilanterol y tiotropio.

50

En otra realización preferida de la invención, En otra realización preferida de la invención, dicha composición comprende una de las siguientes combinaciones terapéuticamente activas:

- i. mometasona, salmeterol y tiotropio
- ii. mometasona, formoterol y tiotropio,
- iii. mometasona, indacaterol y tiotropio,
- iv. mometasona, vilanterol y tiotropio,
- v. mometasona, olodaterol y tiotropio,
- vi. mometasona, arformoterol y tiotropio.

55

60

En otra realización preferida de la invención, En otra realización preferida de la invención, dicha composición comprende una de las siguientes combinaciones terapéuticamente activas:

- i. mometasona, indacaterol y glicopirronio,
- ii. mometasona, salmeterol y glicopirronio,

65

- iii. mometasona, formoterol y glicopirronio,
- iv. mometasona, carmoterol y glicopirronio,
- v. mometasona, olodaterol y glicopirronio,
- vi. mometasona, vilanterol y glicopirronio.

5 En otra realización preferida de la invención, En otra realización preferida de la invención, dicha composición comprende una de las siguientes combinaciones terapéuticamente activas:

- 10 i. fluticasona, salmeterol y salbutamol,
- ii. fluticasona, arformeterol y salbutamol.

Dichas composiciones se usan para la prevención o el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el asma en mamíferos, especialmente en seres humanos.

15 En otra realización preferida de la invención, dicha composición comprende un blíster que tiene una propiedad de barrera contra el aire y la humedad, que permite la aplicación simultánea, respectiva y sincrónica.

20 En otra realización preferida de la invención, dicha composición comprende un dispositivo inhalador de polvo seco adecuado para aplicación simultánea, respectiva y sincrónica en un blíster y que tiene al menos un mecanismo de bloqueo que garantiza que el dispositivo se mantenga bloqueado en ambas posiciones en las que está listo para la inhalación y su tapa está cerrada y que garantiza que el dispositivo se reinicie automáticamente una vez que la tapa está cerrada.

25 En otra realización preferida de la invención, dicha composición comprende un dispositivo inhalador de polvo seco adecuado para aplicación simultánea, respectiva y sincrónica en un blíster.

En otra realización preferida de la invención, una cantidad farmacéuticamente aceptable de dicha composición se administra una vez al día.

30 En otra realización preferida de la invención, una cantidad farmacéuticamente aceptable de dicha composición se administra dos veces al día.

Descripción detallada de la invención

35 Ejemplos - A

1-

Contenido	% en peso (a/a)
Corticosteroide	0,1 - 12
Lactosa (partícula fina)	4,3 - 5,3
Manitol (partícula gruesa)	84 - 96

2-

Contenido	% en peso (a/a)
Corticosteroide	0,1 - 12
Manitol (partícula fina)	4,3 - 5,3
Lactosa (partícula gruesa)	84 - 96

40

3-

Contenido	% en peso (a/a)
Corticosteroide	0,1 - 12
Manitol + Lactosa (partícula fina)	4,3 - 5,3
Lactosa + Manitol (partícula gruesa)	84 - 96

ES 2 704 984 T3

4 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	25 mg	%	5 mg	%
Ciclesonida	0,16	0,64	0,16	3,2
Lactosa	1,242	4,968	0,242	4,84
Manitol	23,598	94,392	4,598	91,96
TOTAL	25	100	5	100

5-

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	25 mg	%	5 mg	%
Ciclesonida	0,16	0,64	0,16	3,2
Manitol	1,242	4,968	0,242	4,84
Lactosa	23,598	94,392	4,598	91,96
TOTAL	25	100	5	100

5 6 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	25 mg	%	5 mg	%
ciclesonida	0,2	0,8	0,2	4
Lactosa	1,24	4,96	0,24	4,8
Manitol	23,56	94,24	4,56	91,2
TOTAL	25	100	5	100

7. -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	25 mg	%	5 mg	%
ciclesonida	0,2	0,8	0,2	4
Manitol	1,24	4,96	0,24	4,8
Lactosa	23,56	94,24	4,56	91,2
TOTAL	25	100	5	100

8 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	25 mg	%	5 mg	%
budesonida	0,2	0,8	0,2	4
Lactosa	1,24	4,96	0,24	4,8
Manitol	23,56	94,24	4,56	91,2
TOTAL	25	100	5	100

ES 2 704 984 T3

9 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	25 mg	%	5 mg	%
budesonida	0,2	0,8	0,2	4
Manitol	1,24	4,96	0,24	4,8
Lactosa	23,56	94,24	4,56	91,2
TOTAL	25	100	5	100

10 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	25 mg	%	5 mg	%
Budesonida	0,4	1,6	0,4	8
Lactosa	1,23	4,92	0,23	4,6
Manitol	23,37	93,48	4,37	87,4
TOTAL	25	100	5	100

5 11 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	25 mg	%	5 mg	%
Budesonida	0,4	1,6	0,4	8
Manitol	1,23	4,92	0,23	4,6
Lactosa	23,37	93,48	4,37	87,4
TOTAL	25	100	5	100

12 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	25 mg	%	5 mg	%
Mometasona	0,1	0,4	0,1	2
Lactosa	1,245	4,98	0,245	4,9
Manitol	23,655	94,62	4,655	93,1
TOTAL	25	100	5	100

13 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	25 mg	%	5 mg	%
Mometasona	0,1	0,4	0,1	2
Manitol	1,245	4,98	0,245	4,9
Lactosa	23,655	94,62	4,655	93,1
TOTAL	25	100	5	100

10

ES 2 704 984 T3

14 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		5 mg	%
	25 mg	%		
Mometasona	0,2	0,8	0,2	4
Lactosa	1,24	4,96	0,24	4,8
Manitol	23,56	94,24	4,56	91,2
TOTAL	25	100	5	100

15 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		5 mg	%
	25 mg	%		
Mometasona	0,2	0,8	0,2	4
Manitol	1,24	4,96	0,24	4,8
Lactosa	23,56	94,24	4,56	91,2
TOTAL	25	100	5	100

5 16 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		5 mg	%
	25 mg	%		
Fluticasona	0,05	0,2	0,05	1
Lactosa	1,2475	4,99	0,2475	4,95
Manitol	23,7025	94,81	4,7025	94,05
TOTAL	25	100	5	100

17 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		5 mg	%
	25 mg	%		
Fluticasona	0,05	0,2	0,05	1
Manitol	1,2475	4,99	0,2475	4,95
Lactosa	23,7025	94,81	4,7025	94,05
TOTAL	25	100	5	100

18 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		5 mg	%
	25 mg	%		
Fluticasona	0,1	0,4	0,1	2
Lactosa	1,245	4,98	0,245	4,9
Manitol	23,655	94,62	4,655	93,1
TOTAL	25	100	5	100

10

ES 2 704 984 T3

19 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	25 mg	%	5 mg	%
Fluticasona	0,1	0,4	0,1	2
Manitol	1,245	4,98	0,245	4,9
Lactosa	23,655	94,62	4,655	93,1
TOTAL	25	100	5	100

20 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	25 mg	%	5 mg	%
Fluticasona	0,125	0,5	0,125	2,5
Lactosa	1,24375	4,975	0,24375	4,875
Manitol	23,63125	94,525	4,63125	92,625
TOTAL	25	100	5	100

5 21 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	25 mg	%	5 mg	%
Fluticasona	0,125	0,5	0,125	2,5
Manitol	1,24375	4,975	0,24375	4,875
Lactosa	23,63125	94,525	4,63125	92,625
TOTAL	25	100	5	100

22 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	25 mg	%	5 mg	%
Fluticasona	0,25	1	0,25	5
Lactosa	1,2375	4,95	0,2375	4,75
Manitol	23,5125	94,05	4,5125	90,25
TOTAL	25	100	5	100

23 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	25 mg	%	5 mg	%
Fluticasona	0,25	1	0,25	5
Manitol	1,2375	4,95	0,2375	4,75
Lactosa	23,5125	94,05	4,5125	90,25
TOTAL	25	100	5	100

10

24 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	25 mg	%	5 mg	%
Fluticasona	0,5	2	0,5	10
Lactosa	1,225	4,9	0,225	4,5
Manitol	23,275	93,1	4,275	85,5
TOTAL	25	100	5	100

25 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	25 mg	%	5 mg	%
Fluticasona	0,5	2	0,5	10
Manitol	1,225	4,9	0,225	4,5
Lactosa	23,275	93,1	4,275	85,5
TOTAL	25	100	5	100

5 Ejemplos - B

Contenido	% en peso (a/a)
Corticosteroide	
agonista β 2-adrenérgico	
Lactosa	
Manitol	
excipiente	

1 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	25 mg	%	5 mg	%
indacaterol	0,15	0,6	0,15	3
Budesonida	0,2	0,8	0,2	4
Lactosa	1,2325	4,93	0,2325	4,65
Manitol	23,4175	93,67	4,4175	88,35
TOTAL	25		5	

10 2-

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	25 mg	%	5 mg	%
indacaterol	0,15	0,6	0,15	3
Budesonida	0,2	0,8	0,2	4
Manitol	1,2325	4,93	0,2325	4,65
Lactosa	23,4175	93,67	4,4175	88,35
TOTAL	25		5	

ES 2 704 984 T3

3 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	25 mg	%	5 mg	%
indacaterol	0,15	0,6	0,15	3
Budesonida	0,4	1,6	0,4	8
Lactosa	1,2225	4,89	0,2225	4,45
Manitol	23,2275	92,91	4,2275	84,55
TOTAL	25		5	

4 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	25 mg	%	5 mg	%
indacaterol	0,15	0,6	0,15	3
Budesonida	0,4	1,6	0,4	8
Manitol	1,2225	4,89	0,2225	4,45
Lactosa	23,2275	92,91	4,2275	84,55
TOTAL	25		5	

5 5 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	25 mg	%	5 mg	%
Oladetarol	0,005	0,02	0,005	0,1
Budesonida	0,2	0,8	0,2	4
Lactosa	1,23975	4,959	0,23975	4,795
Manitol	23,55525	94,221	4,55525	91,105
TOTAL	25		5	

6 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	25 mg	%	5 mg	%
Oladetarol	0,005	0,02	0,005	0,1
Budesonida	0,2	0,8	0,2	4
Manitol	1,23975	4,959	0,23975	4,795
Lactosa	23,55525	94,221	4,55525	91,105
TOTAL	25		5	

7 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	25 mg	%	5 mg	%
Oladetarol	0,005	0,02	0,005	0,1
Budesonida	0,4	1,6	0,4	8
Lactosa	1,22975	4,919	0,22975	4,595

ES 2 704 984 T3

Contenido	Peso y cantidad porcentual		5 mg	%
	25 mg	%		
Manitol	23,36525	93,461	4,36525	87,305
TOTAL	25		5	

8 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		5 mg	%
	25 mg	%		
Oladetarol	0,005	0,02	0,005	0,1
Budesonida	0,4	1,6	0,4	8
Manitol	1,22975	4,919	0,22975	4,595
Lactosa	23,36525	93,461	4,36525	87,305
TOTAL	25		5	

9-

Contenido	Peso y cantidad porcentual		5 mg	%
	25 mg	%		
Vilanterol	0,025	0,1	0,025	0,5
Budesonida	0,2	0,8	0,2	4
Lactosa	1,23875	4,955	0,23875	4,775
Manitol	23,53625	94,145	4,53625	90,725
TOTAL	25		5	

5

10 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		5 mg	%
	25 mg	%		
Vilanterol	0,025	0,1	0,025	0,5
Budesonida	0,2	0,8	0,2	4
Manitol	1,23875	4,955	0,23875	4,775
Lactosa	23,53625	94,145	4,53625	90,725
TOTAL	25		5	

11 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		mg	%
	mg	%		
Vilanterol	0,025	0,1	0,025	0,5
Budesonida	0,4	1,6	0,4	8
Lactosa	1,22875	4,915	0,22875	4,575
Manitol	23,34625	93,385	4,34625	86,925
TOTAL	25		5	

ES 2 704 984 T3

12 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	mg	%	mg	%
Vilanterol	0,025	0,1	0,025	0,5
Budesonida	0,4	1,6	0,4	8
Manitol	1,22875	4,915	0,22875	4,575
Lactosa	23,34625	93,385	4,34625	86,925
TOTAL	25		5	

13 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	25 mg	%	5 mg	%
Formoterol	0,005	0,02	0,005	0,1
Mometasona	0,1	0,4	0,1	2
Lactosa	1,24475	4,979	0,24475	4,895
Manitol	23,65025	94,601	4,65025	93,005
TOTAL	25		5	

5

14 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	25 mg	%	5 mg	%
Formoterol	0,005	0,02	0,005	0,1
Mometasona	0,1	0,4	0,1	2
Manitol	1,24475	4,979	0,24475	4,895
Lactosa	23,65025	94,601	4,65025	93,005
TOTAL	25		5	

15 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	25 mg	%	5 mg	%
Formoterol	0,005	0,02	0,005	0,1
Mometasona	0,2	0,8	0,2	4
Lactosa	1,23975	4,959	0,23975	4,795
Manitol	23,55525	94,221	4,55525	91,105
TOTAL	25		5	

16-

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	25 mg	%	5 mg	%
Formoterol	0,005	0,02	0,005	0,1
Mometasona	0,2	0,8	0,2	4
Manitol	1,23975	4,959	0,23975	4,795

ES 2 704 984 T3

Contenido	Peso y cantidad porcentual		5 mg	%
	25 mg	%		
Lactosa	23,55525	94,221	4,55525	91,105
TOTAL	25		5	

17 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		5 mg	%
	25 mg	%		
indacaterol	0,15	0,6	0,15	3
Mometasona	0,1	0,4	0,1	2
Lactosa	1,2375	4,95	0,2375	4,75
Manitol	23,5125	94,05	4,5125	90,25
TOTAL	25		5	

18 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		5 mg	%
	25 mg	%		
indacaterol	0,15	0,6	0,15	3
Mometasona	0,1	0,4	0,1	2
Manitol	1,2375	4,95	0,2375	4,75
Lactosa	23,5125	94,05	4,5125	90,25
TOTAL	25		5	

5

19 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		5 mg	%
	25 mg	%		
indacaterol	0,15	0,6	0,15	3
Mometasona	0,2	0,8	0,2	4
Lactosa	1,2325	4,93	0,2325	4,65
Manitol	23,4175	93,67	4,4175	88,35
TOTAL	25		5	

20 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		5 mg	%
	25 mg	%		
indacaterol	0,15	0,6	0,15	3
Mometasona	0,2	0,8	0,2	4
Manitol	1,2325	4,93	0,2325	4,65
Lactosa	23,4175	93,67	4,4175	88,35
TOTAL	25		5	

10

ES 2 704 984 T3

21 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	25 mg	%	5 mg	%
Vilanterol	0,025	0,1	0,025	0,5
Fluticasona	0,1	0,4	0,1	2
Lactosa	1,24375	4,975	0,24375	4,875
Manitol	23,63125	94,525	4,63125	92,625
TOTAL	25		5	

22 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	25 mg	%	5 mg	%
Vilanterol	0,025	0,1	0,025	0,5
Fluticasona	0,1	0,4	0,1	2
Manitol	1,24375	4,975	0,24375	4,875
Lactosa	23,63125	94,525	4,63125	92,625
TOTAL	25		5	

5

23 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	25 mg	%	5 mg	%
Salbutamol	0,1	0,4	0,1	2
Fluticasona	0,5	2	0,5	10
Lactosa	1,22	4,88	0,22	4,4
Manitol	23,18	92,72	4,18	83,6
TOTAL	25		5	

24 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	25 mg	%	5 mg	%
Salbutamol	0,1	0,4	0,1	2
Fluticasona	0,5	2	0,5	10
Manitol	1,22	4,88	0,22	4,4
Lactosa	23,18	92,72	4,18	83,6
TOTAL	25		5	

25 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	25 mg	%	5 mg	%
Salbutamol	0,1	0,4	0,1	2
Fluticasona	0,1	0,4	0,1	2
Lactosa	1,24	4,96	0,24	4,8

ES 2 704 984 T3

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	25 mg	%	5 mg	%
Manitol	23,56	94,24	4,56	91,2
TOTAL	25		5	

26 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	25 mg	%	5 mg	%
Salbutamol	0,1	0,4	0,1	2
Fluticasona	0,1	0,4	0,1	2
Manitol	1,24	4,96	0,24	4,8
Lactosa	23,56	94,24	4,56	91,2
TOTAL	25		5	

27 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	25 mg	%	5 mg	%
Salbutamol	0,1	0,4	0,1	2
Fluticasona	0,25	1	0,25	5
Lactosa	1,2325	4,93	0,2325	4,65
Manitol	23,4175	93,67	4,4175	88,35
TOTAL	25		5	

5

28 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	25 mg	%	5 mg	%
Salbutamol	0,1	0,4	0,1	2
Fluticasona	0,25	1	0,25	5
Manitol	1,2325	4,93	0,2325	4,65
Lactosa	23,4175	93,67	4,4175	88,35
TOTAL	25		5	

29 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	25 mg	%	5 mg	%
Formoterol	0,012	0,048	0,012	0,24
Fluticasona	0,1	0,4	0,1	2
Lactosa	1,2444	4,9776	0,2444	4,888
Manitol	23,6436	94,5744	4,6436	92,872
TOTAL	25		5	

10

ES 2 704 984 T3

30 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	25 mg	%	5 mg	%
Formoterol	0,012	0,048	0,012	0,24
Fluticasona	0,1	0,4	0,1	2
Manitol	1,2444	4,9776	0,2444	4,888
Lactosa	23,6436	94,5744	4,6436	92,872
TOTAL	25		5	

31 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	25 mg	%	5 mg	%
Formoterol	0,006	0,024	0,006	0,12
Fluticasona	0,125	0,5	0,125	2,5
Lactosa	1,24345	4,9738	0,24345	4,869
Manitol	23,62555	94,5022	4,62555	92,511
TOTAL	25		5	

5

32 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	25 mg	%	5 mg	%
Formoterol	0,006	0,024	0,006	0,12
Fluticasona	0,125	0,5	0,125	2,5
Manitol	1,24345	4,9738	0,24345	4,869
Lactosa	23,62555	94,5022	4,62555	92,511
TOTAL	25		5	

33 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	25 mg	%	5 mg	%
Formoterol	0,006	0,024	0,006	0,12
Fluticasona	0,25	1	0,25	5
Lactosa	1,2372	4,9488	0,2372	4,744
Manitol	23,5068	94,0272	4,5068	90,136
TOTAL	25		5	

34 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	25 mg	%	5 mg	%
Formoterol	0,006	0,024	0,006	0,12
Fluticasona	0,25	1	0,25	5
Manitol	1,2372	4,9488	0,2372	4,744

ES 2 704 984 T3

Contenido	Peso y cantidad porcentual		5 mg	%
	25 mg	%		
Lactosa	23,5068	94,0272	4,5068	90,136
TOTAL	25		5	

35 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		5 mg	%
	25 mg	%		
Formoterol	0,006	0,024	0,006	0,12
Fluticasona	0,25	1	0,25	5
Manitol	1,2372	4,9488	0,2372	4,744
Lactosa	23,5068	94,0272	4,5068	90,136
TOTAL	25		5	

36 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		5 mg	%
	25 mg	%		
Formoterol	0,012	0,048	0,012	0,24
Fluticasona	0,25	1	0,25	5
Lactosa	1,2369	4,9476	0,2369	4,738
Manitol	23,5011	94,0044	4,5011	90,022
TOTAL	25		5	

5

37 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		5 mg	%
	25 mg	%		
Formoterol	0,012	0,048	0,012	0,24
Fluticasona	0,25	1	0,25	5
Manitol	1,2369	4,9476	0,2369	4,738
Lactosa	23,5011	94,0044	4,5011	90,022
TOTAL	25		5	

38 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		5 mg	%
	25 mg	%		
Formoterol	0,0045	0,018	0,0045	0,09
Ciclesonida	0,16	0,64	0,16	3,2
Lactosa	1,241775	4,9671	0,241775	4,8355
Manitol	23,593725	94,3749	4,593725	91,8745
TOTAL	25		5	

10

ES 2 704 984 T3

39 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		5 mg	
	25 mg	%	5 mg	%
Formoterol	0,0045	0,018	0,0045	0,09
Ciclesonida	0,16	0,64	0,16	3,2
Manitol	1,241775	4,9671	0,241775	4,8355
Lactosa	23,593725	94,3749	4,593725	91,8745
TOTAL	25		5	

40-

Contenido	Peso y cantidad porcentual		5 mg	
	mg	%	mg	%
Budesonida	0,2	0,8	0,2	4
Salmeterol	0,05	0,2	0,05	1
Lactosa	1,2375	4,95	0,2375	4,75
Manitol	23,5125	94,05	4,5125	90,25
TOTAL	25	100	5	100

5

41 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		5 mg	
	mg	%	mg	%
Budesonida	0,4	1,6	0,4	8
Salmeterol	0,05	0,2	0,05	1
Lactosa	1,2275	4,91	0,2275	4,55
Manitol	23,3225	93,29	4,3225	86,45
TOTAL	25		5	

42 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		5 mg	
	mg	%	mg	%
Budesonida	0,2	0,8	0,2	4
Salmeterol	0,05	0,2	0,05	1
Manitol	1,2375	4,95	0,2375	4,75
Lactosa	23,5125	94,05	4,5125	90,25
TOTAL	25		5	

10

43 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		5 mg	
	mg	%	mg	%
Budesonida	0,4	1,6	0,4	8
Salmeterol	0,05	0,2	0,05	1

ES 2 704 984 T3

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	mg	%	mg	%
Manitol	1,2275	4,91	0,2275	4,55
Lactosa	23,3225	93,29	4,3225	86,45
TOTAL	25		5	

44 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	mg	%	mg	%
Budesonida	0,2	0,8	0,2	4
Formoterol	0,012	0,048	0,012	0,24
Lactosa	1,2394	4,9576	0,2394	4,788
Manitol	23,5486	94,1944	4,5486	90,972
TOTAL	25		5	

45 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	mg	%	mg	%
Budesonida	0,4	1,6	0,4	8
Formoterol	0,012	0,048	0,012	0,24
Lactosa	1,2294	4,9176	0,2294	4,588
Manitol	23,3586	93,4344	4,3586	87,172
TOTAL	25		5	

5

46 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	mg	%	mg	%
Budesonida	0,2	0,8	0,2	4
Formoterol	0,012	0,048	0,012	0,24
Manitol	1,2394	4,9576	0,2394	4,788
Lactosa	23,5486	94,1944	4,5486	90,972
TOTAL	25		5	

47 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	mg	%	mg	%
Budesonida	0,4	1,6	0,4	8
Formoterol	0,012	0,048	0,012	0,24
Lactosa	1,2294	4,9176	0,2294	4,588
Manitol	23,3586	93,4344	4,3586	87,172
TOTAL	25		5	

ES 2 704 984 T3

48 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	mg	%	mg	%
Budesonida	0,4	1,6	0,4	8
Formoterol	0,012	0,048	0,012	0,24
Manitol	1,2294	4,9176	0,2294	4,588
Lactosa	23,3586	93,4344	4,3586	87,172
TOTAL	25		5	

49 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	mg	%	mg	%
Furoato de mometasona	0,1	0,4	0,1	2
Oladaterol	0,005	0,02	0,005	0,1
Lactosa	1,24475	4,979	0,24475	4,895
Manitol	23,65025	94,601	4,65025	93,005
TOTAL	25		5	

5 50 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	mg	%	mg	%
Furoato de mometasona	0,2	0,8	0,2	4
Oladaterol	0,005	0,02	0,005	0,1
Lactosa	1,23975	4,959	0,23975	4,795
Manitol	23,55525	94,221	4,55525	91,105
TOTAL	25		5	

51 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	mg	%	mg	%
Furoato de mometasona	0,1	0,4	0,1	2
Oladaterol	0,005	0,02	0,005	0,1
Manitol	1,24475	4,979	0,24475	4,895
Lactosa	23,65025	94,601	4,65025	93,005
TOTAL	25		5	

52 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	mg	%	mg	%
Furoato de mometasona	0,2	0,8	0,2	4
Oladaterol	0,005	0,02	0,005	0,1
Manitol	1,23975	4,959	0,23975	4,795

ES 2 704 984 T3

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Lactosa	23,55525	94,221	4,55525	91,105
TOTAL	25		5	

53 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Furoato de mometasona	0,1	0,4	0,1	2
Arformoterol	0,015	0,06	0,015	0,3
Lactosa	1,24425	4,977	0,24425	4,885
Manitol	23,64075	94,563	4,64075	92,815
TOTAL	25		5	

54 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Furoato de mometasona	0,2	0,8	0,2	4
Arformoterol	0,015	0,06	0,015	0,3
Lactosa	1,23925	4,957	0,23925	4,785
Manitol	23,54575	94,183	4,54575	90,915
TOTAL	25		5	

5

55-

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Furoato de mometasona	0,1	0,4	0,1	2
Arformoterol	0,015	0,06	0,015	0,3
Manitol	1,24425	4,977	0,24425	4,885
Lactosa	23,64075	94,563	4,64075	92,815
TOTAL	25		5	

56-

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Furoato de mometasona	0,2	0,8	0,2	4
Arformoterol	0,015	0,06	0,015	0,3
Manitol	1,23925	4,957	0,23925	4,785
Lactosa	23,54575	94,183	4,54575	90,915
TOTAL	25		5	

10

ES 2 704 984 T3

57 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	mg	%	mg	%
Furoato de mometasona	0,1	0,4	0,1	2
Salmeterol	0,05	0,2	0,05	1
Lactosa	1,2425	4,97	0,2425	4,85
Manitol	23,6075	94,43	4,6075	92,15
TOTAL	25		5	

58 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	mg	%	mg	%
Furoato de mometasona	0,2	0,8	0,2	4
Salmeterol	0,05	0,2	0,05	1
Lactosa	1,2375	4,95	0,2375	4,75
Manitol	23,5125	94,05	4,5125	90,25
TOTAL	25		5	

5 59 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	mg	%	mg	%
Furoato de mometasona	0,1	0,4	0,1	2
Salmeterol	0,05	0,2	0,05	1
Manitol	1,2425	4,97	0,2425	4,85
Lactosa	23,6075	94,43	4,6075	92,15
TOTAL	25		5	

60 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	mg	%	mg	%
Furoato de mometasona	0,2	0,8	0,2	4
Salmeterol	0,05	0,2	0,05	1
Manitol	1,2375	4,95	0,2375	4,75
Lactosa	23,5125	94,05	4,5125	90,25
TOTAL	25		5	

61 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	mg	%	mg	%
Ciclesonida	0,1	0,4	0,1	2
Vilanterol	0,025	0,1	0,025	0,5
Lactosa	1,24375	4,975	0,24375	4,875

ES 2 704 984 T3

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Manitol	23,63125	94,525	4,63125	92,625
TOTAL	25		5	

62 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Ciclesonida	0,1	0,4	0,1	2
Vilanterol	0,025	0,1	0,025	0,5
Manitol	1,24375	4,975	0,24375	4,875
Lactosa	23,63125	94,525	4,63125	92,625
TOTAL	25		5	

63 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	25 mg	%	5 mg	%
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Budesonida	0,2	0,8	0,2	4
Lactosa	1,2391	4,9564	0,2391	4,782
Manitol	23,5429	94,1716	4,5429	90,858
TOTAL	25		5	

5

64 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	25 mg	%	5 mg	%
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Budesonida	0,2	0,8	0,2	4
Manitol	1,2391	4,9564	0,2391	4,782
Lactosa	23,5429	94,1716	4,5429	90,858
TOTAL	25		5	

65 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	25 mg	%	5 mg	%
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Budesonida	0,4	1,6	0,4	8
Lactosa	1,2291	4,9164	0,2291	4,582
Manitol	23,3529	93,4116	4,3529	87,058
TOTAL	25		5	

10

ES 2 704 984 T3

66 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	25 mg	%	5 mg	%
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Budesonida	0,4	1,6	0,4	8
Manitol	1,2291	4,9164	0,2291	4,582
Lactosa	23,3529	93,4116	4,3529	87,058
TOTAL	25		5	

67 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	25 mg	%	5 mg	%
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Fluticasona	0,1	0,4	0,1	2
Lactosa	1,2441	4,9764	0,2441	4,882
Manitol	23,6379	94,5516	4,6379	92,758
TOTAL	25		5	

5 68 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	25 mg	%	5 mg	%
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Fluticasona	0,1	0,4	0,1	2
Manitol	1,2441	4,9764	0,2441	4,882
Lactosa	23,6379	94,5516	4,6379	92,758
TOTAL	25		5	

69 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	25 mg	%	5 mg	%
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Fluticasona	0,25	1	0,25	5
Lactosa	1,2366	4,9464	0,2366	4,732
Manitol	23,4954	93,9816	4,4954	89,908
TOTAL	25		5	

70 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	25 mg	%	5 mg	%
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Fluticasona	0,25	1	0,25	5
Manitol	1,2366	4,9464	0,2366	4,732

ES 2 704 984 T3

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	25 mg	%	5 mg	%
Lactosa	23,4954	93,9816	4,4954	89,908
TOTAL	25		5	

71 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	25 mg	%	5 mg	%
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Fluticasona	0,05	0,2	0,05	1
Lactosa	1,2466	4,9864	0,2466	4,932
Manitol	23,6854	94,7416	4,6854	93,708
TOTAL	25		5	

72 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	25 mg	%	5 mg	%
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Fluticasona	0,05	0,2	0,05	1
Manitol	1,2466	4,9864	0,2466	4,932
Lactosa	23,6854	94,7416	4,6854	93,708
TOTAL	25		5	

5

Ejemplos - C

Contenido	% en peso (a/a)
Corticosteroide	
agonista β 2-adrenérgico	
Anticolinérgico	
Lactosa	
Manitol	
excipiente	

1 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Budesonida	0,2	0,8	0,2	4
Formoterol	0,012	0,048	0,012	0,24
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Lactosa	1,2385	4,954	0,2385	4,77
Manitol	23,5315	94,126	4,5315	90,63
TOTAL	25	100	5	100

2 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Budesonida	0,2	0,8	0,2	4
Formoterol	0,012	0,048	0,012	0,24
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Manitol	1,2385	4,954	0,2385	4,77
Lactosa	23,5315	94,126	4,5315	90,63
TOTAL	25		5	

3 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Budesonida	0,4	1,6	0,4	8
Formoterol	0,012	0,048	0,012	0,24
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Lactosa	1,2285	4,914	0,2285	4,57
Manitol	23,3415	93,366	4,3415	86,83
TOTAL	25	100	5	100

5

4 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Budesonida	0,4	1,6	0,4	8
Formoterol	0,012	0,048	0,012	0,24
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Manitol	1,2285	4,914	0,2285	4,57
Lactosa	23,3415	93,366	4,3415	86,83
TOTAL	25		5	

5 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Ciclesonida	0,2	0,8	0,2	4
Formoterol	0,006	0,024	0,006	0,12
Tiotropio	0,009	0,036	0,009	0,18
Lactosa	1,23925	4,957	0,23925	4,785
Manitol	23,54575	94,183	4,54575	90,915
TOTAL	25		5	

10

ES 2 704 984 T3

6 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Ciclesonida	0,2	0,8	0,2	4
Formoterol	0,006	0,024	0,006	0,12
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Manitol	1,2388	4,9552	0,2388	4,776
Lactosa	23,5372	94,1488	4,5372	90,744
TOTAL	25		5	

7 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,1	0,4	0,1	2
salmeterol	0,05	0,2	0,05	1
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Lactosa	1,2416	4,9664	0,2416	4,832
Manitol	23,5904	94,3616	4,5904	91,808
TOTAL	25		5	

5 8 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,1	0,4	0,1	2
salmeterol	0,05	0,2	0,05	1
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Manitol	1,2416	4,9664	0,2416	4,832
Lactosa	23,5904	94,3616	4,5904	91,808
TOTAL	25		5	

9 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,25	1	0,25	5
salmeterol	0,05	0,2	0,05	1
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Lactosa	1,2341	4,9364	0,2341	4,682
Manitol	23,4479	93,7916	4,4479	88,958
TOTAL	25		5	

ES 2 704 984 T3

10 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,25	1	0,25	5
salmeterol	0,05	0,2	0,05	1
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Manitol	1,2341	4,9364	0,2341	4,682
Lactosa	23,4479	93,7916	4,4479	88,958
TOTAL	25		5	

11 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,05	0,2	0,05	1
salmeterol	0,05	0,2	0,05	1
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Lactosa	1,2441	4,9764	0,2441	4,882
Manitol	23,6379	94,5516	4,6379	92,758
TOTAL	25		5	

5 12 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,05	0,2	0,05	1
salmeterol	0,05	0,2	0,05	1
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Manitol	1,2441	4,9764	0,2441	4,882
Lactosa	23,6379	94,5516	4,6379	92,758
TOTAL	25		5	

13 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,1	0,4	0,1	2
Arformeterol	0,015	0,06	0,015	0,3
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Lactosa	1,24335	4,9734	0,24335	4,867
Manitol	23,62365	94,4946	4,62365	92,473
TOTAL	25		5	

ES 2 704 984 T3

14 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,1	0,4	0,1	2
Arformeterol	0,015	0,06	0,015	0,3
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Manitol	1,24335	4,9734	0,24335	4,867
Lactosa	23,62365	94,4946	4,62365	92,473
TOTAL	25		5	

15 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,25	1	0,25	5
Arformeterol	0,015	0,06	0,015	0,3
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Lactosa	1,23585	4,9434	0,23585	4,717
Manitol	23,48115	93,9246	4,48115	89,623
TOTAL	25		5	

5 16 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,25	1	0,25	5
Arformeterol	0,015	0,06	0,015	0,3
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Manitol	1,23585	4,9434	0,23585	4,717
Lactosa	23,48115	93,9246	4,48115	89,623
TOTAL	25		5	

17 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,05	0,2	0,05	1
Arformeterol	0,015	0,06	0,015	0,3
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Lactosa	1,24585	4,9834	0,24585	4,917
Manitol	23,67115	94,6846	4,67115	93,423
TOTAL	25		5	

ES 2 704 984 T3

18 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,05	0,2	0,05	1
Arformeterol	0,015	0,06	0,015	0,3
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Manitol	1,24585	4,9834	0,24585	4,917
Lactosa	23,67115	94,6846	4,67115	93,423
TOTAL	25		5	

19 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,1	0,4	0,1	2
indacaterol	0,15	0,6	0,15	3
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Lactosa	1,2366	4,9464	0,2366	4,732
Manitol	23,4954	93,9816	4,4954	89,908
TOTAL	25		5	

5 20 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,1	0,4	0,1	2
indacaterol	0,15	0,6	0,15	3
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Manitol	1,2366	4,9464	0,2366	4,732
Lactosa	23,4954	93,9816	4,4954	89,908
TOTAL	25		5	

21 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,25	1	0,25	5
indacaterol	0,15	0,6	0,15	3
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Lactosa	1,2291	4,9164	0,2291	4,582
Manitol	23,3529	93,4116	4,3529	87,058
TOTAL	25		5	

ES 2 704 984 T3

22 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,25	1	0,25	5
indacaterol	0,15	0,6	0,15	3
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Manitol	1,2291	4,9164	0,2291	4,582
Lactosa	23,3529	93,4116	4,3529	87,058
TOTAL	25		5	

23 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,05	0,2	0,05	1
indacaterol	0,15	0,6	0,15	3
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Lactosa	1,2391	4,9564	0,2391	4,782
Manitol	23,5429	94,1716	4,5429	90,858
TOTAL	25		5	

5 24 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,05	0,2	0,05	1
indacaterol	0,15	0,6	0,15	3
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Manitol	1,2391	4,9564	0,2391	4,782
Lactosa	23,5429	94,1716	4,5429	90,858
TOTAL	25		5	

25 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Budesonida	0,2	0,8	0,2	4
indacaterol	0,15	0,6	0,15	3
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Lactosa	1,2316	4,9264	0,2316	4,632
Manitol	23,4004	93,6016	4,4004	88,008
TOTAL	25		5	

ES 2 704 984 T3

26 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Budesonida	0,2	0,8	0,2	4
indacaterol	0,15	0,6	0,15	3
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Manitol	1,2316	4,9264	0,2316	4,632
Lactosa	23,4004	93,6016	4,4004	88,008
TOTAL	25		5	

27 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Budesonida	0,4	1,6	0,4	8
indacaterol	0,15	0,6	0,15	3
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Lactosa	1,2216	4,8864	0,2216	4,432
Manitol	23,2104	92,8416	4,2104	84,208
TOTAL	25		5	

5 28 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Budesonida	0,4	1,6	0,4	8
indacaterol	0,15	0,6	0,15	3
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Manitol	1,2216	4,8864	0,2216	4,432
Lactosa	23,2104	92,8416	4,2104	84,208
TOTAL	25		5	

29 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Budesonida	0,2	0,8	0,2	4
Olodeterol	0,005	0,02	0,005	0,1
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Lactosa	1,23885	4,9554	0,23885	4,777
Manitol	23,53815	94,1526	4,53815	90,763
TOTAL	25		5	

ES 2 704 984 T3

30 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	mg	%	mg	%
Budesonida	0,2	0,8	0,2	4
Olodeterol	0,005	0,02	0,005	0,1
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Manitol	1,23885	4,9554	0,23885	4,777
Lactosa	23,53815	94,1526	4,53815	90,763
TOTAL	25		5	

31 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	mg	%	mg	%
Budesonida	0,4	1,6	0,4	8
Olodeterol	0,005	0,02	0,005	0,1
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Lactosa	1,22885	4,9154	0,22885	4,577
Manitol	23,34815	93,3926	4,34815	86,963
TOTAL	25		5	

5 32 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	mg	%	mg	%
Budesonida	0,4	1,6	0,4	8
Olodeterol	0,005	0,02	0,005	0,1
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Manitol	1,22885	4,9154	0,22885	4,577
Lactosa	23,34815	93,3926	4,34815	86,963
TOTAL	25		5	

33 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	mg	%	mg	%
Budesonida	0,2	0,8	0,2	4
Vilanterol	0,025	0,1	0,025	0,5
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Lactosa	1,23785	4,9514	0,23785	4,757
Manitol	23,51915	94,0766	4,51915	90,383
TOTAL	25		5	

34 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	mg	%	mg	%
Budesonida	0,2	0,8	0,2	4
Vilanterol	0,025	0,1	0,025	0,5
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Manitol	1,23785	4,9514	0,23785	4,757
Lactosa	23,51915	94,0766	4,51915	90,383
TOTAL	25		5	

35 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	mg	%	mg	%
Budesonida	0,4	1,6	0,4	8
Vilanterol	0,025	0,1	0,025	0,5
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Lactosa	1,22785	4,9114	0,22785	4,557
Manitol	23,32915	93,3166	4,32915	86,583
TOTAL	25		5	

5 36 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	mg	%	mg	%
Budesonida	0,4	1,6	0,4	8
Vilanterol	0,025	0,1	0,025	0,5
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Lactosa	1,22785	4,9114	0,22785	4,557
Manitol	23,32915	93,3166	4,32915	86,583
TOTAL	25		5	

37 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	mg	%	mg	%
Mometasona	0,1	0,4	0,1	2
indacaterol	0,15	0,6	0,15	3
Glicoporonio	0,1	0,4	0,1	2
Lactosa	1,2325	4,93	0,2325	4,65
Manitol	23,4175	93,67	4,4175	88,35
TOTAL	25		5	

ES 2 704 984 T3

38 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	mg	%	mg	%
Mometasona	0,1	0,4	0,1	2
indacaterol	0,15	0,6	0,15	3
Glicoporonio	0,1	0,4	0,1	2
Manitol	1,2325	4,93	0,2325	4,65
Lactosa	23,4175	93,67	4,4175	88,35
TOTAL	25		5	

39 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	mg	%	mg	%
Mometasona	0,2	0,8	0,2	4
indacaterol	0,15	0,6	0,15	3
Glicoporonio	0,1	0,4	0,1	2
Lactosa	1,2275	4,91	0,2275	4,55
Manitol	23,3225	93,29	4,3225	86,45
TOTAL	25		5	

5 40 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	mg	%	mg	%
Mometasona	0,2	0,8	0,2	4
indacaterol	0,15	0,6	0,15	3
Glicoporonio	0,1	0,4	0,1	2
Manitol	1,2275	4,91	0,2275	4,55
Lactosa	23,3225	93,29	4,3225	86,45
TOTAL	25		5	

41 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,1	0,4	0,1	2
Salmeterol	0,05	0,2	0,05	1
Salbutamol	0,1	0,4	0,1	2
Lactosa	1,2375	4,95	0,2375	4,75
Manitol	23,5125	94,05	4,5125	90,25
TOTAL	25		5	

ES 2 704 984 T3

42 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,1	0,4	0,1	2
Salmeterol	0,05	0,2	0,05	1
Salbutamol	0,1	0,4	0,1	2
Manitol	1,2375	4,95	0,2375	4,75
Lactosa	23,5125	94,05	4,5125	90,25
TOTAL	25		5	

43 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,25	1	0,25	5
Salmeterol	0,05	0,2	0,05	1
Salbutamol	0,1	0,4	0,1	2
Lactosa	1,23	4,92	0,23	4,6
Manitol	23,37	93,48	4,37	87,4
TOTAL	25		5	

5 44 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,25	1	0,25	5
Salmeterol	0,05	0,2	0,05	1
Salbutamol	0,1	0,4	0,1	2
Manitol	1,23	4,92	0,23	4,6
Lactosa	23,37	93,48	4,37	87,4
TOTAL	25		5	

45 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,5	2	0,5	10
Salmeterol	0,05	0,2	0,05	1
Salbutamol	0,1	0,4	0,1	2
Lactosa	1,2175	4,87	0,2175	4,35
Manitol	23,1325	92,53	4,1325	82,65
TOTAL	25		5	

ES 2 704 984 T3

46 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,5	2	0,5	10
Salmeterol	0,05	0,2	0,05	1
Salbutamol	0,1	0,4	0,1	2
Manitol	1,2175	4,87	0,2175	4,35
Lactosa	23,1325	92,53	4,1325	82,65
TOTAL	25		5	

47 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,1	0,4	0,1	2
Arformeterol	0,015	0,06	0,015	0,3
Salbutamol	0,1	0,4	0,1	2
Lactosa	1,23925	4,957	0,23925	4,785
Manitol	23,54575	94,183	4,54575	90,915
TOTAL	25		5	

5 48 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,1	0,4	0,1	2
Arformeterol	0,015	0,06	0,015	0,3
Salbutamol	0,1	0,4	0,1	2
Manitol	1,23925	4,957	0,23925	4,785
Lactosa	23,54575	94,183	4,54575	90,915
TOTAL	25		5	

49 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual		Peso y cantidad porcentual	
	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,25	1	0,25	5
Arformeterol	0,015	0,06	0,015	0,3
Salbutamol	0,1	0,4	0,1	2
Lactosa	1,23175	4,927	0,23175	4,635
Manitol	23,40325	93,613	4,40325	88,065
TOTAL	25		5	

50 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,25	1	0,25	5
Arformeterol	0,015	0,06	0,015	0,3
Salbutamol	0,1	0,4	0,1	2
Manitol	1,23175	4,927	0,23175	4,635
Lactosa	23,40325	93,613	4,40325	88,065
TOTAL	25		5	

51 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,5	2	0,5	10
Arformeterol	0,015	0,06	0,015	0,3
Salbutamol	0,1	0,4	0,1	2
Lactosa	1,21925	4,877	0,21925	4,385
Manitol	23,16575	92,663	4,16575	83,315
TOTAL	25		5	

5 52 -

Contenido	Peso y cantidad porcentual			
	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,5	2	0,5	10
Arformeterol	0,015	0,06	0,015	0,3
Salbutamol	0,1	0,4	0,1	2
Manitol	1,21925	4,877	0,21925	4,385
Lactosa	23,16575	92,663	4,16575	83,315
TOTAL	25		5	

Las composiciones de acuerdo con la invención se fabrican mediante los procesos del estado de la técnica de tal manera que incluyen mezclas de lactosa en partículas finas - manitol en partículas gruesas, manitol en partículas finas - lactosa en partículas gruesas y los principios activos.

Para partículas finas, los vehículos (lactosa o manitol) podrían estar en el intervalo de:

d10; 1,0-50 µm o d10; 1,0 - 4,0 µm,
 d50; 4,0 - 10,0 µm o d50; 4,0 - 7,0 µm,
 d90; 7,0 - 20,0 µm o d90; 7,0 - 15,0 µm

Para partículas gruesas, los vehículos (lactosa o manitol) podrían estar en el intervalo de:

d10; 10,0 - 50,0 µm
 d50; 50,0 - 120,0 µm o d50; 50,0 - 75,0 µm,
 d90; 120,0 - 300,0 µm o d90; 75,0 - 250,0 µm.

Dichas composiciones se pueden formar como:

- i. Principio activo + lactosa en partículas finas + manitol en partículas gruesas,
- ii. Principio activo + lactosa en partículas finas + lactosa en partículas gruesas,
- iii. Principio activo + lactosa en partículas finas + manitol en partículas finas + manitol en partículas gruesas,
- iv. Principio activo + lactosa en partículas finas + manitol en partículas gruesas + lactosa en partículas gruesas,
- v. Principio activo + lactosa en partículas finas + manitol en partículas gruesas + lactosa en partículas gruesas,
- vi. Principio activo + lactosa en partículas finas + manitol en partículas finas + manitol en partículas gruesas + lactosa en partículas gruesas.

Sorprendentemente, dicho manitol en la invención aumenta la estabilidad absorbiendo la humedad contenida en los principios activos dentro del blíster que tiene barreras al aire y la humedad o la cápsula hermética al aire y a la humedad. La deshumidificación del principio o principios activos lleva los valores de estabilidad al nivel deseado. Además, por medio de la proporción ideal de lactosa y manitol y sus tamaños de partículas determinados, se desarrollan composiciones con uniformidad de contenido. Además de esto, también se garantiza la precisión de la dosificación presente en cada cavidad o cápsula. Estos valores preferidos facilitan también la fluidez y el llenado de los componentes durante el proceso. Se garantiza que se obtiene una mezcla homogénea y este llenado es económico y rápido.

Las partículas gruesas de vehículo se usan para prevenir la aglomeración (nuevamente) de las partículas finas del principio activo. Para obtener este efecto, se usa un vehículo, cuyo tamaño de partícula es 10 veces el del principio activo. En general, una capa única compuesta de partículas de principio activo se forma sobre las partículas de vehículo grandes. Durante la inhalación, como el principio activo y la sustancia vehículo deben separarse entre sí, la forma y la rugosidad de la superficie de las partículas de vehículo son especialmente importantes. Las partículas de superficie lisa se separarán mucho más fácilmente del principio activo en comparación con las partículas del mismo tamaño pero de alta porosidad.

Las partículas finas de vehículo se usan para ayudar al principio activo a llegar a los pulmones más seguros y en dosis altas. El principio activo tenderá a concentrarse en las regiones que tienen mayor energía, ya que la energía de la superficie normalmente no se disipa en la partícula de vehículo de manera uniforme. Esto podría obstaculizar la separación del principio activo del vehículo después de la administración pulmonar, especialmente en formulaciones de dosis bajas. Como las regiones de alta energía estarán cubiertas por partículas finas de vehículo y, por lo tanto, el principio activo tenderá a unirse a las regiones de baja energía, el uso de pequeñas partículas de vehículo finas, cuyo tamaño es inferior a 10,0 micras o 5,0 micras ayudará a prevenir esta situación. Se ha descubierto que al aumentar la fracción de las partículas finas de vehículo, también aumentará la absorción en los pulmones. De acuerdo con esto, una disminución en el tamaño de partícula (teniendo partículas más finas) aumenta la energía de fluidización y esto, a cambio, aumenta la cantidad de fármaco que llega a los pulmones.

Las partículas de fármaco se adherirán a las regiones de adhesión débil y se liberarán más fácilmente durante la inhalación. El área superficial aumentará significativamente con la adición de partículas finas y la capacidad de carga disminuirá. El hecho de que las partículas finas de vehículo sean ligeramente más gruesas que las partículas del fármaco es suficiente para eliminar las fuerzas de fricción entre el fármaco y el vehículo durante el proceso de mezcla.

Otro objetivo de la invención es ajustar la fluidez de las formulaciones con precisión para garantizar que se proporcionen cantidades correctas de principio activo a los DPI mediante dispositivos adecuados. En otras palabras, la presente invención proporciona formulaciones que pueden fluir libremente seleccionando los vehículos correctos para garantizar la producción continua de formulaciones, el llenado mecánico del inhalador de polvo, la dosificación y la liberación correctas con el inhalador de polvo.

Otro objetivo de la invención es prevenir la aglomeración usando un vehículo adecuado excepto lactosa. Las partículas activas tienen partículas finas o, a veces, microfinas para poder penetrar profundamente en los pulmones. Por este motivo, estas pequeñas partículas de fármaco tienden a aglomerarse.

En un sistema de vehículo de fármacos ideal, la unión del principio activo al vehículo debe ser tan fuerte como para evitar la descomposición de la mezcla, pero debe ser tan fuerte como el principio activo y el vehículo necesitan separarse durante la inhalación. Por consiguiente, la forma de las partículas de vehículo y la rugosidad de la superficie son de particular importancia. Se observa que las partículas de manitol secadas por pulverización se desprenden del principio activo más fácilmente en comparación con las partículas de alta porosidad en el mismo tamaño. Dado que, el manitol secado por pulverización forma más partículas de forma esférica y una superficie lisa. La característica de dichas partículas es que tienen un área de contacto más pequeña y una distribución de tamaño de partículas más pequeña y más homogénea, lo que hace que las partículas inhalables sean más, en comparación con los vehículos cuyos diámetros disminuyen mecánicamente. Una ventaja de usar manitol secado por pulverización es obtener partículas en las que la distribución del tamaño de partícula es estrecha y los diámetros son de unos pocos micrómetros. Y esto garantiza que el fármaco integrado en las regiones traqueobronquial y de los alvéolos profundos se almacene en las proporciones máximas mediante la tasa de inhalación normal, una vez que

se obtenga el tamaño de partícula adecuado. Además, el manitol secado por pulverización muestra un tamaño de partícula estrecho, es decir, la proporción entre el tamaño de partícula (d50) y (d90) es igual a 0,40 o mayor. La proporción entre el tamaño de partícula (d50) y d90 está preferentemente entre 0,45 y 0,50, más preferentemente entre 0,50 y 0,70.

5 Además de esto, esta estrecha distribución de tamaño de partícula que es igual a 0,40 o mayor se aplica también al manitol contenido en las composiciones de la presente invención. Preferentemente, la distribución estrecha del tamaño de partícula está entre 0,45 y 0,50, más preferentemente entre 0,50 y 0,70.

10 El análisis del tamaño de partícula se realiza mediante el dispositivo Malvern Mastersizer 2000 con técnica de difracción láser. De acuerdo con el principio activo seleccionado, pueden preferirse las técnicas de caracterización de partículas que puede ser una dispersión húmeda (partículas dispersas en un líquido) o una dispersión seca (partículas dispersas en un gas (habitualmente aire)). Distribución de tamaño de partícula medida en volumen - base.

15 De acuerdo con una realización preferida de la invención, una cantidad terapéuticamente activa de dichas composiciones farmacéuticas se administra una vez al día y/o dos veces al día.

20 De acuerdo con una realización preferida, las composiciones farmacéuticas se usan en el tratamiento de las enfermedades respiratorias seleccionadas de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica y otras enfermedades respiratorias obstructivas. Las combinaciones de la presente invención son particularmente útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos respiratorios que incluyen asma, insuficiencia respiratoria aguda, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y silicosis o enfermedades y trastornos inmunitarios que incluyen rinitis alérgica o sinusitis crónica.

25 De acuerdo con otra aplicación, las composiciones farmacéuticas son adecuadas para administración separada, respectiva o simultánea con un blíster resistente a la humedad y encapsulado con una barrera segura o con una cápsula.

30 El blíster contiene especialmente aluminio para evitar la entrada de humedad y, por lo tanto, se mantiene la fracción de partículas finas (FPF) de la dosis de la composición farmacéutica. El blíster está además encapsulado con una barrera segura resistente a la humedad. De esta manera, el blíster evita la penetración de agua en la dosis del fármaco y se ha evitado la entrada de humedad desde el exterior hacia el recipiente.

35 En otra realización preferida de la invención, el polvo seco está dentro de una cápsula y esta cápsula puede ser una gelatina o un polímero farmacéuticamente aceptable, natural o sintético, tal como hidroxipropilmetilcelulosa.

40 Las cantidades de dosificación de 25 mg se almacenan dentro de cápsulas herméticas al aire y a la humedad, mientras que las cantidades de dosificación de 5 mg se almacenan dentro de blísteres.

Además, dado que dichas fórmulas pueden contener principios activos en cantidades de 3 o 5 mg solos o como alternativa en las cantidades que son múltiplos de 3 o 5 mg, también es posible fabricar combinaciones de dicho principio activo que comprenden las cantidades de 3 o 5 mg o como alternativa son los múltiplos de 3 o 5 mg.

45 También se puede usar una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o mezcla racémica de dicho principio activo.

Dicha ciclesonida puede contener una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o mezcla racémica de los mismos.

50 Dicha budesonida puede contener una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o mezcla racémica de los mismos.

Dado que dicha fluticasona puede contener una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o mezcla racémica de los mismos, este es preferentemente propionato o furoato de fluticasona.

Dado que dicha mometasona puede contener una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o mezcla racémica de los mismos, este es preferentemente furoato de mometasona o furoato de mometasona anhidro.

60 Dado que dicho tiotropio puede contener una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o mezcla racémica de los mismos, este es preferentemente bromuro de tiotropio.

Dado que dicho glicopirronio puede contener una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o mezcla racémica de los mismos, este es preferentemente bromuro de glicopirronio.

65

Dicho aclinidio puede contener una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o mezcla racémica de los mismos.

5 Dado que dicho darotropio puede contener una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o mezcla racémica de los mismos, este es preferentemente bromuro de darotropio.

Dado que dicho salmeterol puede contener una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o mezcla racémica de los mismos, este es preferentemente xinafoato de salmeterol.

10 Dado que dicho formoterol puede contener una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o mezcla racémica de los mismos, este es preferentemente fumarato de formoterol.

Dado que dicho arfomoterol puede contener una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o mezcla racémica de los mismos, este es preferentemente tarfato de arfomoterol.

15 Dado que dicho indacaterol puede contener una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o mezcla racémica de los mismos, este es preferentemente maleato de indacaterol.

20 Dicho salbutemol puede contener una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o mezcla racémica de los mismos.

Dicho vilanterol puede contener una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o mezcla racémica de los mismos.

25 Dicho carmoterol puede contener una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o mezcla racémica de los mismos.

Dicho olodaterol puede contener una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o mezcla racémica de los mismos.

30 Dichas composiciones se insertan en un dispositivo inhalador de polvo seco que contiene un blíster y un tapón. Dicho dispositivo tiene al menos un mecanismo de bloqueo que garantiza que el dispositivo se mantenga bloqueado en ambas posiciones en las que está listo para la inhalación y su tapón está cerrado y que garantiza que el dispositivo se reinicie automáticamente una vez que el tapón está cerrado.

35 Posteriormente a la apertura del tapón del dispositivo, el usuario ejerce una fuerza en la llave del dispositivo. Posteriormente, la llave se emperna al ser guiada por las pistas dentro del cuerpo del dispositivo y las pistas en ella misma. El mecanismo está garantizado para funcionar a través de esta acción. Al final del empernado, la llave se bloquea al sujetarla y se permite la administración de un fármaco de dosis única que sale del blíster. El usuario presiona la llave por completo hasta que la posición de bloqueo garantiza que el blíster se desprenda por completo y que la cantidad de dosis se administre con precisión. Como resultado de este bloqueo, la llave está inmovilizada y se desactiva por un tiempo corto. Esta acción de empuje hace además que el resorte dentro del mecanismo se comprima entre la llave y el cuerpo interno del dispositivo. Dicho dispositivo queda listo para ser reutilizado después de que el usuario cierre la tapa tras la administración de la composición en polvo, sin necesidad de volver a ajustarlo, gracias al mecanismo implicado.

40 Cuando dichas composiciones se usan en un inhalador de polvo seco que comprende una cápsula, dicha cápsula se coloca de una en una en el dispositivo y se usa mediante medios para explotar la cápsula.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para inhalación de polvo seco que comprende,
 - 5 - al menos un corticosteroide o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 - lactosa en partículas finas en una proporción del 1-20 % en peso de dicha composición y que tienen un tamaño de partícula de d50 en el intervalo de 4 - 10 μm y manitol en partículas gruesas en la proporción del 80-99 % en peso de dicha composición y que tienen un tamaño de partícula (d50) en el intervalo de 50 - 120 μm .
- 10 2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que, el tamaño de partícula d50 de dicha lactosa en partículas finas es preferentemente 4 - 7 μm .
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que, el tamaño de partícula d10 de dicha lactosa en partículas finas es 1 - 5 μm , preferentemente 1 - 4 μm .
- 15 4. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que, el tamaño de partícula d90 de dicha lactosa en partículas finas es 7 - 20 μm , preferentemente 7 - 15 μm .
5. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que, el tamaño de partícula d50 de dicho manitol en partículas gruesas es preferentemente 50 - 75 μm .
- 20 6. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que, el tamaño de partícula d10 de dicho manitol en partículas gruesas es preferentemente 10 - 50 μm .
7. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que, el tamaño de partícula d90 de dicho manitol en partículas gruesas es 120 - 300 μm , preferentemente 75 - 250 μm .
- 25 8. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que, esta comprende además lactosa en partículas gruesas de tamaño de partícula d50 de 50 - 80 μm , preferentemente de 50 - 75 μm .
- 30 9. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que, esta comprende además lactosa en partículas gruesas d10, cuyo tamaño de partícula es preferentemente 10 - 50 μm .
- 35 10. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que, esta comprende lactosa en partículas gruesas, cuyo tamaño de partícula d90 es 120 - 300 μm , preferentemente 75 - 250 μm .
- 40 11. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que, esta comprende además manitol en partículas finas, cuyo tamaño de partícula d50 es 4 - 7 μm .
12. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que, esta comprende además manitol en partículas finas, cuyo tamaño de partícula d10 es 1 - 5 μm , preferentemente 1 - 4 μm .
- 45 13. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que, esta comprende además manitol en partículas finas, cuyo tamaño de partícula d90 es 10 - 20 μm , preferentemente 7 - 10 μm .
14. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que, dicha cantidad de lactosa está preferentemente en el intervalo del 1-15 %, más preferentemente del 1-10 % en peso.
- 50 15. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que, dicha cantidad de manitol está preferentemente en el intervalo del 85-99 %, más preferentemente del 90-99 % en peso de la composición.
- 55 16. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que, dicho corticosteroide se selecciona de entre el grupo que consiste en al menos uno o una mezcla de ciclesonida, budesonida, fluticasona, aldosterona, beclometazona, betametazona, cloprednol, cortisona, cortivasol, desoxicortona, desonida, desoximetasona, dexametasona, difluorcortolona, fluclorolona, flumetasona, flunisolida, fluquinolona, fluquinonida, fluorocortisona, fluorocortolona, fluorometolona, fluorandrenolona, halcinonida, hidrocortisona, icometasona, meprednisona, metilprednisolona, mometasona, parametasona, prednisolona, prednisona, tixocortol, triamcinolondano.
- 60 17. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que, esta comprende además uno o una combinación de dos o más seleccionados de entre un agonista β 2-adrenérgico y un antagonista del receptor muscarínico.
- 65

18. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que, dicha composición comprende un corticosteroide y un agonista β 2-adrenérgico.
- 5 19. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que, dicha composición comprende un corticosteroide y un agonista del receptor muscarínico.
20. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que, dicha composición comprende un corticosteroide, un agonista β 2-adrenérgico y un agonista del receptor muscarínico.
- 10 21. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que, dicho antagonista del receptor muscarínico se selecciona de entre el grupo que consiste en al menos uno o una mezcla de tiotropio, glicopirronio, aclidinio, darotropio e ipratropio.
- 15 22. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que, dicho agonista beta-2 adrenérgico se selecciona de entre el grupo que consiste en al menos uno o una mezcla de salmeterol, ormoterol, arformoterol, salbutamol, Indacaterol, terbutalina, metaproterenol, vilanterol, carmoterol, olodaterol, bambuterol, clenbuterol.
- 20 23. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un excipiente que selecciona de entre el grupo que consiste en al menos uno o una mezcla de glucosa, glucosa anhidra, sorbitol, trehalosa, celobiosa.
- 25 24. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que, dicha composición comprende un blíster que tiene una propiedad de barrera contra el aire y la humedad, que permite la aplicación simultánea, respectiva y sincrónica.
- 30 25. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que, dicha composición comprende un blíster que tiene una propiedad de hermetismo contra el aire y la humedad, que permite la aplicación simultánea, respectiva y sincrónica.
- 35 26. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que, dicha composición comprende un dispositivo inhalador de polvo seco adecuado para aplicación simultánea, respectiva y sincrónica en un blíster y que tiene al menos un mecanismo de bloqueo que garantiza que el dispositivo se mantenga bloqueado en ambas posiciones en las que está listo para la inhalación y su tapa está cerrada y que garantiza que el dispositivo se reinicie automáticamente una vez que la tapa está cerrada.
27. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que, dicha composición comprende un dispositivo inhalador de polvo seco adecuado para aplicación simultánea, respectiva y sincrónica en una cápsula.