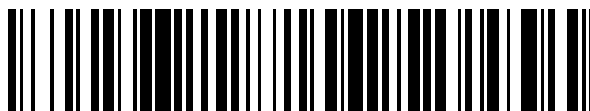


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 705 494**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.08.2011 PCT/EP2011/065055**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.03.2012 WO12028662**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2011 E 11755042 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2018 EP 2611422**

54 Título: **Productos farmacológicos para la inhalación de polvo seco que presentan propiedades de control de la humedad y procedimientos de administración de los mismos**

30 Prioridad:

31.08.2010 US 378409 P

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

25.03.2019

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**ASWANIA, OSAMA;
JIANG, ZHONG;
ROCHE, TREVOR, CHARLES y
WHITAKER, MARK**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 705 494 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

Productos farmacológicos para la inhalación de polvo seco que presentan propiedades de control de la humedad y procedimientos de administración de los mismos

Campo de la invención

- 5 En general, la invención se refiere a productos farmacológicos para la inhalación y procedimientos de fabricación de los mismos.

Antecedentes de la invención

- 10 Los inhaladores son dispositivos portátiles de mano que administran medicación directamente en los pulmones. Una clase de inhaladores son los inhaladores de polvo seco pasivos ("DPI" en inglés). Un DPI pasivo es un dispositivo accionado por el paciente en el que la acción de inspiración a través del dispositivo succiona la formulación en polvo y la lleva hacia las vías respiratorias. El DPI es bien reconocido como procedimiento de administración de fármacos en el pulmón para el tratamiento de enfermedades pulmonares y sistémicas.

- 15 Una formulación de DPI es, en general, una mezcla en polvo de principios activos y un diluyente sólido a granel, tal como la lactosa. El tamaño de partículas inhaladas de los principios activos se debe optimizar para administrar el fármaco profundamente en el pulmón para lograr eficacia. Este tamaño de partículas eficaz, o masa de partículas finas ("FPM"), se encuentra típicamente entre 1-5 μm , mientras que las partículas mayores que estas, de 5-10 μm , tienden a depositarse en las vías respiratorias superiores sin llegar al sitio de acción y las partículas más pequeñas, o la masa de partículas muy finas ("vFPM en inglés"), de < 1 μm , como resultado, se pueden exhalar, por lo tanto, no logrando típicamente los niveles terapéuticos deseados. La Food and Drug Administration ha reconocido que la FPM de las partículas en un dispositivo de DPI puede verse afectada por las condiciones del entorno, la humedad en particular, y ha sugerido que los fabricantes de tales dispositivos evalúen el efecto de diferentes condiciones de entorno sobre diversas fuerzas interactivas dentro del dispositivo de DPI, que, en conjunto, influyen en el comportamiento de fluidización y aerosolización de la formulación y, por tanto, el rendimiento (véase la guía de la FDA, Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) Drug Products Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation).
- 25

- 30 Resulta deseable el control de la humedad dentro de un dispositivo de DPI y, por tanto, de la FPM. Un enfoque de esto implica el uso de un sistema desecante dentro del DPI, tal como se muestra en la publicación WO2008040841 (Lab Pharma Ltd., presentada el 12 de septiembre de 2007). Este enfoque usa un sistema desecante que comprende un recipiente hermético que contiene un desecante seco y una cámara de fármaco que contiene el polvo de inhalación en el que el recipiente hermético se dispone dentro de la cámara de fármaco o en sus proximidades, siendo el desecante capaz de mantener un punto fijo de humedad como una solución saturada de al menos una sal. El sistema pretende mantener la máxima humedad relativa alrededor de la formulación en polvo en un intervalo específico durante un período prolongado. De manera similar, los inhaladores de polvo seco de múltiples dosis basados en depósitos (por ejemplo, el Turbuhaler® comercializado por Astra Zeneca de Wilmington, Delaware (véase, por ejemplo, Wetterlim (Pharm. Res 5, 506-508, 1988)) contienen un almacenamiento de desecante en tales inhaladores.
- 35

- 40 Un enfoque alternativo para el control de la absorción de humedad de los productos de polvo seco se muestra en la publicación US20080063719 (Vectura Limited, presentada el 29 de abril de 2005). Este enfoque muestra una formulación en polvo seco inhalable de glicopirrolato con una estabilidad de al menos 1 año en condiciones normales mediante su almacenamiento en envases fabricados a partir de un material que en sí mismo tiene un contenido de humedad menor del 10 %, preferentemente menor del 5 % y más preferentemente menor del 3 %. Se ha hallado que el glicopirrolato tiene un problema agudo con respecto a la estabilidad, especialmente inmediatamente después del procedimiento de micronización convencional. Las dosis de cápsulas individuales de glicopirrolato para una técnica de dispensación adecuada se usan con las cápsulas que se fabrican a partir de hipromelosa, gelatina plastificada, almidón, quitosán, plástico sintético o termoplásticos. Estos materiales se seleccionaron como cápsulas, ya que pueden mantener el glicopirrolato con un intervalo adecuado de humedad para la administración de aerosol.
- 45

A pesar de cualquier progreso potencial que se haya hecho con respecto al control de la humedad dentro del dispositivo de DPI, el intervalo de humedad aceptable para las sustancias activas y mezclas específicas no se entiende bien y es difícil, si no imposible, de predecir.

Sumario de la invención

- 55 En un primer aspecto, la invención proporciona un producto farmacológico. El producto farmacológico comprende un dispositivo de inhalación de polvo seco que tiene una composición farmacéutica presente en el mismo, comprendiendo la composición farmacéutica un compuesto que es 2-furancarboxilato de (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-17-[[fluorometil]tio]carbonil]-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-17-ilo o un solvato del mismo; un material higroscópico y un envase que encierra el dispositivo de inhalación de polvo seco y el material higroscópico que define un volumen encerrado en el mismo, en el que dicho material higroscópico se encuentra en un estado de hidratación parcial y en el que el volumen encerrado en el envase presenta una humedad relativa del 20 % al 40 %.

En virtud de la invención y, más particularmente, mediante la selección racional de los valores de humedad relativa y tal como se expone con más detalle en el presente documento, de manera ventajosa, el producto farmacológico es capaz de presentar una vida útil mejorada y una masa de partículas finas más estable como resultado de la humedad relativa del volumen encerrado del envase que se controla dentro de un intervalo específico.

- 5 En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento de tratamiento de un trastorno respiratorio. El procedimiento comprende administrar a un paciente mediante inhalación oral un compuesto que es 2-furancarboxilato de (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-17-[[[(fluorometil)tio]carbonil]-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrostano-1,4-dien-17-ilo] o un solvato del mismo usando el producto farmacológico descrito en el presente documento en el primer aspecto.
- 10 En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento de producción de un producto farmacológico, que comprende someter un material higroscópico a una exposición de humedad suficiente como para lograr una humedad relativa predeterminada; combinar el material higroscópico con un dispositivo de inhalación que contiene en su interior una composición farmacéutica que comprende un compuesto que es 2-furancarboxilato de (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-17-[[[(fluorometil)tio]carbonil]-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrostano-1,4-dien-17-ilo] o un solvato del mismo y, posteriormente, encerrar el dispositivo de inhalación de polvo seco y el material higroscópico dentro de un envase para definir un volumen encerrado en su interior que forma un producto farmacológico; en el que el nivel de hidratación del material higroscópico es tal que el volumen encerrado tiene una humedad relativa del 20 % al 40 %. Las etapas de sometimiento y de combinado se pueden producir en conjunto o por separado.

La invención proporciona estos y otros aspectos, tal como se describen en el presente documento.

20 **Breve descripción de las figuras**

- La Figura 1 representa el % nominal de masa de partículas finas en función del tiempo para una formulación inhalada.
- La Figura 2 representa el % nominal de masa de partículas finas en función del tiempo para una formulación inhalada.
- 25 La Figura 3 representa el % nominal de masa de partículas finas en función del tiempo para una formulación inhalada.
- La Figura 4 representa el % nominal de masa de partículas finas en función del tiempo para una formulación inhalada.
- La Figura 5 representa el % nominal de masa de partículas finas en función del tiempo para una formulación inhalada.
- 30 La Figura 6 representa el % nominal de masa de partículas finas en función del tiempo para una formulación inhalada.
- La Figura 7 representa el % nominal de masa de partículas finas en función del tiempo para una formulación inhalada.
- 35 La Figura 8 representa el % nominal de masa de partículas finas en función del tiempo para una formulación inhalada.
- La Figura 9 representa el diámetro aerodinámico mediano en masa en función del tiempo para una formulación inhalada.
- La Figura 10 representa el diámetro aerodinámico mediano en masa en función del tiempo en una formulación inhalada.
- 40 La Figura 11 representa el diámetro aerodinámico mediano en masa en función del tiempo en una formulación inhalada.
- La Figura 12 representa el diámetro aerodinámico mediano en masa en función del tiempo en una formulación inhalada.
- 45 La Figura 13 representa el diámetro aerodinámico mediano en masa en función del tiempo en una formulación inhalada.
- La Figura 14 representa la desviación típica geométrica en función del tiempo para una formulación inhalada.
- La Figura 15 representa la desviación típica geométrica en función del tiempo para una formulación inhalada.
- La Figura 16 representa la desviación típica geométrica en función del tiempo para una formulación inhalada.
- 50 La Figura 17 representa la desviación típica geométrica en función del tiempo para una formulación inhalada.
- La Figura 18 representa la desviación típica geométrica en función del tiempo para una formulación inhalada.
- La Figura 19 representa una vista en despiece de una realización de un producto farmacológico de acuerdo con la invención.
- La Figura 20 representa una realización de un producto farmacológico de acuerdo con la invención.

55 **Descripción detallada de la invención**

- A continuación, se describirá la invención con respecto a las realizaciones presentadas en el presente documento. Antes de describir la presente invención con detalle, se debe entender que la presente invención no se limita a estructuras, aparatos, sistemas, materiales o procedimientos particularmente ejemplificados, como tales pueden, por supuesto, variar. Por tanto, aunque se pueden usar varios aparatos, sistemas y procedimientos similares o equivalentes a aquellos descritos en el presente documento en la práctica de la presente invención, los aparatos,
- 60

sistemas y procedimientos preferidos se describen en el presente documento.

También se debe entender que la terminología usada en el presente documento es con el fin de describir únicamente las realizaciones particulares de la invención y no pretende ser limitante.

5 A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto habitual en la materia a la que pertenece la invención.

Además, todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes citadas en el presente documento, ya sea anteriormente o después, se incorporan por referencia en el presente documento en su totalidad.

10 Finalmente, tal como se usa en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno", "una", "el" y "la" incluyen las referencias plurales, a menos que el contexto indique claramente otra cosa. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "una sal" incluye dos o más de tales sales; la referencia a "un constituyente" incluye dos o más de tales constituyentes y similares.

15 En un aspecto, la invención proporciona un producto farmacológico. El producto farmacológico comprende un dispositivo de inhalación de polvo seco que tiene una composición farmacéutica presente en el mismo, comprendiendo la composición farmacéutica un compuesto que es 2-furancarboxilato de (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-17-[[[(fluorometil)tio]carbonil]-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-17-ilo o un solvato del mismo; un material higroscópico y un envase que encierra el dispositivo de inhalación de polvo seco y el material higroscópico que define un volumen encerrado en el mismo, en el que dicho material higroscópico se encuentra en un estado de hidratación parcial y en el que el volumen encerrado en el envase presenta una humedad relativa del 20 % al 40 %.

20 A pesar de este intervalo, en diversas realizaciones, puede variar la humedad relativa en el volumen encerrado, en un extremo inferior, de cualquiera de los valores del 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 o 40 a, en un extremo superior, cualquiera de los valores del 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 o 40 %. Además de los intervalos, la invención incluye todos los valores singulares mencionados anteriormente.

25 Tal humedad relativa se obtiene mediante la aplicación de condiciones adecuadas a estructuras adecuadas, tal como se describe en el presente documento.

Para los fines de la presente invención, el término "composición farmacéutica" puede abarcar formulaciones farmacéuticas y, en particular, formulaciones farmacéuticas de polvo seco adecuadas para su administración por inhalación.

30 El término "material higroscópico" puede abarcar, sin limitación, desecantes y humectantes. Tal como se usan en el presente documento, un material higroscópico es el que tiene la propiedad de absorber fácilmente la humedad de la atmósfera, mientras que un desecante es un agente de secado, una sustancia que absorbe la humedad, y un humectante es cualquier sustancia que se añade a otra sustancia para mantenerla húmeda.

35 En diversas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto. En diversas realizaciones, la composición farmacéutica puede consistir, esencialmente, en el compuesto, es decir, excluir otros principios activos o medicamentos. En diversas realizaciones, la composición farmacéutica puede consistir en el compuesto y al menos un ingrediente inerte, tal como se describe en el presente documento, o el compuesto sin ingredientes inertes.

40 El término "producto farmacológico" se debe interpretar como que abarca el dispositivo de inhalación de polvo seco, el material higroscópico y el envase que encierra el dispositivo de inhalación de polvo seco y el material higroscópico. En una realización preferida, el envase es un envase de baja permeabilidad a la humedad. Como ejemplo, la expresión "envase de baja permeabilidad a la humedad" se puede definir como que tiene una baja tasa de transmisión de vapor de humedad (MVTR en inglés) que se cree que es dependiente de la cantidad de material higroscópico (por ejemplo, desecante) usada en el producto farmacológico. Como ejemplo, suponiendo que se usen 8 gms como cantidad máxima de material higroscópico, la MVTR no debería exceder los 2 mg/día/producto farmacológico, medido según la técnica convencional.

45 Los materiales higroscópicos, que abarcan, por ejemplo, desecantes y humectantes, se pueden hidratar previamente o parcialmente para alcanzar un nivel predeterminado de absorción o adsorción de humedad. Estas técnicas se basan, típicamente, en el aumento de peso en el que el material higroscópico seco se lleva hasta un porcentaje de humedad absorbida o adsorbida diseñado para producir el % deseado de HR dentro del producto final. Este procedimiento de hidratación previa o parcial se puede realizar a través de diversas realizaciones. Una realización sería la exposición del desecante a un entorno de humedad y temperatura predeterminadas basándose en las condiciones de almacenamiento previstas, por ejemplo, 25 °C y el 20 % de HR durante un tiempo hasta el punto de equilibrio, es decir, el momento en el que deja de incrementar el aumento de peso debido a la absorción de
50 humedad. Otra realización sería un procedimiento de hidratación acelerada en el que se usa una cámara con un nivel de humedad superior al normal para reducir el tiempo de exposición para hidratar previamente el material
55

desecante, por ejemplo, 25 °C y el 80 % de HR durante un período de 12 a 18 horas.

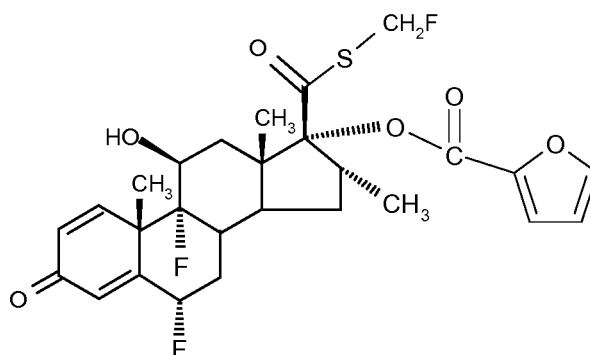
Otra forma de alcanzar el mismo nivel de contenido de humedad predeterminado es mediante la saturación del material higroscópico, en primer lugar, con agua y, después, mediante el secado controlado del mismo hasta el nivel deseado de contenido de humedad diseñado para producir el % de HR deseado dentro del producto final.

5 Cualquiera de las técnicas de hidratación se puede realizar con vapor o agua en estado líquido.

La composición comprende un compuesto que es 2-furancarboxilato de (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-17-[[[(fluorometil)tio]carbonil]-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-17-ilo o un solvato del mismo, que se describe en la patente estadounidense n.º 7.101.866, junto con los procedimientos de fabricación de la misma, cuya divulgación se incorpora por referencia en el presente documento en su totalidad. Tales compuestos son

10 compuestos antiinflamatorios de la serie de androstano. Los solvatos de este compuesto, que son adecuados para su uso en la medicina, son aquellos en los que el contraíón o disolvente asociado es farmacéuticamente aceptable y también están dentro del ámbito de la invención. Sin embargo, pueden resultar adecuados los solvatos que tienen contraíones o disolventes asociados no farmacéuticamente aceptables.

El compuesto se puede representar mediante la siguiente Fórmula:



15

El compuesto anterior se conoce como fluorato de fluticasona.

Las composiciones (por ejemplo, las formulaciones) se pueden preparar según los procedimientos que se conocen en la técnica, así como los componentes (por ejemplo, los ingredientes inertes) que constituyen las mismas. Junto con el compuesto descrito en el presente documento, tales formulaciones pueden incluir también al menos un

20 ingrediente inerte. Los ingredientes inertes se definen ampliamente para incluir excipientes, vehículos, aditivos que mejoran el rendimiento de la estabilidad y similares.

Los ejemplos de excipientes incluyen monosacáridos, tales como manitol, arabinosa, xilitol y dextrosa y monohidratos de los mismos, disacáridos, tales como lactosa, maltosa y sacarosa, y polisacáridos, tales como almidones, dextrinas o dextranos. Los excipientes más preferidos comprenden azúcares cristalinos en forma de

25 partículas, tales como glucosa, fructosa, manitol, sacarosa y lactosa. Los excipientes especialmente preferidos son la lactosa anhidra y el monohidrato de lactosa.

En general, el tamaño de partículas de las partículas de excipiente será mucho mayor que el del compuesto y, como resultado, no penetrarán en las vías respiratorias. Por tanto, las partículas de excipiente para las composiciones inhalables pueden tener, típicamente, tamaños de partículas mayores de 20 μm , más preferentemente en el intervalo

30 20 - 150 μm . Si se desea, las composiciones inhalables también pueden contener dos o más intervalos de tamaño de partículas de excipiente. Por ejemplo, en una realización, con el fin de controlar la proporción del medicamento inhalado, al tiempo que se mantiene una buena precisión para la medición, puede resultar deseable el uso de un componente del excipiente que tenga un tamaño de partículas menor de 15 μm (el componente de excipiente fino) y otro componente del excipiente que tenga un tamaño de partículas mayor de 20 μm , pero inferior a 150 μm , preferentemente inferior a 80 μm (el componente de excipiente grueso).

35

La proporción del material de excipiente que se va a usar en las composiciones inhalables de la presente invención (por ejemplo, la lactosa) puede variar en función de la proporción de cada agente activo, el inhalador de polvo para la administración, etc. La proporción puede ser, por ejemplo, de aproximadamente el 75 % al 99,5 % en peso de la composición en su totalidad. En otras realizaciones, el material de excipiente puede variar del 94 al 99 %, por

40 ejemplo, del 97,7 al 99,0 % en peso de la composición en su totalidad. Además, la formulación farmacéutica en polvo seco también puede incluir un aditivo que mejore el rendimiento de la estabilidad, por ejemplo, estearato de magnesio o estearato de calcio. En los casos en los que tales aditivos están presentes, en una realización, su concentración puede variar del 0,1 % p/p al 2,0 % p/p. En diversas realizaciones, su concentración puede variar del 0,2 al 2 %, por ejemplo, del 0,6 al 2 %, por ejemplo, el 0,75 %, el 1 % o, por ejemplo, el 1,25 % o el 1,5 % p/p. En una realización, el estearato de magnesio tendrá, típicamente, un tamaño de partículas en el intervalo de 1 a 50 μm y, más particularmente de 1 a 20 μm , por ejemplo, de 1 a 10 μm .

45

Las formulaciones en polvo seco de acuerdo con la presente invención se pueden preparar según los procedimientos convencionales. Como ejemplo, el ingrediente inerte y el agente o los agentes farmacéuticamente activos se pueden mezclar entre sí usando cualquier aparato de mezclado adecuado, tal como mezcladoras de alta cizalla. El progreso del procedimiento de mezclado se puede controlar mediante la realización de determinaciones de uniformidad de contenido. Por ejemplo, se puede detener el aparato de mezclado, se pueden retirar los materiales usando un captador de muestras y, después, se pueden analizar para determinar su homogeneidad mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC en inglés).

Las composiciones en polvo seco para su uso de acuerdo con la presente invención se administran a través de dispositivos de inhalación. Como ejemplo, tales dispositivos pueden abarcar cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina o ampollas de, por ejemplo, papel de aluminio laminado. En diversas realizaciones, cada cápsula, cartucho o ampolla puede contener dosis de composición según las enseñanzas presentadas en el presente documento. Los ejemplos de dispositivos de inhalación pueden incluir aquellos destinados a la administración de dosis unitarias o dosis múltiples de la composición, incluyendo todos los dispositivos expuestos en el presente documento. Como ejemplo, en el caso de la administración de múltiples dosis, la formulación se puede medir previamente (por ejemplo, tal como en un Diskus®, véanse el documento GB2242134, las patentes estadounidenses n.º 6.032.666, 5.860.419, 5.873.360, 5.590.645, 6.378.519 y 6.536.427, o un Diskhaler, véanse los documentos GB 2178965, 2129691 y 2169265, las patentes estadounidenses n.º 4.778.054, 4.811.731, 5.035.237) o se puede medir en uso (por ejemplo, tal como en un Turbuhaler, véase el documento EP 69715, o en los dispositivos descritos en la patente estadounidense n.º 6.321.747). Un ejemplo de un dispositivo de dosis unitarias es el Rotahaler (véase el documento GB 2064336). En una realización, el dispositivo de inhalación Diskus® comprende una tira alargada formada a partir de una lámina de base que tiene una pluralidad de rebajes espaciados a lo largo de su longitud y una lámina de tapa sellada de manera pelable a la misma para definir una pluralidad de recipientes, teniendo cada recipiente en su interior una formulación inhalable que contiene el compuesto, opcionalmente, con otros excipientes y aditivos enseñados en el presente documento. El sello pelable es un sello diseñado y, en una realización, el sello diseñado es un sello hermético. Preferentemente, la tira es lo suficientemente flexible como para enrollarse hasta dar un rollo. La lámina de tapa y la lámina de base tendrán preferentemente partes de extremo principales que no están selladas entre sí y al menos una de las partes de extremo principales está construida para unirse a un medio de enrollamiento. Asimismo, preferentemente, el sello diseñado entre las láminas de base y de tapa se extiende sobre todo su ancho. La lámina de tapa se puede pelar preferentemente de la lámina de base en una dirección longitudinal desde un primer extremo de la lámina de base.

Una composición en polvo seco también puede estar presente en un dispositivo de inhalación que permita la contención separada de dos componentes diferentes de la composición. Por tanto, por ejemplo, estos componentes se pueden administrar de manera simultánea, pero se almacenan por separado, por ejemplo, en composiciones farmacéuticas separadas, por ejemplo, tal como se describe en los documentos WO 03/061743 A1 WO 2007/012871 A1 y WO2007/068896. En una realización, un dispositivo de inhalación que permite la contención separada de los componentes es un dispositivo inhalador que tiene dos tiras de ampollas pelables, conteniendo cada tira dosis medidas previamente en bolsas de ampollas dispuestas a lo largo de su longitud, por ejemplo, múltiples recipientes dentro de cada tira de ampollas. Dicho dispositivo tiene un mecanismo de indexación interna que, cada vez que se acciona el dispositivo, abre de manera pelable una bolsa de cada tira y coloca las ampollas de manera que cada nueva dosis expuesta de cada tira sea adyacente al colector que se comunica con la boquilla del dispositivo. Cuando el paciente inhala por la boquilla, cada dosis se succiona simultáneamente de su bolsa asociada en el colector y se introduce a través de la boquilla en las vías respiratorias del paciente. Un dispositivo adicional que permite la contención separada de diferentes componentes es el DUOHALER™ de Innovata. Además, diversas estructuras de los dispositivos de inhalación proporcionan una administración secuencial o separada de la/s composición/composiciones del dispositivo, además de una administración simultánea.

En otro aspecto, la invención incluye un producto farmacológico para su uso en el tratamiento de trastornos respiratorios. Este incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica en polvo seco, tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento, que comprende un compuesto que es 2-furancarboxilato de (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-17-[[fluorometil]tio]carbonil]-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrostano-1,4-dien-17-ilo o un solvato del mismo y al menos un excipiente que usa el producto farmacológico del primer aspecto de la invención.

El término "tratamiento" se debe interpretar como que abarca la mejora o el tratamiento de, sin limitación, cualquiera de los trastornos respiratorios expuestos en el presente documento, en el que se puede interpretar que el tratamiento incluye la profilaxis. Los ejemplos de trastornos respiratorios incluyen enfermedades relacionadas con la obstrucción reversible de las vías respiratorias, tales como asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD en inglés) (por ejemplo, bronquitis crónica y sibilante, enfisema), infecciones de las vías respiratorias y enfermedades de las vías respiratorias superiores (por ejemplo, rinitis, incluyendo rinitis estacional y alérgica).

El compuesto administrado según el procedimiento descrito en el presente documento anteriormente se puede administrar una vez al día o múltiples veces al día (por ejemplo, dos veces, tres veces, etc.). En una realización, como ejemplo, la dosis por administración para el compuesto puede variar de 25 μ g a 800 μ g. En una realización, el compuesto se puede administrar mediante inhalación a una dosis de 25 μ g a 800 μ g al día y, si fuera necesario, en dosis divididas. Por tanto, en diversas realizaciones, la dosis diaria del compuesto puede ser, por ejemplo, de 25, 50,

100, 200, 300, 400, 600 u 800 µg.

5 En una realización preferida, se usa un dispositivo de inhalación, tal como se enseña en los documentos WO 03/061743 A1, WO 2007/012871 A1 y/o WO2007/068896 que contiene tiras de 30, 14 o 7 ampollas distribuidas de manera regular. En cuanto a diversas realizaciones, los ejemplos de tres composiciones en tal dispositivo pueden ser los siguientes a continuación. En todo caso, tales composiciones están contenidas dentro de las ampollas de una tira individual, mientras que la otra tira está vacía.

Composición I:

Compuesto: 50 mcg (micronizados), monohidrato de lactosa: hasta 12,5 mg

Composición II:

10 Compuesto A: 100 mcg (micronizados), monohidrato de lactosa: hasta 12,5 mg

Composición III:

Compuesto A: 200 mcg (micronizados), monohidrato de lactosa: hasta 12,5 mg

15 En diversas realizaciones, el producto farmacológico de la presente invención puede incluir un envase para el almacenamiento del dispositivo de inhalación descrito en el presente documento y el envase se puede formar a partir de un material capaz de controlar la entrada de humedad al mismo o la salida de humedad del mismo. Tal envase para el almacenamiento de un recipiente a menudo se denomina envoltura. En diversas realizaciones, los productos farmacológicos pueden estar libres de envolturas. Los ejemplos de tales envases se describen en el documento WO 01/98174. En una realización, el envase puede ser impermeable o sustancialmente impermeable a la humedad (es decir, menos de 0,1 mg/día). En otra realización, el envase puede controlar la entrada o la salida de humedad, de tal manera que el contenido de humedad del ambiente dentro del envase sea esencialmente constante, tal como que varíe en no más del ±20 % de HR, preferentemente en menos del ±10 % de HR durante una vida útil de 2 años. El contenido de humedad del ambiente se puede medir, por ejemplo, como la humedad relativa dentro del envase. En otra realización, el envase puede permitir la transferencia de humedad de una manera únicamente, es decir, solo la entrada o solo la salida. En otra realización, el envase puede permitir la transferencia de humedad hasta un contenido de humedad mínimo/máximo establecido dentro del envase o en una tasa de transferencia de humedad mínima/máxima establecida.

20 En una realización, el envase se puede envolver y sellar alrededor del dispositivo de inhalación para formar un volumen encerrado en el que está presente el dispositivo. Tales técnicas de envoltura y sellado se conocen en la técnica. Como ejemplo, el sellado comprende el termosellado de dicho material de envasado. En otros aspectos, el sello se forma mediante procedimientos de soldadura por ultrasonidos, estampado por calor, soldadura por láser o de adhesivos.

35 En una realización adicional, el envase puede tener una bandeja preformada en la que se coloca el dispositivo de inhalación y una tapa de sellado posterior que se fija, formando de este modo un volumen encerrado en el que está presente el dispositivo. Tales técnicas de preformado y sellado se conocen en la técnica. Como ejemplo, la bandeja preformada es un laminado de aluminio y polipropileno y la tapa es también un laminado de aluminio y polímero. Las realizaciones del laminado incluyen, sin limitación, aquellas de aluminio de 110-160 micrómetros y polipropileno de 30 micrómetros y de aluminio de 60 micrómetros y polímero de 25 g/m². Preferentemente, la tapa y la bandeja preformada deben ser de un tamaño suficiente como para alojar un dispositivo de inhalación y una bolsita de desecante, por ejemplo, una bolsita de 70 x 50 x 5 mm. Un ejemplo de una tapa y una bandeja preformada comercial es el proporcionado por Amcor de Bristol, Reino Unido. Tal realización puede estar libre de un material de envoltura.

Una realización preferida de una tapa y una bandeja preformada es proporcionada por Constantia de Weinburg, Austria. Con respecto a la bandeja, y en una realización preferida, los materiales y las capacidades son los siguientes (de afuera hacia adentro):

Lubricante	0,7 g/m ²
Laca	2,5 g/m ² .
Aluminio	0,11-0,16 mm
Adhesivo	6 g/m ²
Polipropileno	0,030 mm
Fuerza de pelado de una muestra de 15 mm de ancho cuando se sella al laminado de la tapa de referencia	16,5 N

45 Con respecto a la tapa, en una o más realizaciones, los materiales y las capacidades aprobados son los siguientes (de afuera hacia adentro):

Laca	0,8 g/m ²
Aluminio	0,060 mm

ES 2 705 494 T3

Revestimiento por coextrusión basado en polipropileno	25 g/m ²
Espesores totales incluyendo gofrado en micrómetros o equivalentes	135 µg
Fuerza de pelado de una muestra de 15 mm de ancho cuando se sella al laminado de la tapa de referencia	16,5 N

En una realización preferida, cuando se sellan la tapa y la bandeja, estas son capaces de proteger al dispositivo de inhalación de polvo seco de la humedad excesiva durante su vida útil, por ejemplo, el envase puede tener una MVTR de 0,55 mg/24 h/envase a 30 °C. Cuando el envase se sella, se prefiere que la tapa y la bandeja deban ser capaces de soportar un vacío parcial de un equivalente a aproximadamente 4.267,2 m. En una realización preferida, cuando se sella, la combinación de bandeja/tapa debe proporcionar una fuerza de pelado de apertura que no sea mayor de 20 N en toda la apertura para permitir la facilidad relativa de apertura para el paciente.

Con respecto a una realización preferida del laminado de la tapa/bandeja, en lo que respecta a la bandeja, una capa de aluminio de 110 micrómetros se considera como una referencia. Se prefiere que la tapa sea un laminado de aluminio/polipropileno y que una capa de aluminio de 60 micrómetros se considere una referencia.

De acuerdo con la invención, el envase para el almacenamiento incluye un material higroscópico. El material higroscópico se puede incorporar al producto de varias maneras. Como ejemplo, en una realización, el envase incluye un material higroscópico dentro del volumen encerrado. En una realización, el dispositivo de inhalación y el material higroscópico se pueden sellar dentro de la envoltura. En una realización, el material higroscópico se puede incluir como una bolsita de flujo libre o movimiento libre dentro del producto farmacológico. Los ejemplos de materiales higroscópicos parcialmente hidratados incluyen, sin limitación, aquellos seleccionados del grupo que consiste en formas parcialmente hidratadas de gel de sílice, zeolita, alúmina, bauxita, arcilla de bentonita activada con óxido de calcio, arcilla de absorción de agua, tamiz molecular y cualquier mezcla de los mismos. Tales formas parcialmente hidratadas pueden proporcionar una humedad relativa dentro del envase de producto en un intervalo específico. En otra realización, la envoltura o el dispositivo inhalador se puede cubrir, revestir o impregnar con material higroscópico. Los ejemplos de humectantes incluyen, sin limitación, glicerol, sorbitol, polietilén glicol, azúcares mono y oligoméricos, piroglutamato de sodio, tripolifosfato de sodio, fosfato de monopotasio, ácido láctico y urea. Los ejemplos de desecantes incluyen, sin limitación, arcilla de montmorillonita, gel de sílice, aluminosilicatos cristalinos, óxido de calcio, sulfato de calcio, alúmina activada, sales de metales y compuestos de fósforo.

La envoltura puede estar presente en forma de material de envasado flexible. En diversas realizaciones, el material de envasado flexible puede ser cualquier material que sea impermeable a o parcialmente impermeable a la humedad. La envoltura que utiliza tal material está presente típicamente como una estructura de laminado. En una realización, el material de envasado flexible comprende preferentemente un sustrato no termoplástico (tal como, por ejemplo, una hoja de metal, por ejemplo, aluminio, de 9 µm de espesor) y una capa termosellable dispuesta sobre el mismo y una capa protectora adicional, tal como, por ejemplo, una película polimérica de poliéster. A fin de reducir adicionalmente la entrada de humedad, se pueden usar películas de metal más espesas, tales como de 12 µm a 20 µm. En diversas realizaciones, la capa termosellable se dispone normalmente sobre la superficie interna del envase montado. En diversas realizaciones, la capa protectora adicional se dispone normalmente sobre la superficie opuesta a la capa termosellable. En diversas realizaciones, la HR se puede medir dentro de la envoltura.

El sustrato se forma preferentemente a partir de papel de aluminio. Sin embargo, otros metales para el sustrato incluyen, pero sin limitación, estaño, plata, hierro, zinc o magnesio formado sobre una lámina mediante deposición al vacío o pulverización por bombardeo iónico y una capa de poliolefina que contiene un grupo carboxilo formada sobre la capa de metal mediante laminación.

La capa termosellable se puede formar a partir de cualquier material termoplástico o termoestable, tal como un copolímero de cicloolefina, poliolefina o resina de ionómero. Las resinas de ionómero incluyen típicamente copolímeros de etileno-ácido metacrílico y etileno-ácido acrílico reticulados. Las propiedades que distinguen estas resinas de ionómeros de otros polímeros termosellados de poliolefina son la alta transparencia, la alta resistencia al impacto, la baja turbidez en la laminación, la resistencia al desgarro, la resistencia a la abrasión, la dureza en estado sólido y la impermeabilidad a la humedad. En una realización, la capa termosellable está compuesta de SURLYN™ (una resina de ionómero) o una forma de polietileno para proporcionar suficientes propiedades de termosellado.

La capa protectora externa, si está presente, se puede formar a partir de cualquier material siempre que el laminado final tenga las propiedades requeridas. En una realización, como ejemplo, la capa protectora (por ejemplo, poliéster) se lamina de manera adhesiva al sustrato (por ejemplo, aluminio) y la capa de sustrato, a su vez, se lamina de manera adhesiva a la capa termosellable (por ejemplo, la película de ionómero o SURLYN™ (una resina de ionómero)).

Los ejemplos de espesores de las tres capas incluyen una capa protectora de 20 µm a 30 µm; y una capa de sustrato de 9 µm a 20 µm. En cuanto a la capa termosellable, los ejemplos de espesores varían de 40 a 70 µm.

Se pueden usar adhesivos para unir las respectivas capas de materiales entre sí. Las capas de adhesivo tienen típicamente un espesor sustancialmente menor en relación con el espesor del sustrato, las capas termosellables y/o protectoras que estas unen.

ES 2 705 494 T3

Las realizaciones específicas de materiales de envoltura son las siguientes:

- 1) tereftalato de polietileno ("PET") 12 µm (17 gsm)/Extr/aluminio 9 µm (24 gsm)/Extr/polietileno de baja densidad ("LDPE") 35 µm (32 gsm)
- 2) PET 12 µm (17 gsm)/adhesivo 4 gsm/aluminio 12 µm (32 gsm)/adhesivo 3 gsm/LDPE sin aditivos 50 µm (46 gsm)

Los materiales higroscópicos utilizan materiales de absorción de la humedad, tales como desecantes y humectantes, y un material de absorción de la humedad está presente preferentemente en forma de bolsita de desecante de gel de sílice. Sin embargo, otros mecanismos de absorción del vapor o de la humedad no están fuera del ámbito de la presente invención. Otros materiales de absorción del vapor o de la humedad incluyen desecantes y humectantes fabricados a partir de materiales inorgánicos, tales como zeolitas y alúminas. Tales materiales de absorción del vapor o de la humedad tienen altas capacidades de absorción del agua y formas de isoterma de absorción del agua favorables. La capacidad de absorción del agua de tales materiales varía típicamente del 20 al 50 por ciento en peso y el porcentaje de contenido de humedad que controla la humedad relativa dentro del envase de producto en un intervalo específico varía típicamente del 3 al 20 por ciento en peso. El gel de sílice es particularmente apto para permitir la hidratación en medio, en un extremo inferior, de cualquiera de los valores del 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 o 40 % de HR a, en un extremo superior, de cualquiera de los valores del 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, o 40 % de HR. El % de HR en gel de sílice es capaz de adsorber hasta el 35 % de su propio peso en humedad (preferentemente hasta el 30 %) y, por tanto, es capaz de mantener los niveles de % de HR hasta el 50 %. La bolsita de gel de sílice preferida puede estar presente como bolsitas plegadas en forma de abanico Eq-Pak® o bolsitas cortadas de manera individual Eq-Pak® disponibles en el mercado a través de Sud-Chemie de Francia. En una realización preferida, el material de absorción está presente dentro de TYVEK®, que es una malla de nailon unida con fibras de HDPE y disponible en el mercado a través de E.I. Dupont de Nemours de Wilmington, Delaware.

En diversas realizaciones, el término "hidratación parcial" se refiere a un material higroscópico que está menos que completamente saturado. El material higroscópico (por ejemplo, gel de sílice) puede tener un intervalo de contenido de humedad de, en un extremo inferior, cualquiera de los valores del 8,4, 8,8, 9,2, 9,6, 10, 10,4, 10,8, 11,2, 11,6, 12, 12,5, 12,9, 13,3, 13,7, 14,1, 14,6, 15, 15,4, 15,8, 16,2, 16,6, 17, 17,4, 17,8, 18,2 o 18,6 % p/p a, en un extremo superior, cualquiera de los valores del 9,2, 9,6, 10, 10,4, 10,8, 11,2, 11,6, 12, 12,5, 12,9, 13,3, 13,7, 14,1, 14,6, 15, 15,4, 15,8, 16,2, 16,6, 17, 17,4, 17,8, 18,2 o 18,6 %. Además de los intervalos, tales realizaciones incluyen todos los valores singulares mencionados anteriormente, es decir, el contenido de humedad puede ser del 8,4, 8,8, 9,2 %, etc., al 18,6 % p/p. Los valores anteriores son en p/p de la masa total basándose en el material que está completamente seco al 0 % p/p y completamente saturado a aproximadamente el 30 %-31 % (en peso de agua/en peso de material higroscópico). En otra realización, tal intervalo se puede expresar como el intervalo de porcentaje de humedad relativa del envase controlado, normalmente menos de 500 cc en volumen, de, en un extremo inferior, cualquiera de los valores del 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 o 40 a, en un extremo superior, cualquiera de los valores del 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, o 40 % de HR, incluyendo todos los valores singulares dentro de estos intervalos, así como otros intervalos enseñados en el presente documento.

Las realizaciones preferidas de bolsitas de desecante son bolsas TYVEK® de 50x70 mm que contienen 2 - 10 gramos (por ejemplo, 4 u 8 gramos) de gel de sílice parcialmente hidratado (Eq-pak®). Las bolsitas Eq-pak® pueden proporcionar del 15 % al 40 % de HR dentro del envase de producto. Estas bolsitas pueden venir en dos formas: (1) plegadas en forma de abanico, que es una tira de bolsitas conectadas de aproximadamente 1000 por bolsa y (2) cortadas de manera individual, que se suministran en bolsas de 100 cada una.

Las realizaciones específicas de los desecantes **A**, **B** y **C** se exponen en las Tablas 1-3:

Tabla 1

"A"	Eq-Pak del 30 % de HR
Material absorbente	Gel de sílice
Tamaño/Capacidad	Peso neto: 8,0 g (+/- 10 %) de gel de sílice. Humedad relativa en el envasado: 30 % de HR (+/- 3 %) a 20 °C (+/- 3 °C)
Misc	Nivel de humedad residual: 15,8 % p/p (+/- 1 %)
Material de recipiente (bolsita de desecante)	Tyvek®
Dimensiones	Longitud: 70 mm Ancho: 50 mm

Tabla 2

"B"	Eq-Pak del 20 % de HR
Material absorbente	Gel de sílice
Tamaño/Capacidad	Peso neto: 8,0 g (+/- 10 %) de gel de sílice. Humedad relativa en el envasado: 20 % de HR (+/- 3 %) a 20 °C (+/- 3 °C)
Misc	Nivel de humedad residual: 11,3 % p/p (+/- 1 %)

(continuación)

"B"	Eq-Pak del 20 % de HR
Material de recipiente (bolsita de desecante)	Tyvek®
Dimensiones	Longitud: 70 mm Ancho: 50 mm

Tabla 3

"C"	Eq-Pak del 10 % de HR
Material absorbente	Gel de sílice
Tamaño/Capacidad	Peso neto: 8,0 g (+/- 10 %) de gel de sílice. Humedad relativa en el envasado: 10 % de HR (+/- 3 %) a 20 °C (+/- 3 °C)
Misc	Nivel de humedad residual: 6,8 % p/p (+/- 1 %)
Material de recipiente (bolsita de desecante)	Tyvek®
Dimensiones	Longitud: 70 mm Ancho: 50 mm

La HR de las bolsitas de desecante se puede medir, por ejemplo, mediante el sellado de una bolsita de desecante dentro de una pequeña bolsa de laminado de hoja, después, mediante la introducción de una sonda de HR estrecha y puntiaguda en la bolsa y el registro de la HR cuando se logra un valor estable (es decir, poca o ninguna variación), que, como ejemplo, se produce típicamente en dos minutos. Típicamente, se usa un medidor Rotronic Hygropalm con sonda SC04, aunque se pueden emplear otros dispositivos/técnicas de medición sin alejarse del ámbito de la invención.

Otros materiales de absorción de la humedad ejemplares incluyen, pero sin limitación, alúmina, bauxita, anhídrido, sulfato de calcio, arcilla de absorción de agua, arcilla de bentonita activada, tamiz molecular de zeolita y otros materiales similares que incluyen, opcionalmente, un indicador de color sensible a la humedad, tal como cloruro de cobalto, para indicar cuándo el desecante ya no es operable.

El desecante debe estar presente en una cantidad suficiente como para absorber cualquier exceso de humedad dentro del envase. Cuando se usa gel de sílice, y en un ejemplo, de 1 g a 12 g de gel de sílice resulta suficiente para un inhalador de polvo seco típico. Además, el desecante puede estar presente en una cantidad suficiente como para absorber cualquier humedad que posiblemente entre del entorno externo o que esté presente en los polímeros usados para fabricar el dispositivo. También resulta posible colocar el desecante adyacente al dispositivo de inhalación. Como ejemplo, en las realizaciones en las que un material de envoltura envuelve el dispositivo de inhalación, el desecante puede estar presente en el mismo de manera suelta o de flujo libre. En otras realizaciones, el desecante se puede proteger en el interior de la envoltura mediante estructuras conocidas en la técnica, tales como aquellas desveladas en el documento WO 01/98174.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento de producción de un producto farmacológico. El procedimiento comprende someter un material higroscópico a una exposición a la humedad (por ejemplo, agua o humedad) suficiente como para lograr un contenido de humedad predeterminado y, por lo tanto, una humedad relativa predeterminada (por ejemplo, mediante hidratación parcial, tal como se describe en el presente documento); combinar el material higroscópico con un dispositivo de inhalación que incluye en su interior una composición farmacéutica que comprende 2-furancarboxilato de (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-17-[[[(fluorometil)tio]carbonil]-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrostano-1,4-dien-17-ilo o un solvato del mismo y, después, encerrar el dispositivo de inhalación de polvo seco y el material higroscópico dentro de un envase para definir un volumen encerrado en su interior, en el que el nivel de hidratación del material higroscópico es tal que el volumen encerrado tiene un % de HR del 20 al 40 % de HR. Tales condiciones de exposición a la humedad relacionadas con la exposición a la humedad relativa predeterminada se describen en el presente documento. La invención también incluye productos farmacológicos fabricados mediante tales procedimientos. La HR dentro del recipiente protector de humedad que encierra el producto farmacológico se puede medir mediante la introducción de una sonda de RH estrecha y puntiaguda en la bolsa y el registro de la HR cuando se logra un valor estable. Típicamente, se usa un medidor Rotronic Hygropalm con sonda SC04, aunque se pueden usar otros dispositivos/técnicas de medición.

A fin de profundizar más en lo anterior, el dispositivo de inhalación de polvo seco y el material higroscópico se combinan mediante su colocación lo suficientemente cerca como para que estos se puedan envasar usando técnicas aceptadas, por ejemplo, en una realización preferida, el dispositivo y el material higroscópico se colocan en una bandeja y, posteriormente, se encierran mediante la colocación de una tapa sobre la apertura de la bandeja.

La presente invención resulta altamente ventajosa. En virtud de los elementos del producto farmacológico, la composición de polvo seco puede ser capaz de presentar una masa de partículas finas (FPM) que es relativamente estable, por ejemplo, en una realización, puede desviarse no más del +/- 15 % del valor nominal del 20 % del contenido nominal total de fármaco por ampolla (es decir, el 17-23 %) para el compuesto durante la vida útil del producto de 2 años cuando el producto se almacena a entre el 50 y el 60 % de HR y entre 20 °C y 25 °C y, en otra realización, cuando el producto se almacena al 75 % de HR y 30 °C.

La **Figura 19** es un dibujo que representa una realización preferida de un producto farmacológico **100** según la presente invención. Se debe apreciar que otras realizaciones se abarcan en el ámbito de la presente invención y que esta realización específica no sirve para limitar ese ámbito.

5 Tal como muestra, el producto farmacológico **100** incluye un envase **110** en la forma de una bandeja **120** y una tapa **130**. La bandeja **120** se conforma para recibir un dispositivo **140** de inhalación de polvo seco en la misma. Los nervios **125a**, **125b**, **125c**, **125d**, **125e**, **125f**, **125g**, **125h** y **125i** están presentes para minimizar o evitar el movimiento del dispositivo **140** en la misma. Entre el dispositivo **140** y la bandeja **120** también se ilustra el material higroscópico **150**. En esta realización, el material higroscópico **150** está presente en la forma de un envase de desecante suelto. La tapa **130** sirve para encerrar el dispositivo **140** y el material higroscópico **150** dentro de la
10 bandeja **120** cuando se sella a la bandeja. Tal como se representa, la tapa **130** contiene una lengüeta **160** para permitir la retirada relativa de la tapa **130** de la bandeja **120**. El dispositivo **140** se puede usar posteriormente de manera convencional.

La **Figura 20** muestra la tapa **130** sellada a la bandeja **120** con el dispositivo y el material higroscópico contenidos en la misma.

15 A continuación, se describirá la invención con respecto a los siguientes ejemplos. Se debe apreciar que estos ejemplos se exponen con el fin de ilustrar la invención y no limitan el ámbito de la invención, tal como se define en las reivindicaciones.

Definición de los términos

Los siguientes términos se usan en el presente documento:

20 La "lactosa de calidad de inhalación" está comprendida de monohidrato de alfa lactosa que tiene una forma y una distribución de tamaño de partículas predeterminadas. Una fuente de lactosa de calidad de inhalación es la Friesland Campina Domo en los Países Bajos.

El "laminado de hoja 1", tal como se usa en el presente documento, consiste en una lámina en capas de tereftalato de poliéster orientado (12 µm), papel de aluminio (9 µm) y polietileno de baja densidad (35 µm).

25 El "laminado de hoja 2", tal como se usa en el presente documento, consiste en una lámina en capas de tereftalato de poliéster orientado (12 µm), adhesivo (4 gsm), papel de aluminio (12 µm), adhesivo (3 gsm) y polietileno de baja densidad (50 µm).

El "equipo de mezclado convencional" indica que el mezclado se realizó usando mezcladoras de alta cizalla a una escala de 4-35 kg. Los ejemplos de mezcladora de alta cizalla son la mezcladora de alta velocidad PMA y TRV.

30 El "equipo de carga convencional" indica que la carga se realizó usando el equipo descrito en la patente estadounidense n.º 5.187.921A o la publicación estadounidense n.º 2005-0183395.

El "dispositivo", tal como se usa en el presente documento en los ejemplos, se refiere al dispositivo de inhalación descrito en la publicación estadounidense n.º 2008-0308102 A1.

35 La "cámara de estabilidad convencional" son cámaras de entorno que pueden lograr una exactitud de temperatura y una precisión de +/- 2 °C y una exactitud de HR y una precisión del +/- 5 % de HR.

40 El "impacto en cascada" se refiere al Aparato 5 en *General Chapter <601> Aerosols, Nasal Sprays, MDIs & DPIs: Uniformity of Dosage Units* (MDI y DPI) USP30 usado a 60 l/min durante una duración de 4 segundos por accionamiento. Típicamente, se descargan de 10 a 20 accionamientos por determinación. La "masa de partículas finas" se define como la suma de la deposición en la Etapa 2 a la Etapa 5 y se calcula como el porcentaje de la diana de fármaco nominal contenido en cada ampolla individual.

La "HPLC" se refiere a la cromatografía líquida de alto rendimiento convencional.

La "detección UV/visible" indica un detector ultravioleta en la salida de la HPLC.

La "detección de fluorescencia" indica un detector de fluorescencia en la salida de la HPLC.

45 Los "finos de lactosa" son la proporción de la distribución de tamaño de partículas menor de 15 µm, medida mediante la difracción por láser de una suspensión (dispersión en seco), o menor de 4,5 µm de una dispersión de aire (dispersión en seco).

El Compuesto "A" se refiere a 2-furancarboxilato de (6α,11β,16α,17α)-6,9-difluoro-17-[[fluorometil]tio]carbonil]-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrostano-1,4-dien-17-ilo.

50 El Compuesto "B" se refiere a acetato de trifenilo de 4-[(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol. Las cantidades del Compuesto B citadas en los ejemplos son para la base libre. La representación gráfica del rendimiento del Compuesto "B" en todos los ejemplos se puede encontrar en la solicitud

de patente internacional PCT, presentada de manera simultánea con el presente documento, que reivindica la prioridad de la serie n.º 61/378.412 presentada el 30 de agosto de 2010, cuya divulgación se incorpora en el presente documento a modo de referencia en su totalidad.

5 El producto sin proteger se refiere a un producto sin proteger de la humedad y se ha usado de manera intercambiable con el término "puro".

Ejemplo 1

Relación del desecante, la humedad y la temperatura con la masa de partículas finas de la formulación inhalable

El laminado de hoja 1 (envuelto) y el laminado de hoja 1 con un desecante (envuelto con desecante) se emplean en este ejemplo.

10 Las mezclas se fabricaron y se cargaron usando un equipo convencional. Las mezclas se envasaron en tiras como sustancias activas individuales y en dispositivos como productos activos duales (es decir, una tira de cada sustancia activa). Las mezclas consistían en cuatro niveles de principio activo, 50 µg y 800 µg del Compuesto A, y el resto hasta 12,5 mg de lactosa de calidad de inhalación (finos de lactosa del 7 % y el 4 % < a 4,5 micrómetros mediante dispersión en seco, respectivamente), y 100 µg y 6,25 µg del Compuesto B, el 1 % de estearato de magnesio, y el resto hasta 12,5 mg de lactosa de calidad de inhalación (finos de lactosa del 8 % < 15 micrómetros mediante dispersión en húmedo). El contenido de fármaco del dispositivo envasado final fue de 6,25 µg/50 µg, 6,25 µg/800 µg, 100 µg/50 µg y 100 µg/800 µg del Compuesto B y el Compuesto A, respectivamente (en lo sucesivo denominado como 6,25/50, 6,25/800, 100/50 y 100/800). Los dispositivos se envolvieron o envolvieron con un envase de desecante, usando el laminado de hoja 1. El desecante consistió en un Eq-pak® de 8 g del 20 % de HR. La humedad relativa dentro de los envases envueltos sin desecante fue de aproximadamente el 45 % de HR. Los dispositivos envueltos se almacenaron posteriormente en cámaras de estabilidad convencionales y las condiciones de almacenamiento fueron de 25 °C y el 60 % de HR, 30 °C y el 75 % de HR y 40 °C y el 75 % de HR. Las muestras se analizaron para determinar la masa de partículas finas en intervalos de tiempo de hasta 24 meses para las muestras almacenadas a 25 °C y el 60 % de HR y hasta 6 meses para las muestras almacenadas a 30 °C y el 75 % de HR y 40 °C y el 75 % de HR. La masa de partículas finas se determinó usando el impacto en cascada con HPLC acoplada a la detección UV/visible y/o de fluorescencia.

Las Figuras 1-3 son ilustrativas de los cambios en total de la masa de partículas finas como porcentaje del fármaco nominal por dosis (% nominal), en función de tanto el desecante como de las condiciones de almacenamiento en intervalos de tiempo seleccionados para las muestras de 6,25/50, 6,25/800, 100/50 y 100/800 envueltas (OW en inglés) y envueltas con desecante (OW+D en inglés). Más específicamente, Las Figuras 1-3 muestran los cambios en la masa de partículas finas (% nominal) para las mezclas de 6,25/50, 100/50, 6,25/800 y 100/800 para el Compuesto A a 25 °C/60 % de HR, 30 °C/75 % de HR y 40 °C/75 % de HR, respectivamente.

Ejemplo 2

Relación del desecante, la humedad y la temperatura con la masa de partículas finas de la formulación inhalable

35 Las mezclas se fabricaron y se cargaron usando un equipo convencional. El dispositivo de inhalación contenía dos envases en forma de tira de ampollas pelables, el primero que contenía una mezcla de 12,5 µg del Compuesto B, el 1 % de estearato de magnesio y el resto hasta 12,5 mg de lactosa de calidad de inhalación (finos de lactosa del 4,5 % < a 4,5 micrómetros mediante dispersión en seco) y la segunda tira de ampollas pelables que contenía 50 µg del Compuesto A y el resto hasta 12,5 mg de lactosa de calidad de inhalación (finos de lactosa del 6,5 % < a 4,5 micrómetros mediante dispersión en seco). Las muestras se dejaron sin proteger, se envolvieron o envolvieron con un envase de desecante, usando el laminado de hoja 2. Los valores de humedad del desecante fueron del 15 % (8 g de Eq-pak®, del 10 % de HR, más 8 g de Eq-pak®, del 20 % de HR), el 20 % (8 g de Eq-pak®, del 20 % de HR) y el 30 % (8 g de Eq-pak®, del 30 % de HR). La HR dentro de los envases OW fue de aproximadamente el 45 % de HR. Las muestras envueltas y las muestras envueltas con desecante se almacenaron posteriormente en cámaras de estabilidad convencionales y las condiciones de almacenamiento fueron de 25 °C y el 60 % de HR y 40 °C y el 75 % de HR. Las muestras sin proteger se almacenaron en cámaras de estabilidad convencionales y las condiciones de almacenamiento fueron de 25 °C y el 75 % de HR. Las muestras se analizaron para determinar la masa de partículas finas inicialmente y en intervalos de tiempo de hasta 3 meses para el producto sin proteger almacenado a 25 °C y el 75 % de HR, de hasta 6 meses para las muestras envueltas y envueltas con desecante almacenadas a 40 °C y el 75 % de HR y de hasta 9 o 12 meses para las muestras envueltas y envueltas con desecante almacenadas a 25 °C y el 60 % de HR. La masa de partículas finas se determinó usando el impacto en cascada con HPLC acoplada a la detección UV/visible y de fluorescencia.

Las Figuras 4-5 son ilustrativas de los cambios en total de la masa de partículas finas como porcentaje del fármaco nominal por dosis (% nominal), en función de tanto el tiempo de almacenamiento como de los valores de HR de desecante. La Figura 4 muestra los valores de masa de partículas finas para las muestras almacenadas envueltas (OW) y envueltas con desecante (OW+D) a 25 °C y sin proteger a 25 °C y el 75 % de HR en intervalos de tiempo seleccionados para el Compuesto A. La Figura 5 muestra los valores de masa de partículas finas para las muestras almacenadas envueltas (OW) y envueltas con desecante (OW+D) a 40 °C en intervalos de tiempo seleccionados

para el Compuesto A.

Ejemplo 3

Relación del desecante, la humedad y la temperatura con la masa de partículas finas de la formulación inhalable

5 Las mezclas se fabricaron y se cargaron usando un equipo convencional. Las mezclas se envasaron en tiras como
sustancias activas individuales y en dispositivos como productos activos duales (es decir, una tira de cada sustancia
activa). Las mezclas consistían en tres niveles de principio activo, 50 µg, 100 µg y 200 µg del Compuesto A, y el
resto hasta 12,5 mg de lactosa de calidad de inhalación (finos de lactosa del 7 %, el 6,2 % y el 5,7 % < a 4,5
micrómetros mediante dispersión en seco), 25 µg del Compuesto B, el 1 % de estearato de magnesio, y el resto
10 hasta 12,5 mg de lactosa de calidad de inhalación (finos de lactosa del 4,5 % < a 4,5 micrómetros mediante
dispersión en seco). El contenido de fármaco del dispositivo envasado final fue de 50 µg/25 µg, 100 µg/25 µg y
200 µg/25 µg del Compuesto A y el Compuesto B, respectivamente (en lo sucesivo denominado como 50/25, 100/25
y 200/25). Los dispositivos se envolvieron con un envase de desecante (usando el laminado de hoja 1) o se dejaron
sin proteger. El desecante consistió en un 10 % (8 g de Eq-pak®, del 10 % de HR), el 15 % (8 g de Eq-pak®, del
10 % de HR, más 8 g de Eq-pak®, del 20 % de HR), el 20 % (8 g de Eq-pak®, del 20 % de HR), el 30 % (8 g de Eq-
15 pak®, del 30 % de HR) y el 40 % (8 g de Eq-pak®, del 40 % de HR). Los dispositivos envueltos se almacenaron
posteriormente en cámaras de estabilidad convencionales y las condiciones de almacenamiento fueron de 25 °C y el
60 % de HR y 40 °C y el 75 % de HR. Las muestras se analizaron para determinar la masa de partículas finas en
intervalos de tiempo de hasta 6 meses para las muestras almacenadas a 25 °C y el 60 % de HR y hasta 7 meses
20 para las muestras almacenadas a 40 °C y el 75 % de HR. La masa de partículas finas se determinó usando el
impacto en cascada con HPLC acoplada a la detección UV/visible y/o de fluorescencia.

Las Figuras 6-8 son ilustrativas de los cambios en total de la masa de partículas finas como porcentaje del fármaco
nominal por dosis (% nominal), en función de tanto el desecante como las condiciones de almacenamiento en
intervalos de tiempo seleccionados para las muestras de 50/25, 100/25 y 200/25 envueltas con desecante (OW+D) y
sin proteger y, más específicamente, muestran los cambios en la masa de partículas finas (% nominal) para las
25 mezclas de 50/25, 100/25 y 200/25 para el Compuesto A a 25 °C/60 % de HR y 40 °C/75 % de HR, respectivamente.

Ejemplo 4

Relación del desecante, la humedad y la temperatura con el diámetro aerodinámico mediano en masa (MMAD en
inglés) de la formulación inhalable

30 Las mezclas se fabricaron y se cargaron usando un equipo convencional. El dispositivo de inhalación contenía dos
envases en forma de tira de ampollas pelables, el primero que contenía una mezcla de 12,5 µg del Compuesto B, el
1 % de estearato de magnesio y el resto hasta 12,5 mg de lactosa de calidad de inhalación (finos de lactosa del
4,5 % < a 4,5 micrómetros mediante dispersión en seco) y la segunda tira de ampollas pelables que contenía 50 µg
del Compuesto A y el resto hasta 12,5 mg de lactosa de calidad de inhalación (finos de lactosa del 6,5 % < a 4,5
micrómetros mediante dispersión en seco). Las muestras se dejaron sin proteger, se envolvieron o envolvieron con
35 un envase de desecante, usando el laminado de hoja 2. Los valores de humedad del desecante fueron del 15 % (8 g
de Eq-pak®, del 10 % de HR, más 8 g de Eq-pak®, del 20 % de HR), el 20 % (8 g de Eq-pak®, del 20 % de HR) y el
30 % (8 g de Eq-pak®, del 30 % de HR). La HR dentro de los envases OW fue de aproximadamente el 45 % de HR.
Las muestras envueltas y las muestras envueltas con desecante se almacenaron posteriormente en cámaras de
estabilidad convencionales y las condiciones de almacenamiento fueron de 25 °C y el 60 % de HR y 40 °C y el 75 %
40 de HR. Las muestras sin proteger se almacenaron en cámaras de estabilidad convencionales y las condiciones de
almacenamiento fueron de 25 °C y el 75 % de HR. Las muestras se analizaron para determinar el MMAD
inicialmente y en intervalos de tiempo de hasta 3 meses para el producto sin proteger almacenado a 25 °C y el 75 %
de HR, de hasta 6 meses para las muestras envueltas y envueltas con desecante almacenadas a 40 °C y el 75 % de
HR y de hasta 9 o 12 meses para las muestras envueltas y envueltas con desecante almacenadas a 25 °C y el 60 %
45 de HR. El MMAD se determinó usando el impacto en cascada con HPLC acoplada a la detección UV/visible y de
fluorescencia.

Las Figuras 9-10 son ilustrativas de los cambios en el MMAD, en micrómetros, en función de tanto el tiempo de
almacenamiento como de los valores de HR de desecante. La Figura 9 muestra los valores de MMAD para las
muestras almacenadas envueltas (OW) y envueltas con desecante (OW+D) a 25 °C y sin proteger (puras) a 25 °C y
50 el 75 % de HR en intervalos de tiempo seleccionados para el Compuesto A. La Figura 10 muestra los valores de
MMAD para las muestras almacenadas envueltas (OW) y envueltas con desecante (OW+D) a 40 °C en intervalos de
tiempo seleccionados para el Compuesto A.

Ejemplo 5

55 Relación del desecante, la humedad y la temperatura con el diámetro aerodinámico mediano en masa (MMAD) de la
formulación inhalable

Las mezclas se fabricaron y se cargaron usando un equipo convencional. Las mezclas se envasaron en tiras como
sustancias activas individuales y en dispositivos como productos activos duales (es decir, una tira de cada sustancia

activa). Las mezclas consistían en tres niveles de principio activo, 50 µg, 100 µg y 200 µg del Compuesto A, y el resto hasta 12,5 mg de lactosa de calidad de inhalación (finos de lactosa del 7 %, el 6,2 % y el 5,7 % < a 4,5 micrómetros mediante dispersión en seco, respectivamente), 25 µg del Compuesto B, el 1 % de estearato de magnesio, y el resto hasta 12,5 mg de lactosa de calidad de inhalación (finos de lactosa del 4,5 % < 4,5 micrómetros mediante dispersión en seco). El contenido de fármaco del dispositivo envasado final fue de 50 µg/25 µg, 100 µg/25 µg y 200 µg/25 µg del Compuesto A y el Compuesto B, respectivamente (en lo sucesivo denominado como 50/25, 100/25 y 200/25). Los dispositivos se envolvieron con un envase de desecante (usando el laminado de hoja 1) o se dejaron sin proteger (puros). Los valores de humedad del desecante fueron del 10 % (8 g de Eq-pak®, del 10 % de HR), el 15 % (8 g de Eq-pak®, del 10 % de HR, más 8 g de Eq-pak®, del 20 % de HR), el 20 % (8 g de Eq-pak®, del 20 % de HR), el 30 % (8 g de Eq-pak®, del 30 % de HR) y el 40 % (8 g de Eq-pak®, del 40 % de HR). Los dispositivos envueltos y desecados se almacenaron posteriormente en cámaras de estabilidad convencionales y las condiciones de almacenamiento fueron de 25 °C y el 60 % de HR y 40 °C y el 75 % de HR. Las muestras se analizaron para determinar el diámetro aerodinámico mediano en masa (MMAD) en intervalos de tiempo de hasta 6 meses para las muestras almacenadas a 25 °C y el 60 % de HR y hasta 7 meses para las muestras almacenadas a 40 °C y el 75 % de HR. El MMAD se determinó usando el impacto en cascada con HPLC acoplada a la detección UV/visible y de fluorescencia.

Las Figuras 11-13 son ilustrativas de los cambios en total del diámetro aerodinámico mediano en masa en micrómetros, en función de tanto el desecante como de las condiciones de almacenamiento en intervalos de tiempo seleccionados para las muestras de 50/25, 100/25 y 200/25 envueltas con desecante (OW+D) y sin proteger. Más específicamente, las Figuras 11-13 muestran los cambios en el diámetro aerodinámico mediano en masa para las mezclas de 50/25, 100/25 y 200/25 para el Compuesto A a 25 °C/60 % y 40 °C/75 % de HR, respectivamente.

Ejemplo 6

Relación del desecante, la humedad y la temperatura con la desviación típica geométrica (GSD en inglés) de la formulación inhalable

Las mezclas se fabricaron y se cargaron usando un equipo convencional. El dispositivo de inhalación contenía dos envases en forma de tira de ampollas pelables, el primero que contenía una mezcla de 12,5 µg del Compuesto B, el 1 % de estearato de magnesio y el resto hasta 12,5 mg de lactosa de calidad de inhalación (finos de lactosa del 4,5 % < a 4,5 micrómetros mediante dispersión en seco) y la segunda tira de ampollas pelables que contenía 50 µg del Compuesto A y el resto hasta 12,5 mg de lactosa de calidad de inhalación (finos de lactosa del 6,5 % < a 4,5 micrómetros mediante dispersión en seco). Las muestras se dejaron sin proteger, se envolvieron o envolvieron con un envase de desecante, usando el laminado de hoja 2. Los valores de humedad del desecante fueron del 15 % (8 g de Eq-pak®, del 10 % de HR, más 8 g de Eq-pak®, del 20 % de HR), el 20 % (8 g de Eq-pak®, del 20 % de HR) y el 30 % (8 g de Eq-pak®, del 30 % de HR). La HR dentro de los envases OW fue de aproximadamente el 45 % de HR. Las muestras envueltas y las muestras envueltas con desecante se almacenaron posteriormente en cámaras de estabilidad convencionales y las condiciones de almacenamiento fueron de 25 °C y el 60 % de HR y 40 °C y el 75 % de HR. Las muestras sin proteger se almacenaron en cámaras de estabilidad convencionales y las condiciones de almacenamiento fueron de 25 °C y el 75 % de HR. Las muestras se analizaron para determinar la GSD inicialmente y en intervalos de tiempo de hasta 3 meses para el producto sin proteger almacenado a 25 °C y el 75 % de HR, de hasta 6 meses para las muestras envueltas y envueltas con desecante almacenadas a 40 °C y el 75 % de HR y de hasta 9 o 12 meses para las muestras envueltas y envueltas con desecante almacenadas a 25 °C y el 60 % de HR. La GSD se determinó usando el impacto en cascada con HPLC acoplada a la detección UV/visible y de fluorescencia.

Las Figuras 14-15 son ilustrativas de los cambios en la GSD, en función de tanto el tiempo de almacenamiento como de los valores de HR de desecante. La Figura 14 muestra los valores de GSD para las muestras almacenadas envueltas (OW) y envueltas con desecante (OW+D) a 25 °C y sin proteger a 25 °C y el 75 % de HR en intervalos de tiempo seleccionados para el Compuesto A. La Figura 15 muestra los valores de GSD para las muestras almacenadas envueltas (OW) y envueltas con desecante (OW+D) a 40 °C en intervalos de tiempo seleccionados para el Compuesto A.

Ejemplo 7

Relación del desecante, la humedad y la temperatura con la desviación típica geométrica (GSD en inglés) de la formulación inhalable

Las mezclas se fabricaron y se cargaron usando un equipo convencional. Las mezclas se envasaron en tiras como sustancias activas individuales y en dispositivos como productos activos duales (es decir, una tira de cada sustancia activa). Las mezclas consistían en tres niveles de principio activo, 50 µg, 100 µg y 200 µg del Compuesto A, y el resto hasta 12,5 mg de lactosa de calidad de inhalación (finos de lactosa del 7 %, el 6,2 % y el 5,7 % < a 4,5 micrómetros mediante dispersión en seco, respectivamente), 25 µg del Compuesto B, el 1 % de estearato de magnesio, y el resto hasta 12,5 mg de lactosa de calidad de inhalación (finos de lactosa del 4,5 % < 4,5 micrómetros mediante dispersión en seco). El contenido de fármaco del dispositivo envasado final fue de 50 µg/25 µg, 100 µg/25 µg y 200 µg/25 µg del Compuesto A y el Compuesto B, respectivamente (en lo sucesivo denominado

5 como 50/25, 100/25 y 200/25). Los dispositivos se envolvieron con un envase de desecante o se dejaron sin proteger. Los valores de humedad del desecante fueron del 10 % (8 g de Eq-pak®, del 10 % de HR), el 15 % (8 g de Eq-pak®, del 10 % de HR, más 8 g de Eq-pak®, del 20 % de HR), el 20 % (8 g de Eq-pak®, del 20 % de HR), el 30 % (8 g de Eq-pak®, del 30 % de HR) y el 40 % (8 g de Eq-pak®, del 40 % de HR). Los dispositivos envueltos (usando el laminado de hoja 1) y desecados se almacenaron posteriormente en cámaras de estabilidad convencionales, junto con dispositivos sin proteger, y las condiciones de almacenamiento fueron de 25 °C y el 60 % de HR y 40 °C y el 75 % de HR. Las muestras se analizaron para determinar la desviación típica geométrica (GSD) en intervalos de tiempo de hasta 6 meses para las muestras almacenadas a 25 °C y el 60 % de HR y hasta 7 meses para las muestras almacenadas a 40 °C y el 75 %. La GSD se determinó usando el impacto en cascada con HPLC acoplada a la detección UV/visible y de fluorescencia.

10 Las Figuras 16-18 son ilustrativas de los cambios en la desviación típica geométrica, en función de tanto el desecante como las condiciones de almacenamiento en intervalos de tiempo seleccionados para las muestras de 50/25, 100/25 y 200/25 envueltas con desecante (OW+D) y sin proteger y, más específicamente, muestran los cambios en la desviación típica geométrica para las mezclas de 50/25, 100/25 y 200/25 para el Compuesto A a 25 °C/60 % de HR y 40 °C/75 % de HR, respectivamente.

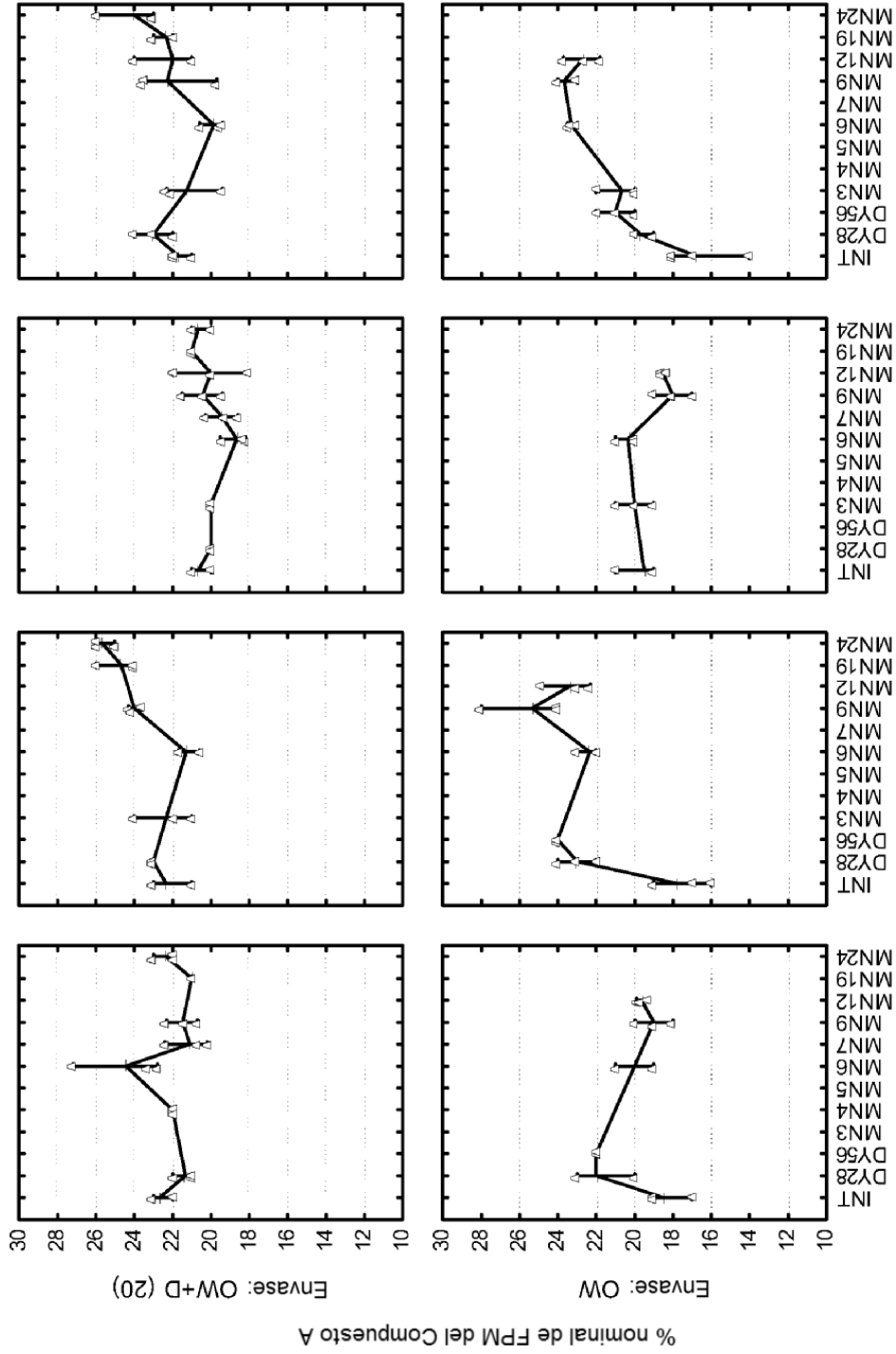
15 La solicitud de la que forman parte la presente descripción y las reivindicaciones se puede usar como base para la prioridad con respecto a cualquier solicitud posterior. Las reivindicaciones de tal solicitud posterior se pueden dirigir a cualquier característica o combinación de características descritas en la misma. Estas pueden adoptar la forma de reivindicaciones de producto, procedimiento o uso y pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, una o más de las siguientes reivindicaciones.

20

REIVINDICACIONES

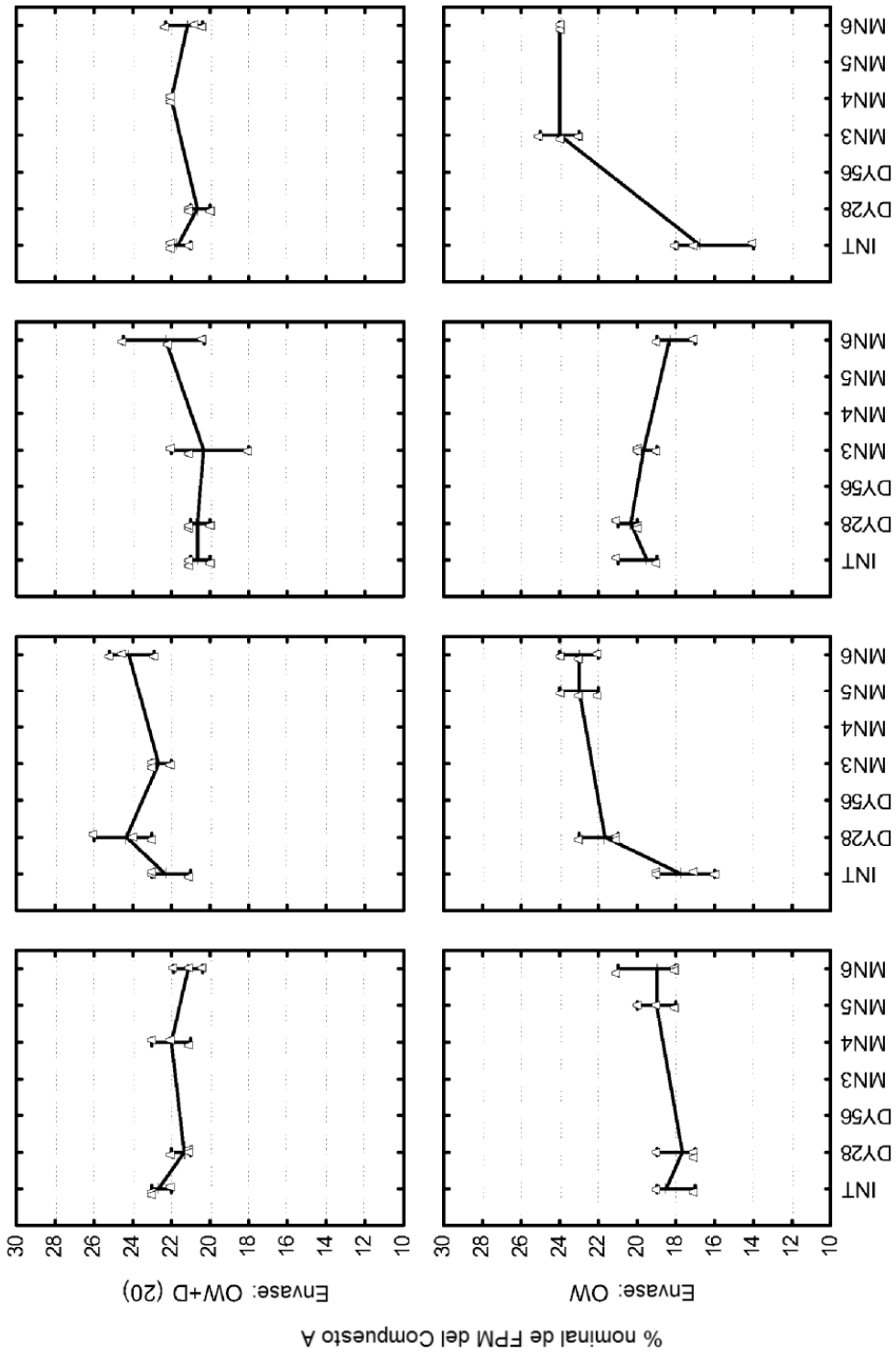
1. Un producto farmacológico que comprende:
 - 5 un dispositivo de inhalación de polvo seco que tiene una composición farmacéutica presente en el mismo, comprendiendo dicha composición farmacéutica un compuesto que es 2-furancarboxilato de (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-17-{{(fluorometil)tio}carbonil}-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-17-ilo o un solvato del mismo; un material higroscópico,
 - 10 y un envase que encierra el dispositivo de inhalación de polvo seco y el material higroscópico definiendo un volumen encerrado en el mismo, en el que dicho material higroscópico se encuentra en un estado de hidratación parcial y en el que el volumen encerrado presenta una humedad relativa del 20 % al 40 %.
2. El producto farmacológico según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es 2-furancarboxilato de (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-17-{{(fluorometil)tio}carbonil}-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-17-ilo.
3. El producto farmacológico según la reivindicación 1, en el que dicha composición farmacéutica comprende al menos un excipiente.
- 15 4. El producto farmacológico según la reivindicación 3, en el que dicho al menos un excipiente es lactosa.
5. El producto farmacológico según la reivindicación 1, en el que dicho material higroscópico comprende un desecante.
6. El producto farmacológico según la reivindicación 1, en el que dicho material higroscópico comprende gel de sílice.
- 20 7. El producto farmacológico según la reivindicación 6, en el que el gel de sílice está presente en un recinto.
8. El producto farmacológico según la reivindicación 7, en el que el gel de sílice está presente en una bolsita.
9. El producto farmacológico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la bolsita está suelta dentro del producto farmacológico.
10. El producto farmacológico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la bolsita está fija con respecto al dispositivo de inhalación.
- 25 11. El producto farmacológico según la reivindicación 1, en el que el dispositivo de inhalación de polvo seco es un dispositivo de dosis unitaria.
12. El producto farmacológico según la reivindicación 1, en el que el dispositivo de inhalación de polvo seco es un dispositivo de múltiples dosis.
- 30 13. Un producto farmacológico según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de un trastorno respiratorio.
14. Un procedimiento de producción de un producto farmacológico que comprende:
 - 35 someter un material higroscópico a una exposición de humedad suficiente como para lograr una humedad relativa predeterminada;
 - combinar el material higroscópico con un dispositivo de inhalación que contiene una composición farmacéutica en el mismo,
 - en el que la composición farmacéutica comprende 2-furancarboxilato de (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-17-{{(fluorometil)tio}carbonil}-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-17-ilo o un solvato del mismo;
 - encerrar el dispositivo de inhalación de polvo seco y el material higroscópico dentro de un envase para definir un volumen encerrado en el mismo formando un producto farmacológico y en el que el nivel de hidratación del
 - 40 material higroscópico es tal que el volumen encerrado tiene una humedad relativa del 20 % al 40 %.
15. Un producto farmacológico producido según el procedimiento de la reivindicación 14.

Figura 1



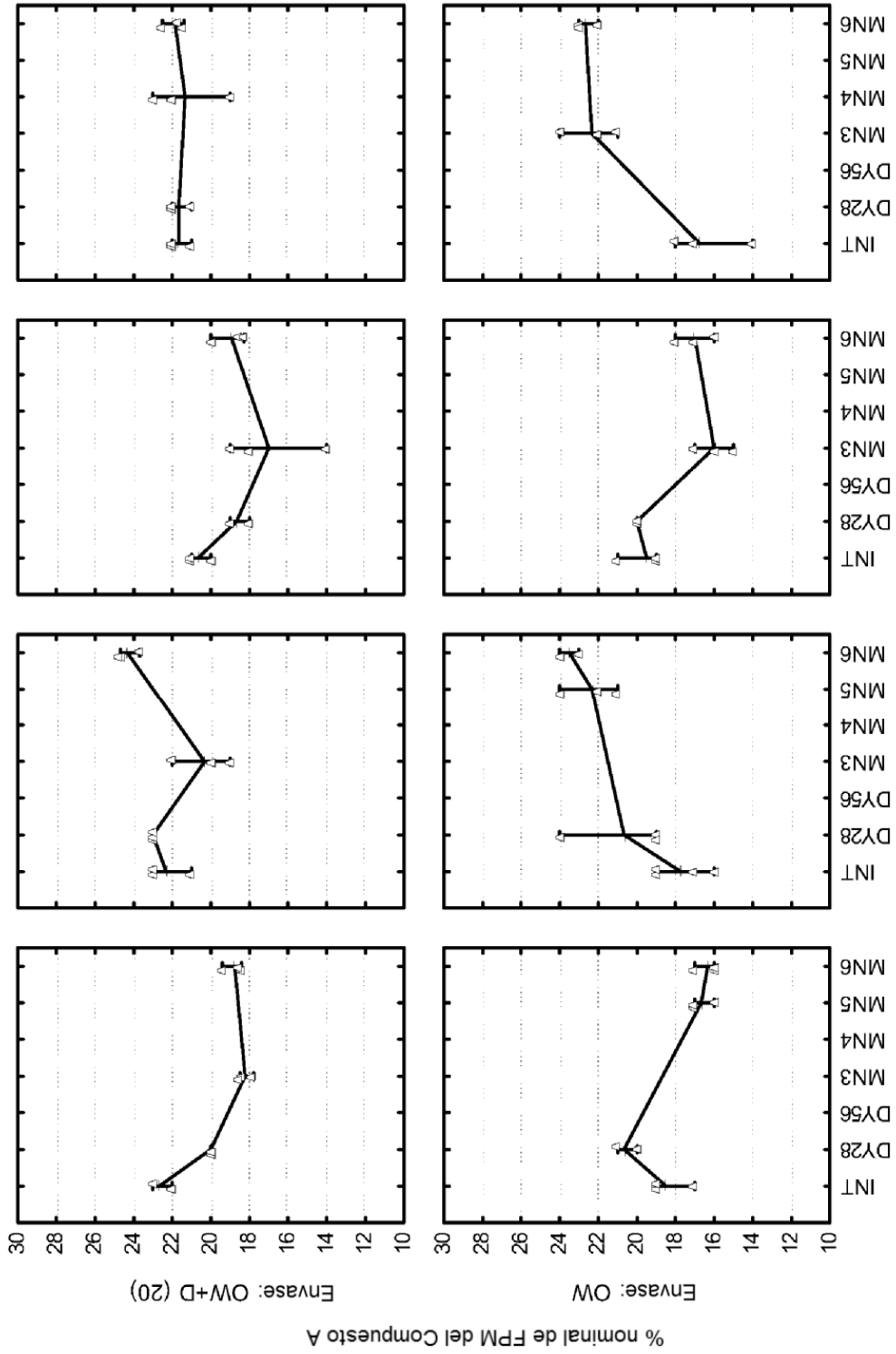
División de resistencia: 6,25_50 División de resistencia: 6,25_800 División de resistencia: 100_50 División de resistencia: 100_800
 Momento puntual

Figura 2



División de resistencia: 6,25_50 División de resistencia: 6,25_800 División de resistencia: 100_50 División de resistencia: 100_800
Momento puntual

Figura 3



División de resistencia: 6,25_50 División de resistencia: 6,25_800 División de resistencia: 100_50 División de resistencia: 100_800
Momento puntual

Figura 4

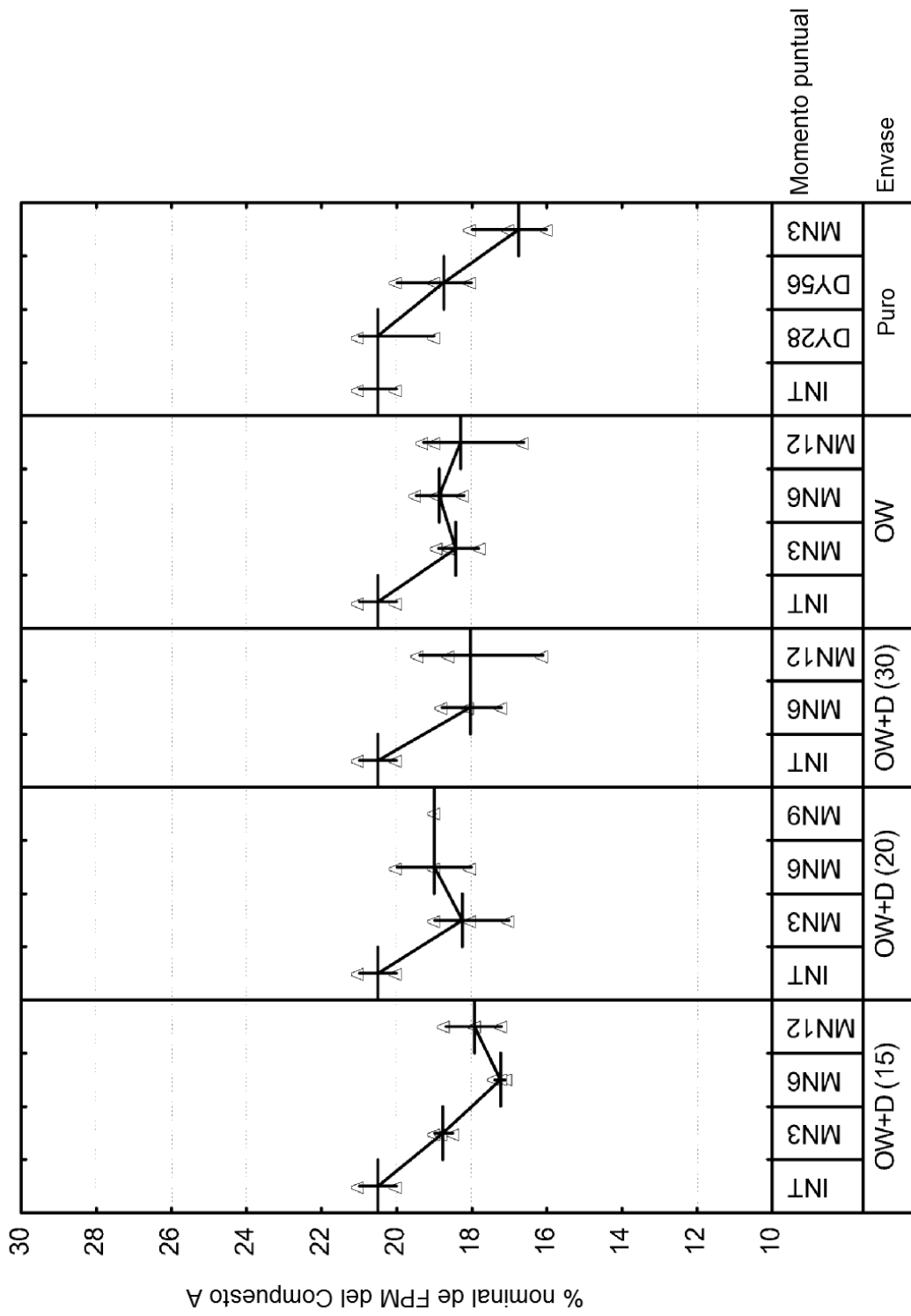


Figura 5

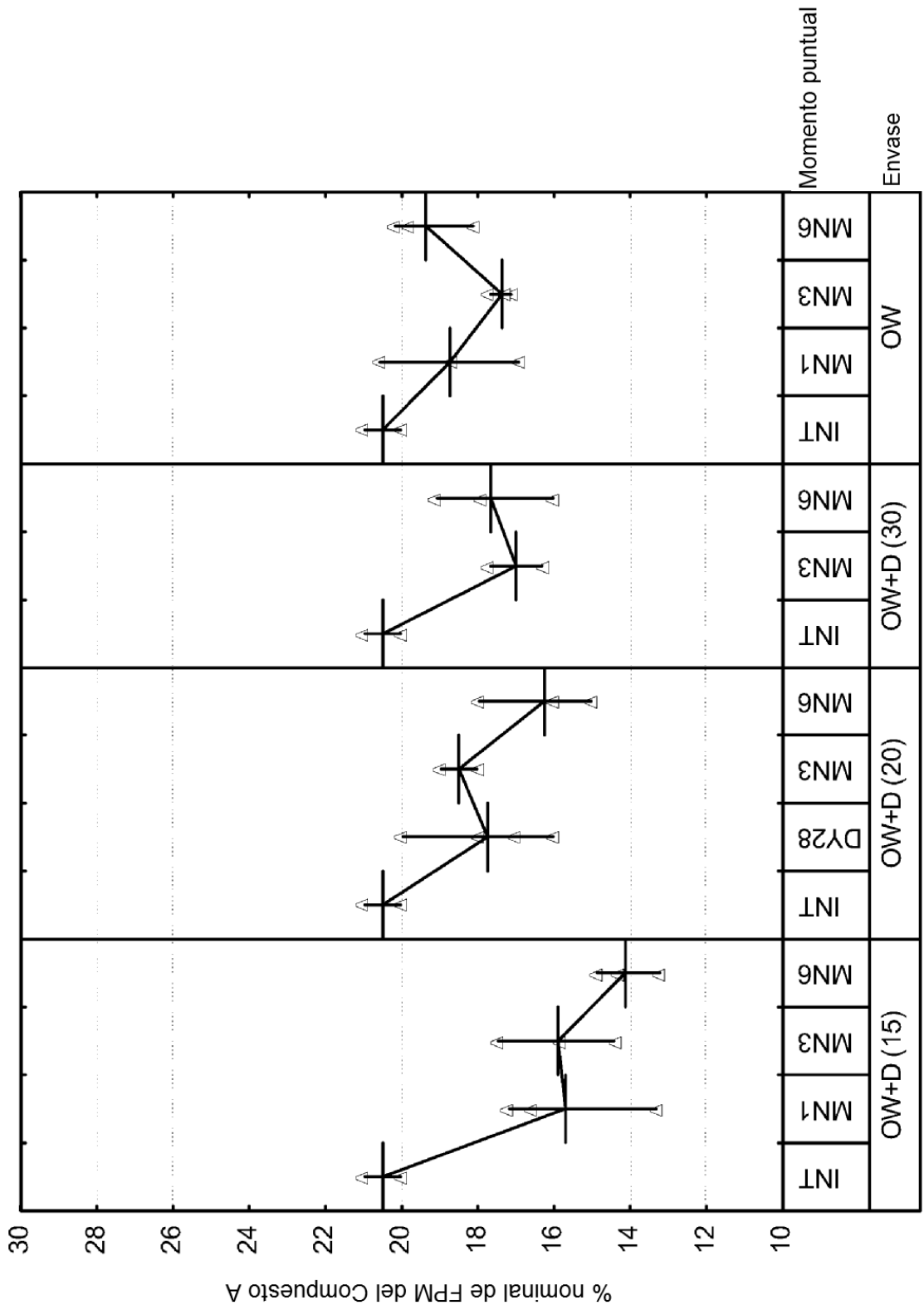


Figura 6

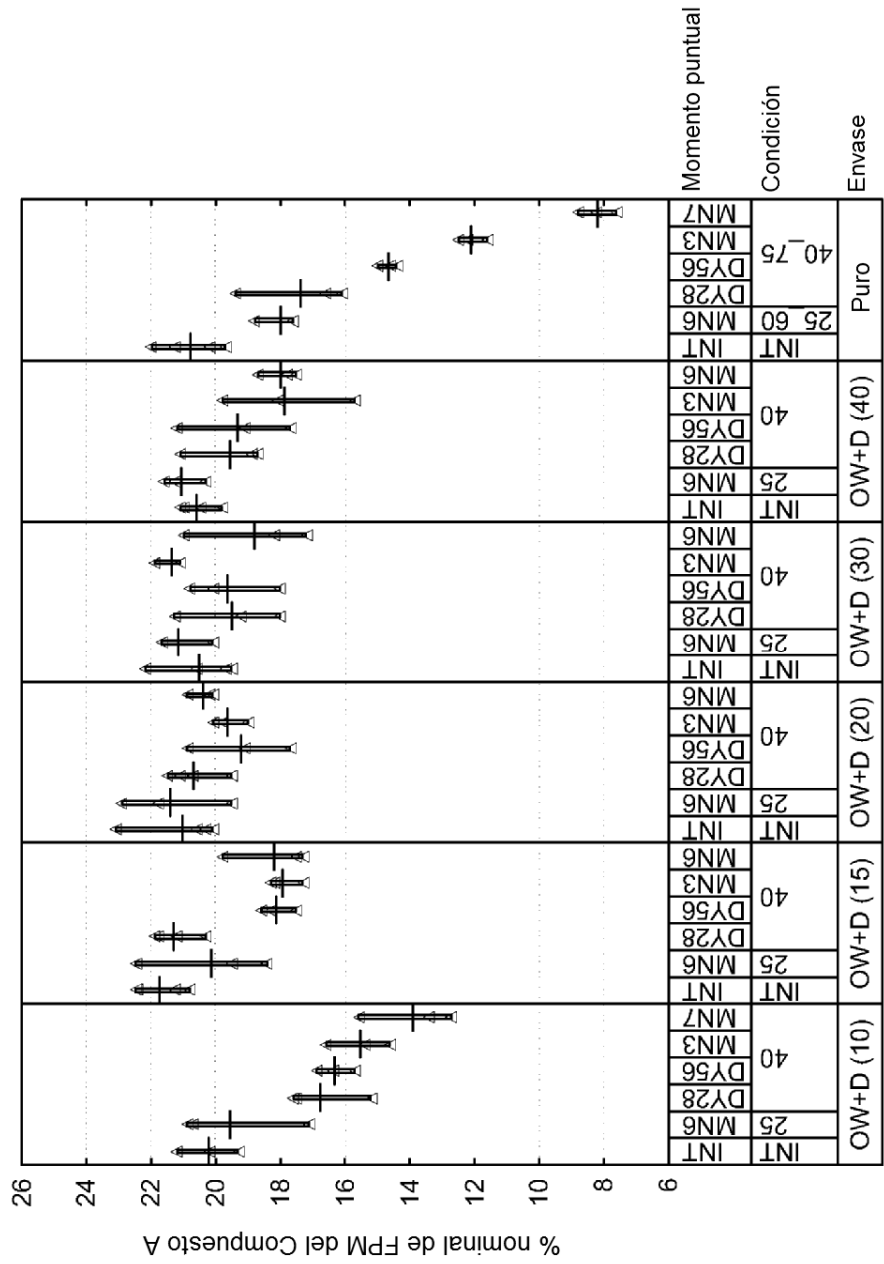


Figura 7

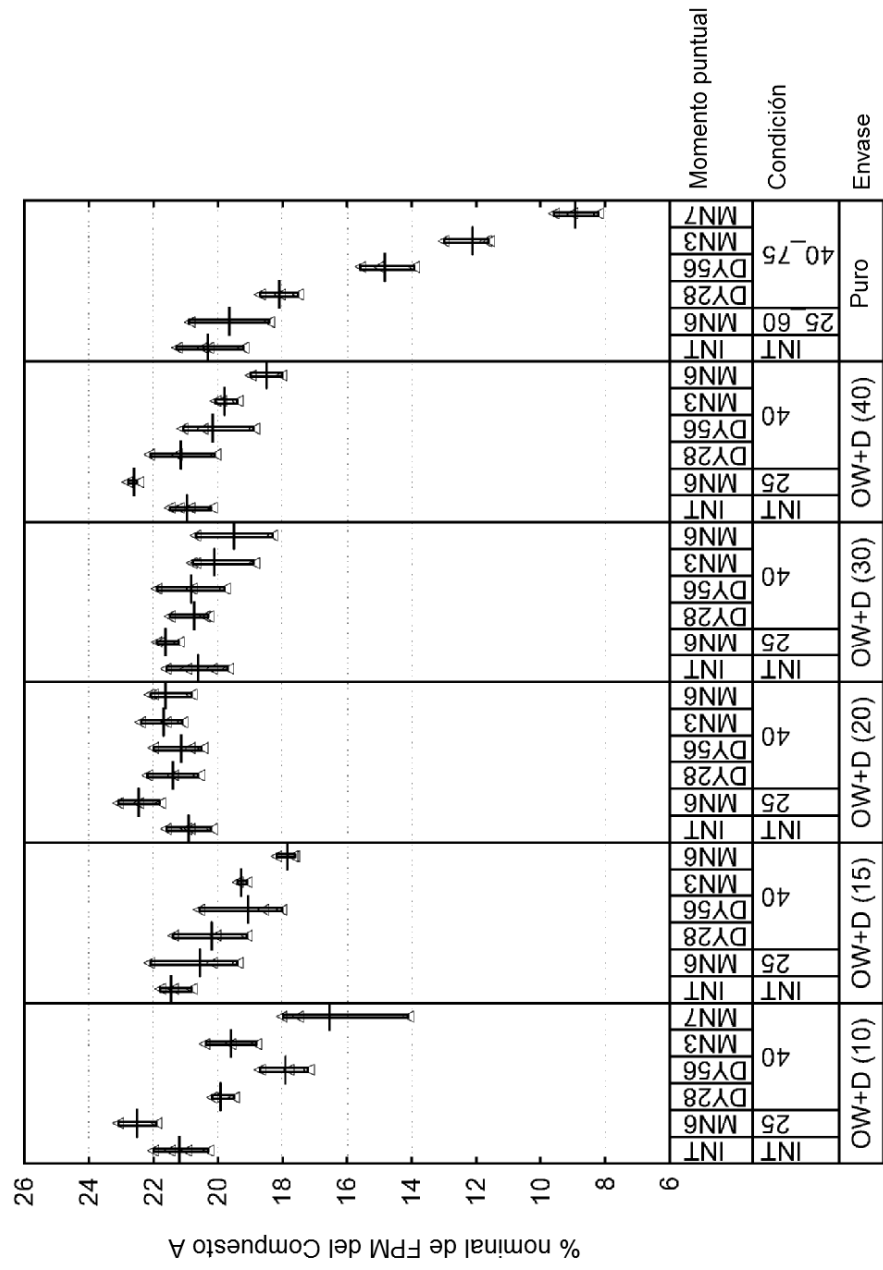
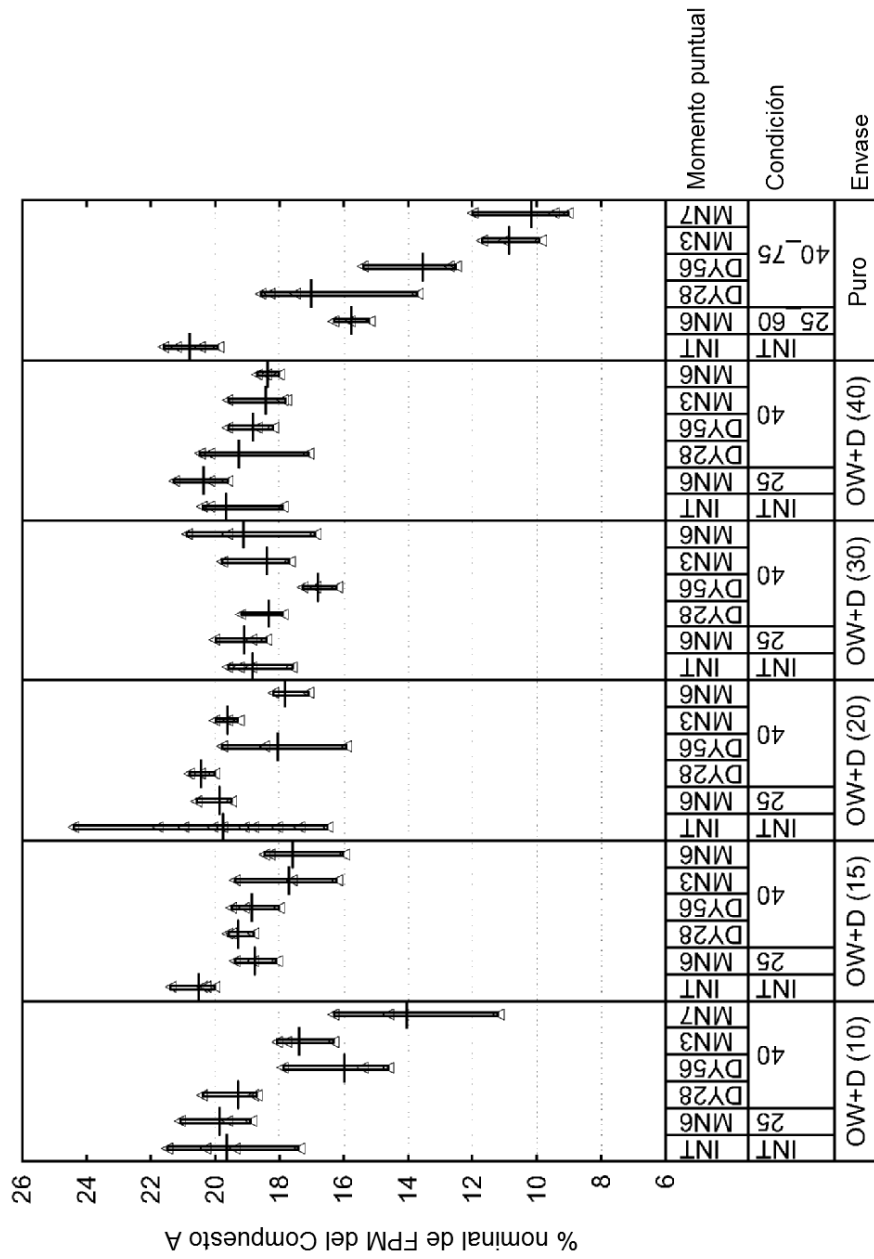


Figura 8



OW+D (40)

Figura 9

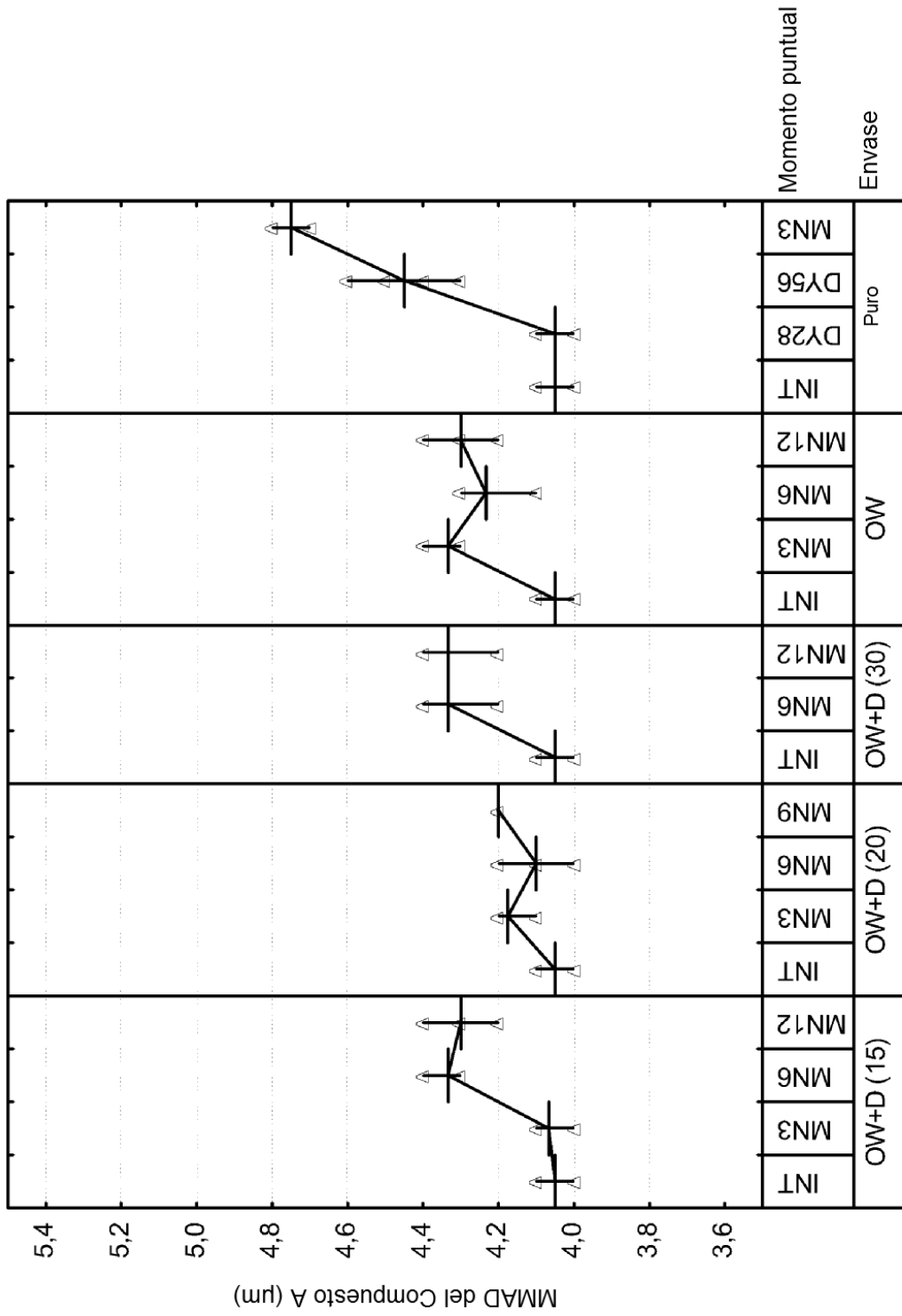


Figura 10

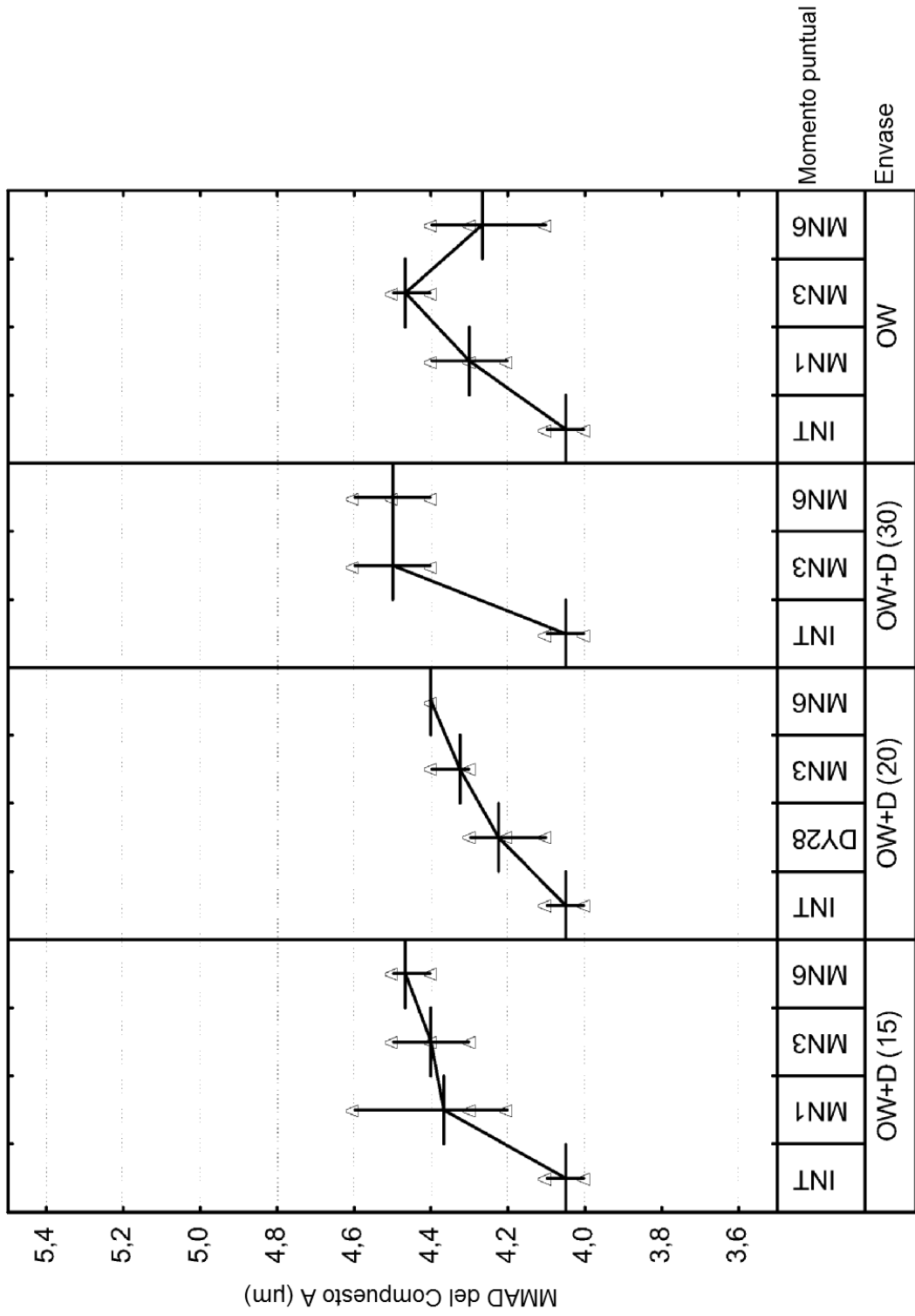


Figura 11

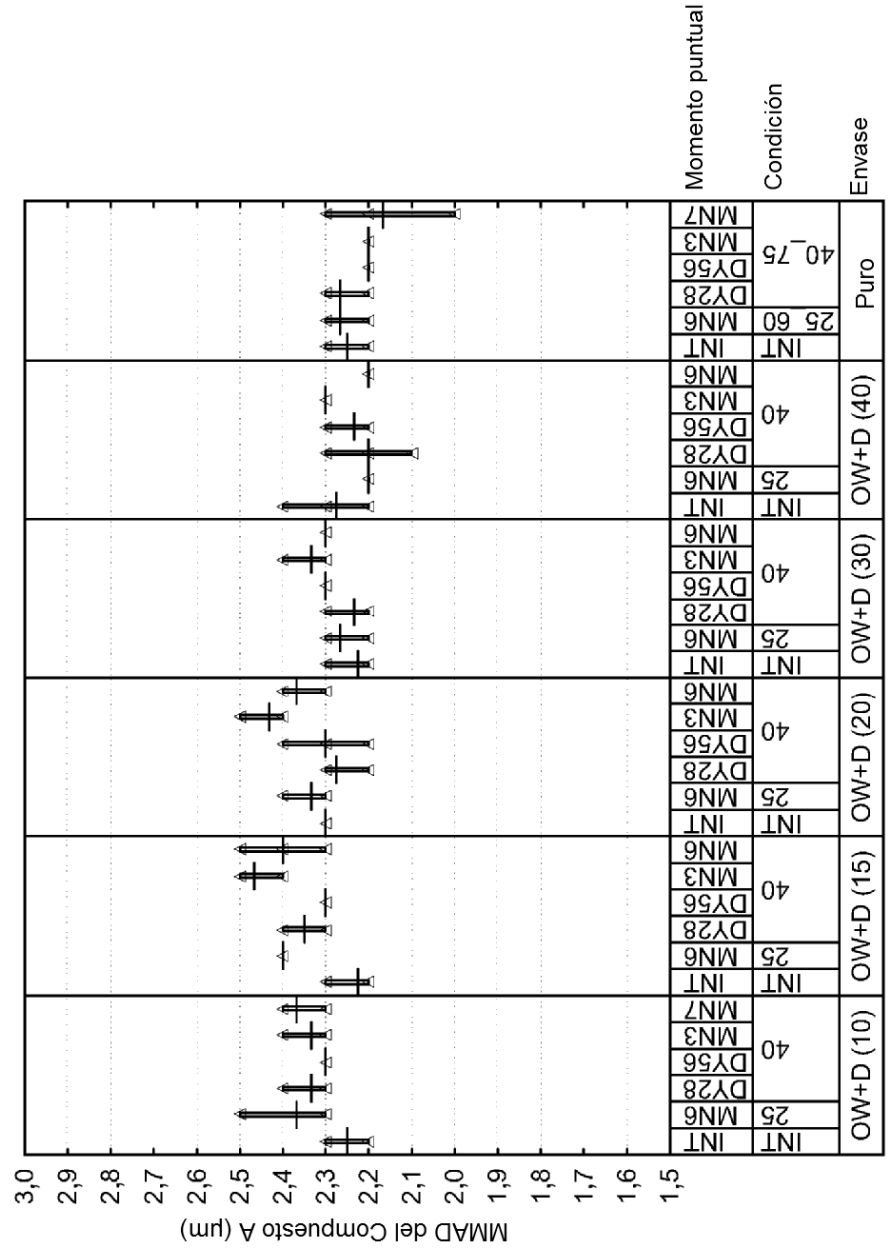


Figura 12

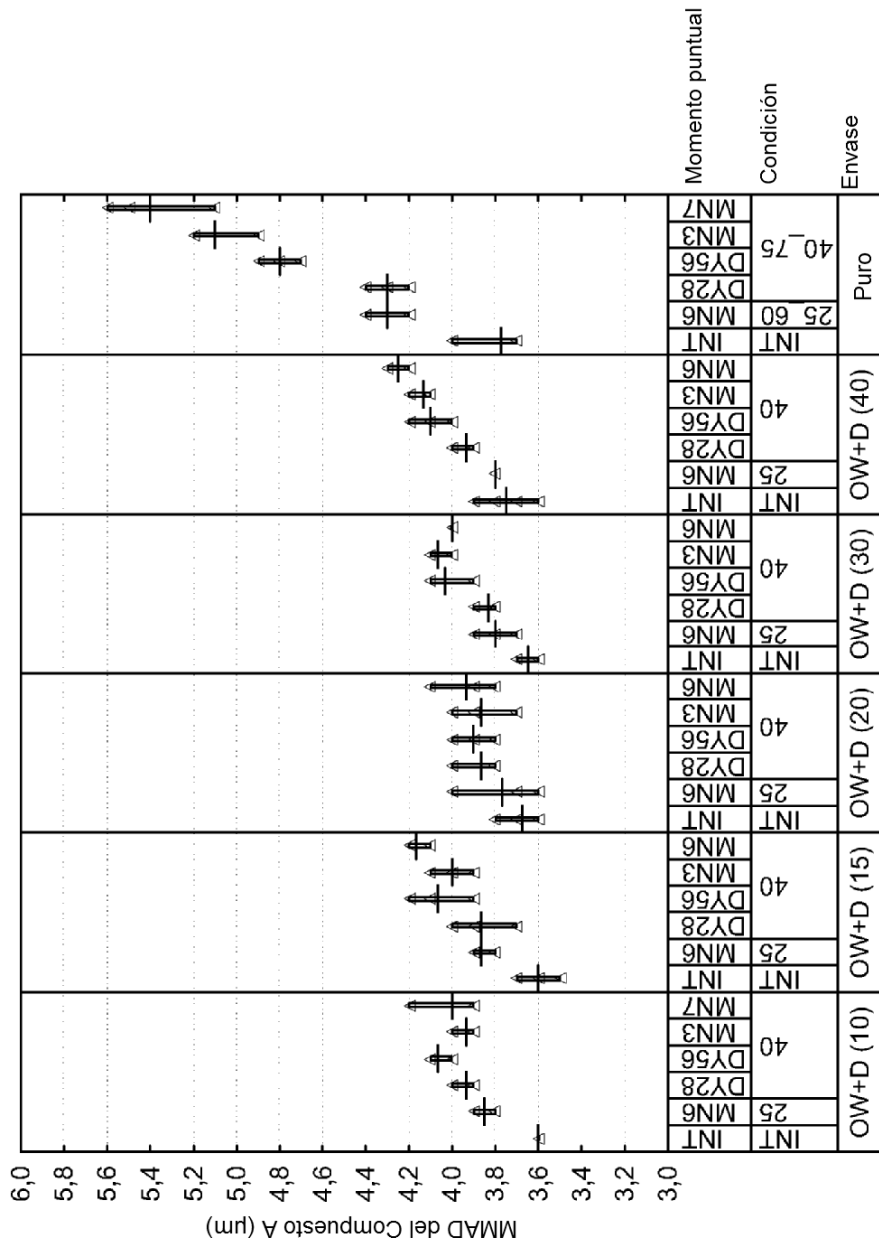


Figura 13

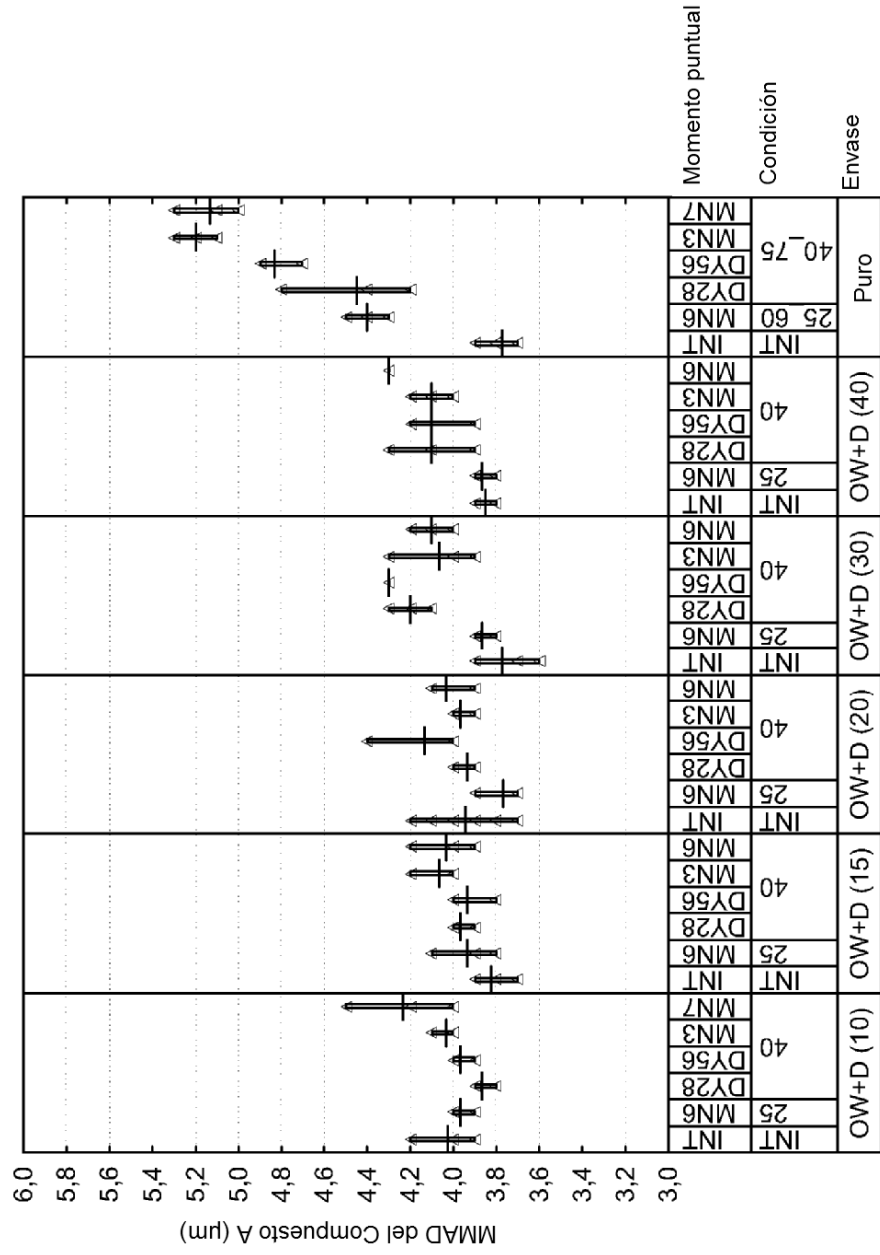


Figura 14

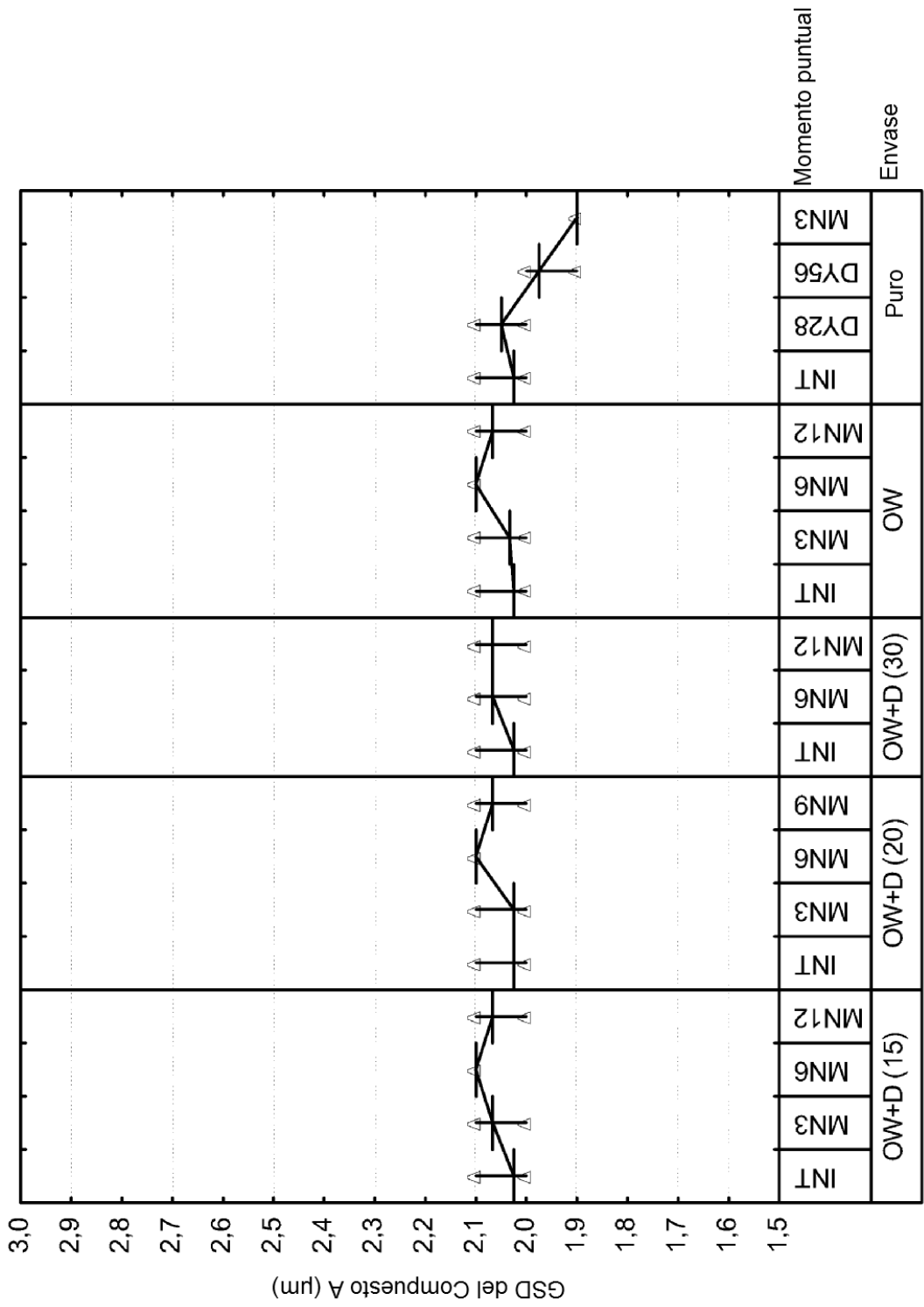


Figura 15

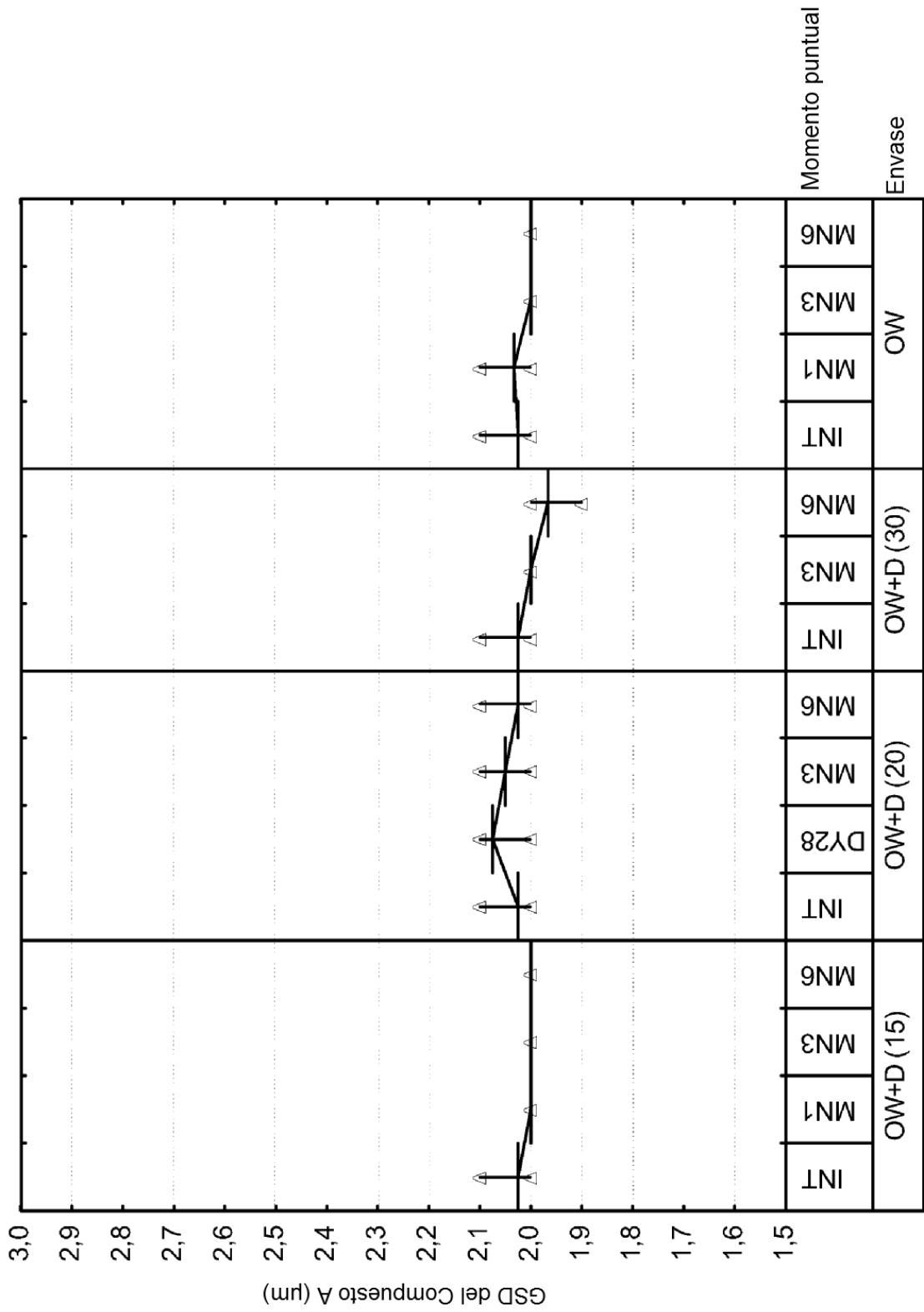


Figura 16

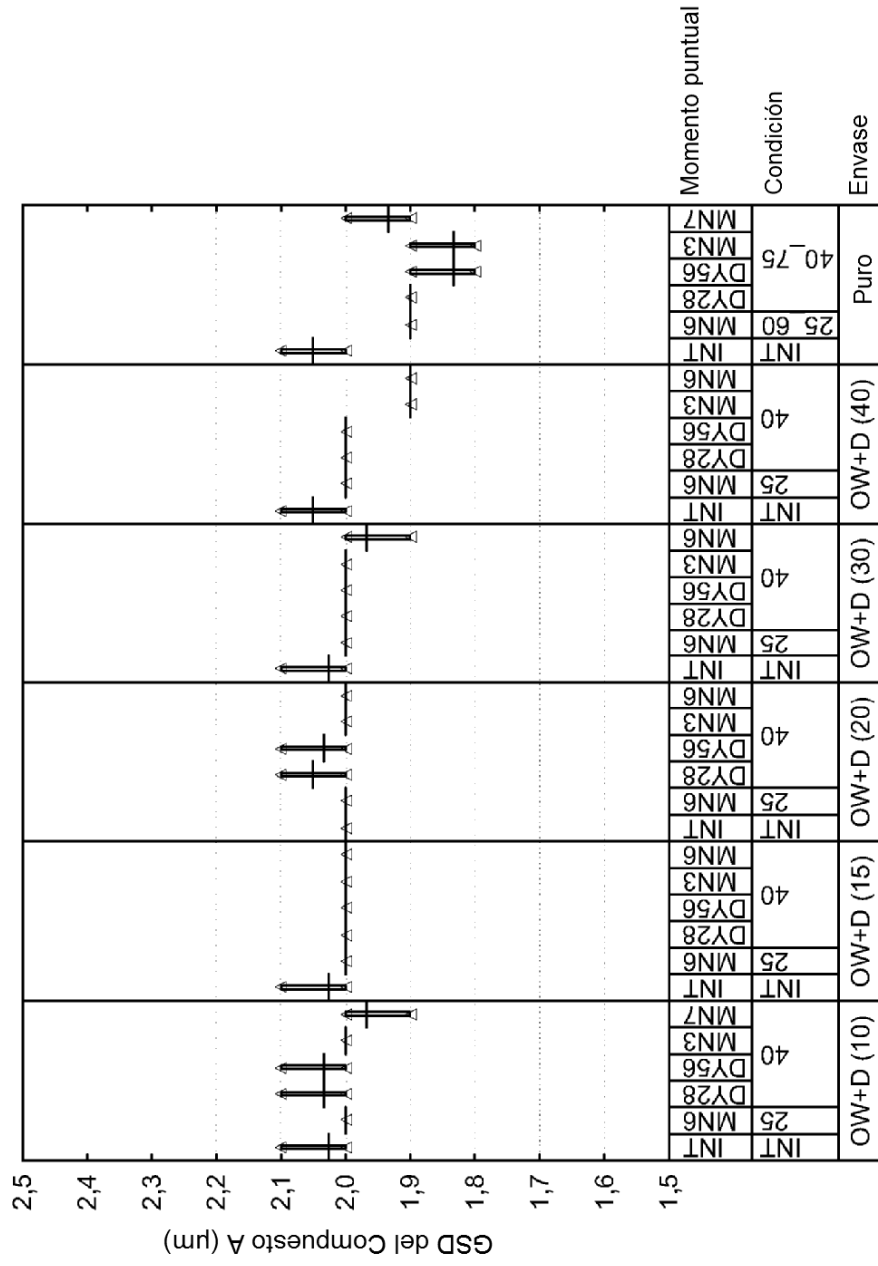


Figura 17

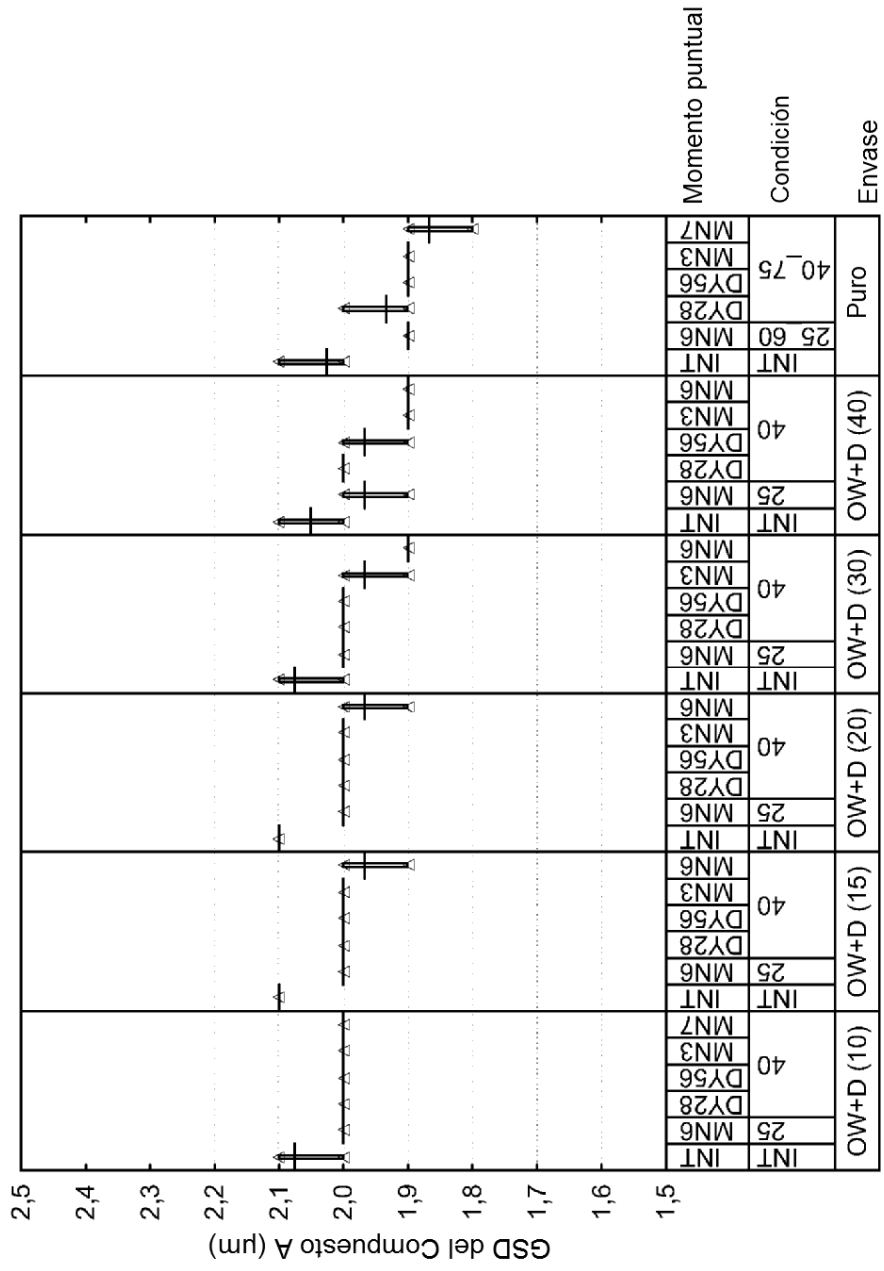
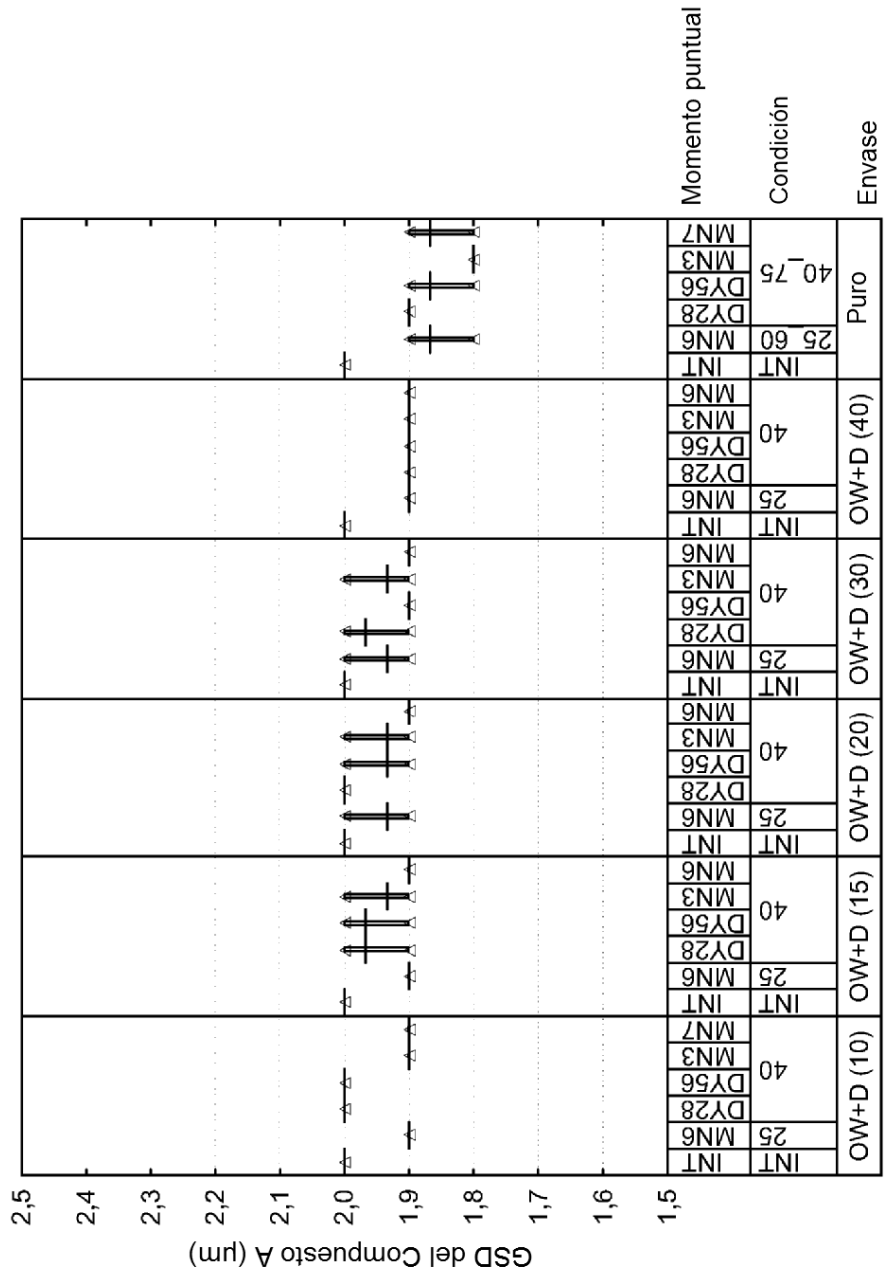


Figura 18



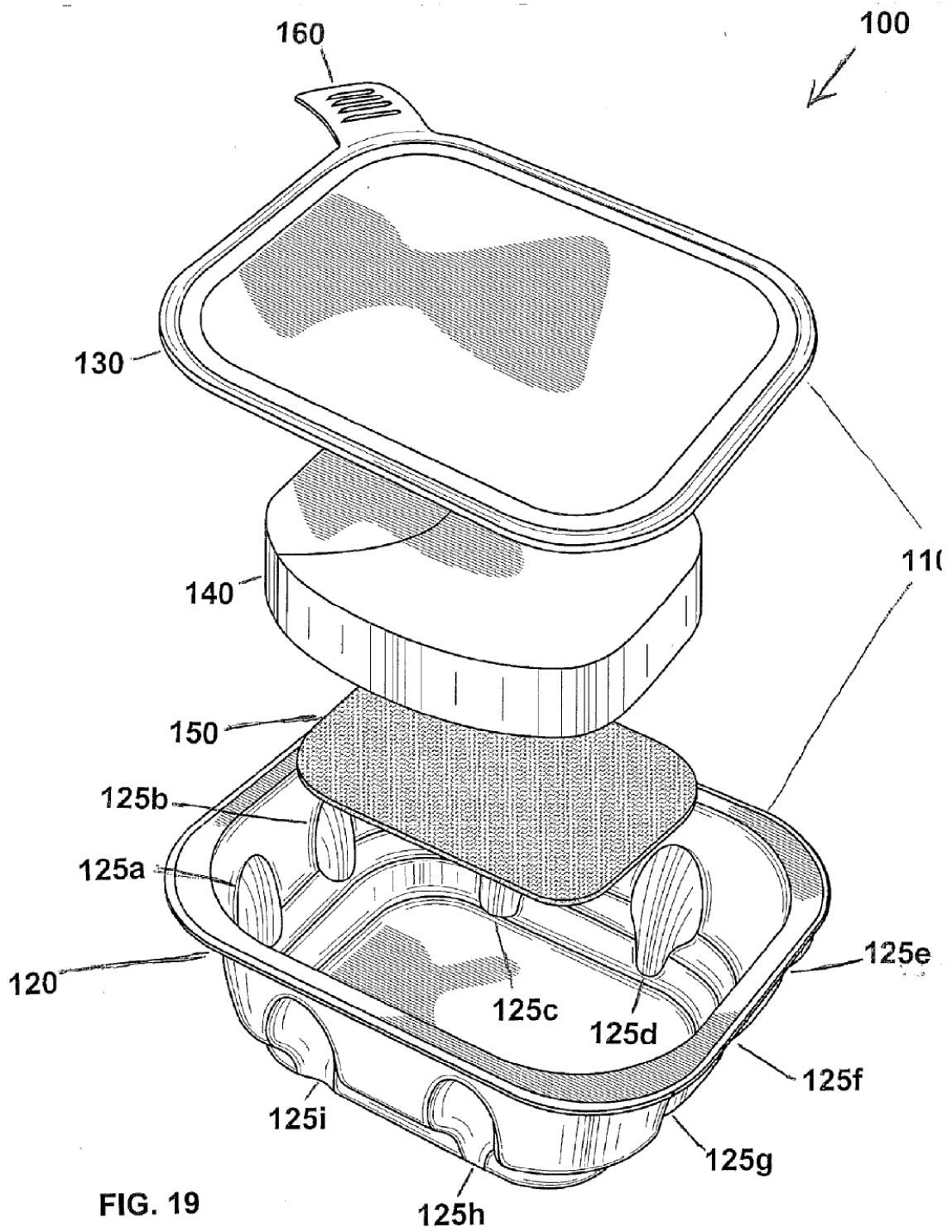


FIG. 19

