

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 745 439**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 31/4704** (2006.01)

**A61K 31/167** (2006.01)

**A61P 11/06** (2006.01)

**A61P 11/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.12.2007 PCT/IB2007/003892**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.07.2008 WO08084312**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2007 E 07859026 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2019 EP 2104490**

54 Título: **Partículas micronizadas de agentes activos con baja potencia de dosificación para formulaciones en polvo para inhalación**

30 Prioridad:

**10.01.2007 EP 07000425**

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

**02.03.2020**

73 Titular/es:

**CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)  
Via Palermo, 26/A  
43100 Parma, IT**

72 Inventor/es:

**MUSA, ROSSELLA;  
COCCONI, DANIELA y  
CATINELLA, SILVIA**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 745 439 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**

Partículas micronizadas de agentes activos con baja potencia de dosificación para formulaciones en polvo para inhalación

5

La presente invención se refiere a formulaciones en forma de polvos para inhalación, en la que las formulaciones comprenden partículas micronizadas de formoterol fumarato dihidrato. Las partículas micronizadas de formoterol fumarato dihidrato se pueden dispersar homogénea y fácilmente en una formulación de polvo seco para ser administrada por medio de un dispositivo inhalador de polvo seco.

10

**Antecedentes de la invención**

La administración de ingredientes farmacológicamente activos por inhalación a las vías respiratorias es una técnica ampliamente utilizada especialmente para el tratamiento de la obstrucción reversible de las vías respiratorias, la inflamación y la hiperreactividad.

15

La técnica también se usa para la administración de agentes activos que tienen acción sistémica, que se absorben a través de los pulmones, en el torrente sanguíneo. Algunos de los sistemas más utilizados para la administración de fármacos a las vías respiratorias son los inhaladores de polvo seco (DPI).

20

Los fármacos destinados a la inhalación como polvos secos por medio de DPI se deben usar en forma de partículas de un tamaño de partícula de pocas micrómetros ( $\mu\text{m}$ ).

Las partículas micronizadas generalmente consideradas "respirables" son aquellas con un tamaño de partícula comprendido entre 0,5 y 10 micrómetros, preferentemente de 0,5 a 5 micrómetros, ya que son capaces de penetrar en las vías respiratorias inferiores, es decir, los sitios bronquiolar y alveolar, que son los sitios de acción para los fármacos pulmonares y en los que se produce la absorción de los fármacos sistémicos.

25

Las partículas más grandes se depositan principalmente en la cavidad orofaríngea para que no puedan alcanzar dichos sitios, mientras que las más pequeñas se exhalan.

30

Los tamaños de partícula deseables se consiguen generalmente mediante trituración o la denominada micronización del agente activo.

En la técnica antecedente, varios documentos se enfocan en las características fisicoquímicas de los ingredientes activos micronizados para inhalación, en particular en términos de tamaño de partícula (US 2004002510, WO 03/90715, WO 03/24396, WO 02/85326, WO 98/52544, EP 680752, WO 98/17676 y WO 95/01324).

35

Aunque la micronización del fármaco es esencial para la deposición en el tracto respiratorio inferior durante la inhalación, se sabe que cuanto más finas son las partículas, más fuertes son las fuerzas de cohesión que favorecen la formación de aglomerados.

40

Por esta razón, los polvos para inhalación se han formulado comúnmente mezclando el fármaco micronizado con un vehículo (generalmente un material fisiológicamente aceptable, comúnmente lactosa o manitol, preferentemente  $\alpha$ -lactosa monohidrato) que consiste en partículas más gruesas para dar lugar a las llamadas "mezclas ordenadas interactivas". El documento US 2003/180227 A1 divulga una formulación en polvo para usar en un inhalador de polvo seco, en el que el polvo comprende (A) formoterol fumarato micronizado y (B) partículas de lactosa con un tamaño de al menos 90 micrómetros (preferentemente al menos 175 micrómetros). Al menos el 90% de las partículas de formoterol fumarato tienen un tamaño de partícula menor que 10 micrómetros, preferentemente menor que 6 micrómetros.

45

50

Sin embargo, los presentes inventores han verificado que la formación de aglomerados también puede ocurrir durante la preparación de las "mezclas ordenadas interactivas", es decir, durante la mezcla de las partículas finas del ingrediente activo con las partículas de excipiente más gruesas. La formación de aglomerados entre las partículas finas del ingrediente activo pone en peligro su dispersión en la superficie de las partículas gruesas del excipiente y, por lo tanto, es perjudicial para la posibilidad de lograr una buena uniformidad de distribución del ingrediente activo en la mezcla de polvo y, por lo tanto, una buena precisión de la dosis. La formación de aglomerados es particularmente crítica cuando se usa un ingrediente activo con baja potencia de dosificación, por ejemplo, un ingrediente activo dotado de una potencia particularmente alta que está presente en la formulación en polvo en una concentración muy baja.

55

60

De hecho, cuanto menor es la concentración porcentual en peso del ingrediente activo sobre el peso total de la formulación, mayor es el efecto perjudicial de los aglomerados sobre la uniformidad del ingrediente activo en la mezcla en polvo. La falta de homogeneidad del polvo, debido a la formación de aglomerados, implica el riesgo de una dosis excesiva o insuficiente. Por lo tanto, el fenómeno de aglomeración, junto con otras propiedades como

65

un alto grado de adhesividad, conduce a problemas en la fabricación de una formulación en polvo provista de una buena reproducibilidad de la dosis cuando se administra por medio de un DPI.

5 El documento WO 2005089717 enseña a evitar la aglomeración mediante la preparación de micropartículas que consisten en un ingrediente terapéuticamente activo con baja potencia de dosificación y partículas de excipiente con un tamaño de partícula definido que se obtienen por premezcla o trituración previa.

10 Sin embargo, la preparación de dichas micropartículas es una etapa lenta. Además, los presentes inventores han descubierto que tales micropartículas pueden enfrentar problemas de estabilidad después del almacenamiento de la formulación final.

15 Por lo tanto, sería muy ventajoso proporcionar agentes activos micronizados con baja potencia de dosificación para administrarlos por inhalación con un dispositivo DPI que, cuando se formula como mezclas ordenadas interactivas, se puede dispersar fácil y homogéneamente en la formulación dando lugar a una buena uniformidad de distribución de las partículas y, por lo tanto, una precisión adecuada de la dosis medida, junto con un buen rendimiento en términos de dosis administrada y fracción respirable.

20 El problema se resuelve adaptando los agentes activos micronizados con baja potencia de dosificación a un tamaño de partícula específico que evita los fenómenos de aglomeración.

### Sumario de la invención

25 Es un objeto de la invención proporcionar formulaciones en forma de polvos para inhalación, en la que las formulaciones comprenden formoterol fumarato dihidrato micronizado para ser administrado por inhalación con un dispositivo inhalador de polvo seco (DPI) que, cuando se formula como una mezcla ordenada interactiva con partículas transportadoras más grandes, se puede dispersar fácil y homogéneamente en las formulaciones, dando lugar a una buena uniformidad de distribución de las partículas y, por lo tanto, una precisión adecuada de la dosis medida, junto con un buen rendimiento en términos de dosis administrada y fracción respirable .

30 En particular, la presente invención proporciona una formulación en polvo para administrar usando un dispositivo inhalador de polvo seco de múltiples dosis de resistencia media o alta, dicha formulación comprende una mezcla ordenada interactiva preparada mezclando partículas cristalinas micronizadas que consisten en formoterol fumarato dihidrato como ingrediente activo, que tiene una dosis nominal administrada después de cada activación de dicho inhalador igual o menor que 4 µg, con partículas de un excipiente fisiológicamente aceptable que tiene un diámetro mediano de masa (MMD) mayor que 90 micrómetros, cumpliendo las partículas de dicho ingrediente activo las siguientes condiciones:

- 35
- i) no más del 10% de las partículas tienen un diámetro de volumen  $[d(v,0,1)]$  menor que 0,8 micrómetros;
  - 40 ii) no más del 50% de las partículas tienen un diámetro de volumen  $[d(v,0,5)]$  menor que 1,7 micrómetros; y
  - iii) al menos el 90% de las partículas tienen un diámetro de volumen  $[d(v,0,9)]$  menor que 10 micrómetros, y
  - iv) la relación  $[d(v,0,9) - d(v,0,5)]/d(v,0,5)$  es mayor que 1.4 y menor que 2,0 micrómetros, por lo que dicho diámetro de volumen se mide por difracción láser; y

45 en la que después de la mezcla, la uniformidad del contenido del ingrediente activo, expresada como desviación estándar relativa (RSD), es igual o menor que 2,5%.

### Definiciones

50 Los términos “ingrediente activo”, “agente activo” y “sustancia activa” se usan como sinónimos.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “ingrediente activo con baja potencia de dosificación” significa un ingrediente activo que se administrará usando un dispositivo inhalador de polvo seco (DPI) cuya dosis nominal administrada después de cada activación del inhalador es igual o menor que 20 µg, ventajosamente igual o menor que 12 µg, preferentemente igual o menor que 6 µg, más preferentemente igual o menor que 4 µg, incluso más preferentemente menor que 2 µg.

60 En la presente solicitud, el tamaño de partícula se cuantifica midiendo un diámetro de esfera equivalente característico, conocido como diámetro de volumen por difracción láser. El diámetro de volumen (VD) está relacionado con el diámetro de masa (MD) por la densidad de las partículas (suponiendo una densidad independiente del tamaño de las partículas). La distribución del tamaño de partícula se describe mediante: i) el diámetro mediano de volumen (VMD) o el diámetro mediano de masa (MMD) que corresponde al diámetro del 50 por ciento en peso o volumen, respectivamente, de las partículas, y ii) el VD (MD) en micrómetros de 10% y 90% de las partículas.

65 Después de la aerosolización, el tamaño de partícula se expresa como diámetro aerodinámico de masa (MAD) y

la distribución del tamaño de partícula como diámetro aerodinámico mediano de masa (MMAD). El MAD indica la capacidad de las partículas de ser transportadas suspendidas en una corriente de aire. El MMAD corresponde al diámetro aerodinámico de masa del 50 por ciento en peso de las partículas.

5 Figuras (no correspondientes a la invención)

La **Figura 1** muestra la distribución del tamaño de partícula de seis lotes diferentes de clorhidrato de carmoterol micronizado (1, 2, 3, 4, 5 y 6).

10 La **Figura 2** muestra su distribución de tamaño de partícula superpuesta.

#### Descripción detallada de la invención

15 Las partículas micronizadas de la formulación en polvo de la invención comprenden formoterol fumarato dihidrato, que se puede administrar en los pulmones en forma de un polvo para inhalación. El principio activo, formoterol fumarato dihidrato, puede actuar localmente, a nivel pulmonar o, después del paso en el torrente sanguíneo, a nivel sistémico, y generalmente se administra por vía oral por inhalación para el tratamiento de enfermedades tales como enfermedades respiratorias. Ejemplos de sustancias activas altamente potentes en el campo respiratorio son los agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada como formoterol, salmeterol, indacaterol, arformoterol y 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona, también se proporcionan a continuación con el nombre internacional no registrado de carmoterol.

20 La sal de fumarato de formoterol incluye las sales enantioméricas relevantes de (R,R)-formoterol, (S,S)-formoterol, (R,S)-formoterol, (S,R)-formoterol, y sus mezclas., mientras que la mezcla racémica de (R,R)-formoterol y (S,S)-formoterol es de particular importancia.

En la presente invención, dicha mezcla racémica de formoterol se usa en forma de fumarato dihidrato.

30 Ventajosamente, el tamaño de partícula del ingrediente activo se determina midiendo el diámetro de esfera equivalente característico, conocido como diámetro de volumen, por difracción láser como se describió anteriormente, preferentemente usando un Malvern o un aparato equivalente.

35 Ventajosamente, no más del 10% de las partículas del formoterol fumarato dihidrato micronizado tienen un diámetro de volumen  $[d(v,0,1)]$  menor que 0,8 micrómetros, preferentemente menor que 0,9 micrómetros, más preferentemente menor que 1 micrómetro. Ventajosamente, no más del 50% de las partículas tienen un diámetro de volumen  $[d(v,0,5)]$  menor que 1,7 micrómetros, preferentemente menor que 1,9 micrómetros, más preferentemente menor que 2 micrómetros.

40 Ventajosamente, al menos el 90% de las partículas tienen un diámetro de volumen menor que 10 micrómetros, preferentemente menor que 8 micrómetros, más preferentemente menor que 6 micrómetros, incluso más preferentemente menor que 5,5 micrómetros.

En otra realización, al menos el 90% de las partículas tienen un diámetro de volumen menor que 4,5 micrómetros.

45 En una realización de la invención, el formoterol fumarato dihidrato micronizado no tiene más del 5% de partículas con un diámetro de volumen  $[d(v,0,05)]$  menor que 0,65 micrómetros, preferentemente menor que 0,7 micrómetros.

50 Ventajosamente, las partículas tienen una extensión del tamaño de partícula, definida como  $[d(v,0,9) - d(v,0,5)]/d(v,0,5)$ , que es mayor que 1,4 micrómetros y menor que 2 micrómetros, preferentemente mayor que 1,5 micrómetros e menor que 1,8 micrómetros.

Las partículas micronizadas de formoterol fumarato dihidrato de la formulación en polvo de la invención muestran poca o ninguna tendencia a la agregación.

55 De hecho, se ha encontrado que un tamaño de partícula que cumple los requisitos antes mencionados es óptimo para evitar la formación de aglomerados estables cuando las partículas de formoterol fumarato dihidrato micronizado se mezclan con las partículas transportadoras gruesas para formar mezclas ordenadas interactivas.

60 En particular, cuando las partículas tienen  $d(v,0,1)$  y  $d(v,0,5)$  moviéndose hacia un tamaño más fino, es decir, menor que 0,8 micrómetros y menor que 1,7 micrómetros, respectivamente, dan lugar a aglomerados estables que no se pueden dispersar incluso después de un largo tiempo de mezcla (más de 10 horas). Esto es perjudicial para la uniformidad de distribución del ingrediente activo en la formulación final.

65 Los aglomerados del ingrediente activo en las formulaciones pueden detectarse mediante un espectrofotómetro de infrarrojo cercano provisto de un microscopio.

Una vez que ha sido formulado como mezclas ordenadas interactivas, el formoterol fumarato dihidrato micronizado de la formulación en polvo de la invención da lugar, tras la aerosolización, a partículas que tienen un MMAD igual o mayor que 1,7 micrómetros, preferentemente mayor que 1,9, más preferentemente mayor que 2 micrómetros.

5

El formoterol fumarato dihidrato micronizado de la formulación en polvo de la invención es cristalino.

Otra característica del formoterol fumarato dihidrato micronizado en la formulación en polvo de la invención es el área superficial específica que a su vez depende de las características fisicoquímicas del ingrediente activo, su densidad y su distribución del tamaño de partícula.

10

La superficie específica del formoterol fumarato dihidrato está comprendida ventajosamente entre 5 y 7,5 m<sup>2</sup>/g, preferentemente entre 5,2 y 6,5 m<sup>2</sup>/g, más preferentemente entre 5,5 y 5,8 m<sup>2</sup>/g.

15

El área superficial específica se determina mediante el procedimiento de adsorción de nitrógeno de Brunauer-Emmett-Teller (BET) de acuerdo con un procedimiento bien conocido por el experto en la técnica.

El formoterol fumarato dihidrato micronizado de la formulación en polvo de la invención se usa preferentemente en una forma sustancialmente pura, por ejemplo, mayor que 95% p/p, más preferentemente mayor que 98% p/p, incluso más preferentemente mayor que 99% p/p, y preferentemente contiene bajos niveles de solventes residuales, por ejemplo, mayor que 1% p/p, preferentemente mayor que 0,5% p/p.

20

Las partículas micronizadas de formoterol fumarato dihidrato de la formulación en polvo de la invención se pueden preparar por trituración en un molino adecuado o mediante otras técnicas tales como secado por pulverización o técnicas basadas en el uso de gases comprimidos y/o en condiciones supercríticas.

25

Preferentemente, se preparan triturando usando un molino de energía de fluido convencional tal como el aparato de molino de chorro. Dependiendo del tipo de aparato y el tamaño del lote, el experto en la técnica ajustará adecuadamente los parámetros de trituración, tales como la presión operativa y la velocidad de alimentación para lograr el tamaño de partícula deseado.

30

Ventajosamente, la presión operativa es menor que 10 bares, preferentemente comprendida entre 7 y 9 bares. Preferentemente, la micronización se lleva a cabo con exclusión de humedad, más preferentemente usando un gas inerte tal como nitrógeno.

35

En la formulación en polvo para inhalación de acuerdo con la invención, las partículas gruesas de un excipiente fisiológicamente aceptable tienen un MMD mayor que 90 micrómetros y preferentemente el MD está comprendido entre 50 micrómetros y 500 micrómetros, más preferentemente entre 150 y 400 micrómetros, incluso más preferentemente entre 210 y 355 micrómetros.

40

Las partículas gruesas del excipiente tienen preferentemente una superficie relativamente altamente fisurada, es decir, en la que hay cavidades y valles y otras regiones rebajadas, denominadas colectivamente en la presente memoria como fisuras.

45

La superficie "relativamente altamente fisurada" de las partículas gruesas del excipiente se puede definir en términos de índice de fisura o coeficientes de rugosidad como se divulga en los documentos WO 01/78695 y WO 01/78693 y se pueden caracterizar de acuerdo con la descripción descrita en los mismos.

Preferentemente, dicha formulación en polvo puede comprender además una fracción de micropartículas que tienen un MMD menor que 35 micrómetros compuesta de partículas de un excipiente fisiológicamente aceptable y un material aditivo seleccionado de la clase de los antiadherentes tales como los aminoácidos leucina e isoleucina o de los lubricantes como el estearato de magnesio; sodio estearil fumarato, alcohol estearílico, ácido esteárico y monopalmitato de sacarosa.

50

Más preferentemente, dicha formulación en polvo comprende una fracción de micropartículas que tienen un MMD menor que 15 micrómetros, preferentemente menor que 10 micrómetros, compuesta de partículas de un excipiente fisiológicamente aceptable y partículas de estearato de magnesio de acuerdo con las enseñanzas del documento EP 1274406.

55

Se agrega estearato de magnesio a la formulación con el objetivo de mejorar la fracción respirable de la sustancia activa.

60

El excipiente fisiológicamente aceptable puede estar constituido por cualquier material inerte amorfo o cristalino fisiológicamente aceptable de origen animal o vegetal o una combinación de los mismos. Los materiales preferidos son azúcares cristalinas y, por ejemplo, monosacáridos tales como glucosa o arabinosa, o disacáridos tales como

65

maltosa, sacarosa, dextrosa o lactosa. También se pueden usar polialcoholes tales como manitol, sorbitol, maltitol, lactitol. El material más preferido es el  $\alpha$ -lactosa monohidrato.

Ejemplos de lactosa comercial son Capsulac® y Pharmatose®. Un ejemplo de manitol comercial es Pearlitol®.

5

En una realización preferente, la fracción de micropartículas está compuesta de 98% en peso de  $\alpha$ -lactosa monohidrato y 2% en peso de estearato de magnesio y la relación entre la fracción de micropartículas y la fracción de partículas gruesas hechas partículas de  $\alpha$ -lactosa monohidrato es de 10:90% en peso, respectivamente.

10

La cantidad de estearato de magnesio en la formulación final está comprendida ventajosamente entre 0,02% y 1,0% en peso, preferentemente entre 0,05 y 0,5% en peso, más preferentemente entre 0,1 y 0,4% en peso sobre el peso total de la formulación.

15

Si se desea, la formulación en polvo para inhalación puede comprender un ingrediente activo adicional en forma de partículas micronizadas seleccionadas del grupo de corticosteroides tales como budesonida y sus epímeros, dipropionato de beclometasona, acetónido de triamcinolona, propionato de fluticasona, flunisolida, furoato de mometasona, rofleponida y ciclesonida; el grupo de agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos antagonistas del receptor M3, tales como bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, bromuro de tiotropio, bromuro de glicopirrolato y sus enantiómeros; el grupo de inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (PDE-4) como el cilomilast y el roflumilast, y combinaciones de los mismos, siempre que sean compatibles entre sí en condiciones de almacenamiento y uso.

20

Ventajosamente, al menos el 90% de las partículas del ingrediente activo adicional tienen un tamaño de partícula menor que 10 micrómetros, preferentemente menor que 6 micrómetros. Más preferentemente, el ingrediente activo adicional tiene la misma distribución de tamaño de partícula del formoterol fumarato dihidrato que la formulación en polvo de la invención.

25

La formulación en polvo para inhalación que contiene formoterol fumarato dihidrato micronizado de acuerdo con la invención se caracteriza por un alto grado de homogeneidad. Después de la mezcla, la uniformidad del contenido del ingrediente activo, expresada como desviación estándar relativa (RSD), es igual o menor que 2,5%, más preferentemente igual o menor que 1,5%.

30

Los DPI se pueden dividir en dos tipos básicos: i) inhaladores de dosis única, para la administración de dosis únicas subdivididas previamente del compuesto activo; ii) inhaladores de polvo seco de múltiples dosis (MDPI), ya sea con dosis únicas subdivididas previamente o precargadas con cantidades de ingrediente activo suficientes para dosis múltiples. En función de las tasas de flujo inspiratorio requerido (l/min) que a su vez dependen estrictamente de su diseño y características mecánicas, los DPI se dividen en: i) dispositivos de baja resistencia (> 90 l/min); ii) dispositivos de resistencia media (aproximadamente 60 l/min); iii) dispositivos de alta resistencia (aproximadamente 30 l/min).

35

La formulación en polvo de la invención se administrará con un dispositivo de múltiples dosis de resistencia media o alta.

40

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

45

## Ejemplos

### **Ejemplo 1: Preparación de diferentes lotes de partículas micronizadas de clorhidrato de carmoterol como ingrediente activo mediante trituración (no correspondiente a la invención)**

50

Se trituraron diferentes lotes de clorhidrato de carmoterol en un aparato de molino de chorro en diferentes condiciones de operación para obtener una distribución de tamaño de partícula diferente.

Los lotes micronizados se caracterizaron en términos de distribución del tamaño de partícula y área superficial específica.

55

El tamaño de partícula se determinó por difracción láser usando un aparato Malvern. El parámetro tomado en consideración fue el VD en micrómetros de 5%, 10%, 50% y 90% de las partículas expresadas como  $d(v,0,05)$ ,  $d(v,0,1)$ ,  $d(v,0,5)$  y  $d(v,0,9)$ , respectivamente, que corresponden al diámetro de la masa suponiendo una densidad independiente del tamaño de las partículas.

60

El área superficial específica (SSA) se determinó mediante adsorción de nitrógeno BET usando un aparato Coulter SA3100 como media de tres determinaciones.

Los datos relevantes se presentan en la Tabla 1.

65

La distribución del tamaño de partícula de los seis lotes diferentes de clorhidrato de carmoterol micronizado se proporciona en la Figura 1 y la Figura 2. En los ejes X y Y, se proporciona el diámetro de las partículas expresadas en micrómetros y el porcentaje de partículas en el volumen total de las partículas, respectivamente.

5 **Tabla 1. Distribución del tamaño de partícula y Área Superficial Específica (SSA) de los diferentes lotes de clorhidrato de carmoterol micronizado**

	Tamaño de partícula (µm)	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 4	Lote 5	Lote 6
10	d (v, 0,05)	0,70	0,67	0,58	0,55	0,48	0,59
	d (v, 0,1)	0,94	0,85	0,59	0,68	0,70	0,73
	d (v, 0,5)	2,16	2,03	1,32	1,58	1,45	1,61
15	d (v, 0,9)	4,34	4,31	2,75	3,40	2,75	3,25
	SSA (m <sup>2</sup> /g)	9,70	9,68	18,11	10,74	11,91	11,80

Como se puede apreciar en la Tabla 1, se obtuvieron diferentes distribuciones de tamaño de partícula a partir de los lotes micronizados y diferentes valores de Área Superficial Específica, variando la presión operativa.

Los diversos lotes se agregaron posteriormente a un vehículo fabricado de partículas más gruesas.

Los aglomerados en las formulaciones se detectaron mediante un espectrofotómetro de infrarrojo cercano provisto de un microscopio y resultaron estar constituidos por partículas del ingrediente activo.

En los lotes 1 y 2 que tienen no más del 10% de las partículas con un diámetro de masa menor que 0,8 micrómetros y no más del 50% de partículas con un diámetro de masa menor que 2 micrómetros dispersadas uniformemente en el vehículo y, después de un tiempo adecuado de mezcla, no se observaron aglomerados. En las formulaciones preparadas a partir de los lotes 3, 4 y 5, constituidos por partículas que tienen más del 10% de las partículas con un diámetro de masa menor que 0,8 micrómetros y más del 50% de las partículas con un diámetro de masa menor que 1,7 micrómetros, aglomerados seguían presentes después de un período más largo, es decir, diez horas de mezcla.

Se deduce que las partículas micronizadas de un ingrediente activo que tiene el d(v,0,1) y d(v,0,5) de las partículas movidas hacia un tamaño más fino, es decir, menor que 0,8 micrómetros y menor que 1,7 micrómetros, respectivamente, dan lugar a aglomerados estables que no pueden dispersarse incluso después de un largo tiempo de mezcla (más de 10 horas). Esto es perjudicial para la uniformidad de distribución del ingrediente activo en la formulación final.

40 **Ejemplo 2: Preparación de diferentes lotes de partículas micronizadas de formoterol fumarato dihidrato como ingrediente activo mediante trituración**

Se trituraron diferentes lotes de formoterol fumarato dihidrato en un aparato de molino de chorro en diferentes condiciones operativas para obtener una distribución de tamaño de partícula diferente.

Los lotes micronizados se caracterizaron en términos de distribución del tamaño de partícula y Área Superficial Específica como se proporciona en el Ejemplo 1.

Los datos relevantes se presentan en la Tabla 2.

50 **Tabla 2. Distribución del tamaño de partícula y Área Superficial Específica (SSA) de los diferentes lotes de formoterol fumarato dihidrato micronizado**

	Tamaño de partícula (µm)	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 4	Lote 5
55	d(v, 0,1)	1,41	1,68	1,66	0,61	0,60
	d (v, 0,5)	2,58	2,93	2,90	2,09	2,27
60	d (v, 0,9)	4,60	5,08	5,02	5,28	5,14
	SSA (m <sup>2</sup> /g)	5,73	5,82	5,54	-	7,90

Como se puede apreciar en la Tabla 2, se obtuvieron diferentes distribuciones de tamaño de partícula de los lotes micronizados y diferentes valores de Área Superficial Específica, variando la presión operativa.

Los diversos lotes se agregaron luego a un vehículo fabricado de partículas más gruesas.

Los lotes 1, 2 y 3 que no tienen más del 10% de las partículas con un diámetro de masa menor que 1,4 micrómetros se dispersaron uniformemente en el vehículo y, después de un tiempo adecuado de mezcla, no se observaron aglomerados.

En las formulaciones preparadas a partir de los lotes 4 y 5, constituidos por partículas que tienen más del 10% de las partículas con un diámetro de masa menor que 0,7 micrómetros, los aglomerados todavía estaban presentes después de un período más largo, es decir, diez horas de mezcla. Las formulaciones preparadas a partir de los lotes 4 y 5 no están de acuerdo con la invención.

**Ejemplo 3: Formulación de “mezcla ordenada interactiva” que contiene el lote 2 de clorhidrato de carmoterol micronizado, una fracción de micropartículas y una fracción de partículas gruesas (no correspondiente a la invención)**

a) Preparación de la fracción de micropartículas.

El  $\alpha$ -lactosa monohidrato SpheroLac® 100 con un diámetro de masa inicial de 50 a 400 micrómetros (MMD de aproximadamente 170 micrómetros) y estearato de magnesio con un diámetro de masa inicial de 3 a 35 micrómetros (MMD de aproximadamente 10 micrómetros) en la proporción de 98:2 el porcentaje en peso se trituraron conjuntamente en un aparato de molino de chorro.

b) Adición de la fracción de micropartículas a la fracción de partículas gruesas.

Se colocó 89,5 por ciento en peso de  $\alpha$ -lactosa monohidrato CapsuLac® (212 - 355 micrómetros) en un recipiente de acero inoxidable de 240 ml, luego se agregó 10 por ciento en peso de la fracción de micropartículas. La mezcla se mezcló en un mezclador Turbula durante 2 horas a 42 rpm para obtener el vehículo.

c) Adición del ingrediente activo micronizado.

El lote 1 de clorhidrato de carmoterol micronizado del Ejemplo 1 se añadió al vehículo en una cantidad adecuada para obtener una proporción de 1  $\mu$ g de ingrediente activo a 10 mg de formulación final y se mezcló en un mezclador Turbula durante una hora a 32 rpm.

**Ejemplo 4: Caracterización de la formulación del Ejemplo 3 (no correspondiente a la invención)**

La formulación del Ejemplo 3 se caracterizó en términos de la uniformidad de distribución del ingrediente activo y el rendimiento del aerosol después de cargarlo en un inhalador de polvo seco de múltiples dosis.

La uniformidad de distribución del ingrediente activo se evaluó retirando 10 muestras, cada una equivalente a aproximadamente de una a tres dosis, de diferentes partes de la mezcla y evaluadas.

La evaluación del rendimiento del aerosol se llevó a cabo utilizando el aparato Multi Stage Liquid Impinger (MSLI) (Aparato C) de acuerdo con las condiciones reportadas en el Eur Ph 4<sup>a</sup>. Ed 2004, par 2.9.18, páginas 213-219. Después de la aerosolización de 10 dosis, el aparato MSLI se desmontó y las cantidades de fármaco depositadas en las etapas se recuperaron mediante lavado con una mezcla de solventes y luego se cuantificaron por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Se calcularon los siguientes parámetros: *i*) la dosis administrada, que es la cantidad de fármaco administrado desde el dispositivo recuperado en el impactador; *ii*) la dosis de partículas finas (FPD) que es la cantidad de dosis administrada recuperada por debajo de 5 micrómetros; *iii*) la fracción de partículas finas (FPF), que es el porcentaje de la dosis de partículas finas en relación con la dosis administrada que alcanza la etapa 2 de TSI; *iv*) el MMAD.

Los resultados se presentan en la Tabla 3.

**Tabla 3. Uniformidad de distribución del ingrediente activo y rendimiento del aerosol**

Uniformidad de distribución del ingrediente activo (% RSD)	97,2 (1,1)
Dosis administrada (mg)	0,9
FPD ( $\mu$ g)	0,5
FPF (%)	56,0
MMAD ( $\mu$ m)	2,0

La formulación preparada usando el ingrediente activo micronizado muestra una excelente uniformidad de distribución del ingrediente activo como lo demuestra la baja RSD. El rendimiento del aerosol de la formulación es muy bueno con más del 50% de FPF.

**Ejemplo 5**

5 Se preparó una formulación análoga a la del Ejemplo 3 pero se usó, como ingrediente activo, el lote 1 de formoterol fumarato dihidrato micronizado de la Tabla 1 en lugar de clorhidrato de carmoterol.

Dicho ingrediente activo se añadió al vehículo en una cantidad adecuada para obtener una relación de 6 µg de ingrediente activo a 10 mg de formulación final.

10 Dicha formulación también muestra una excelente uniformidad de distribución del ingrediente activo (RSD menor que 1,5%) y el rendimiento del aerosol es muy bueno con más del 50% de FPF.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

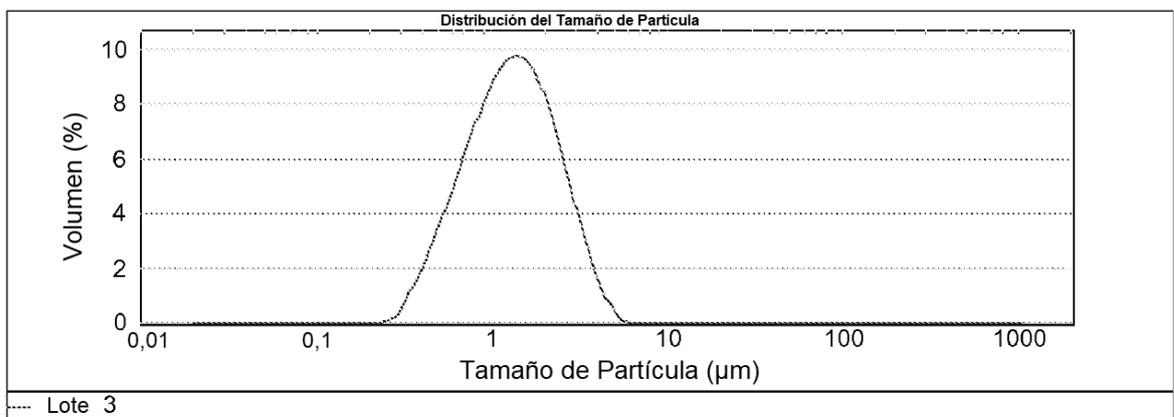
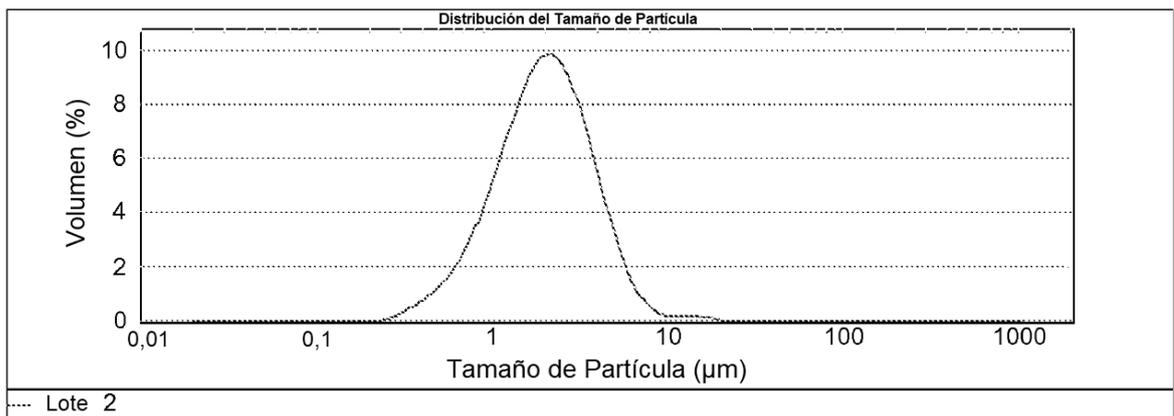
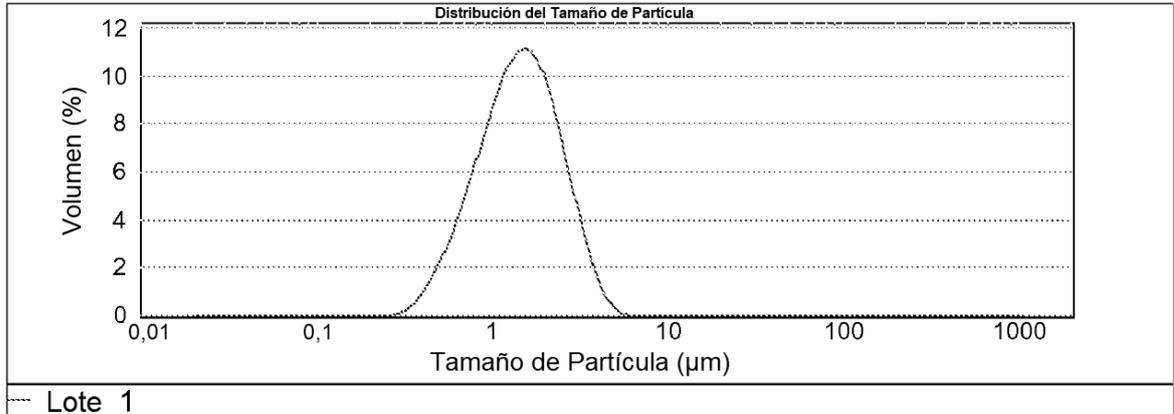
60

65

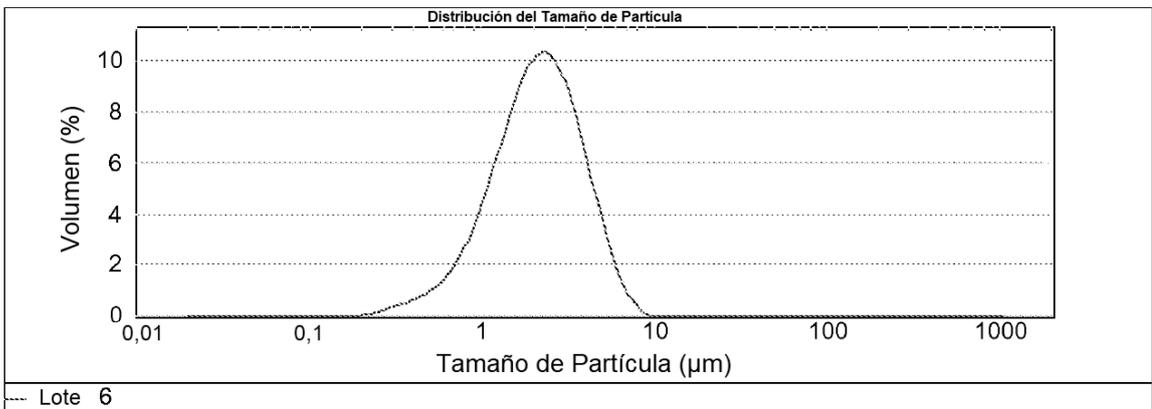
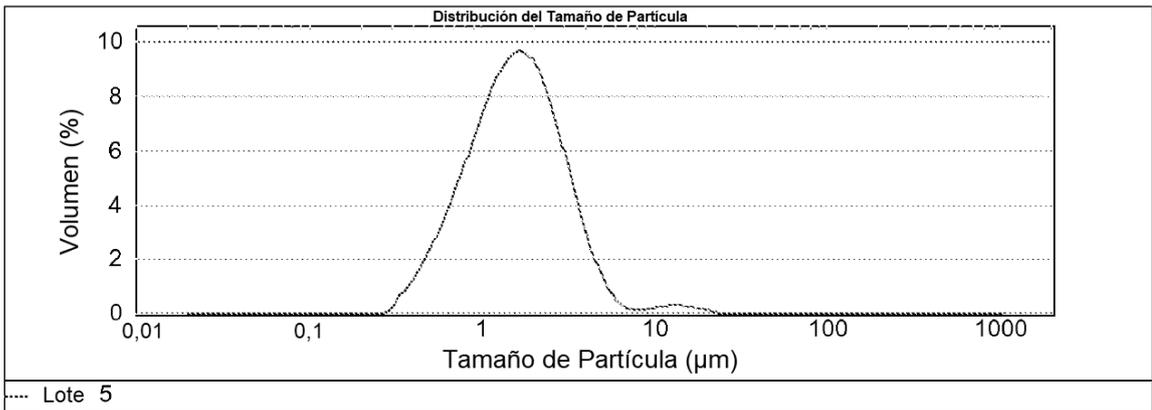
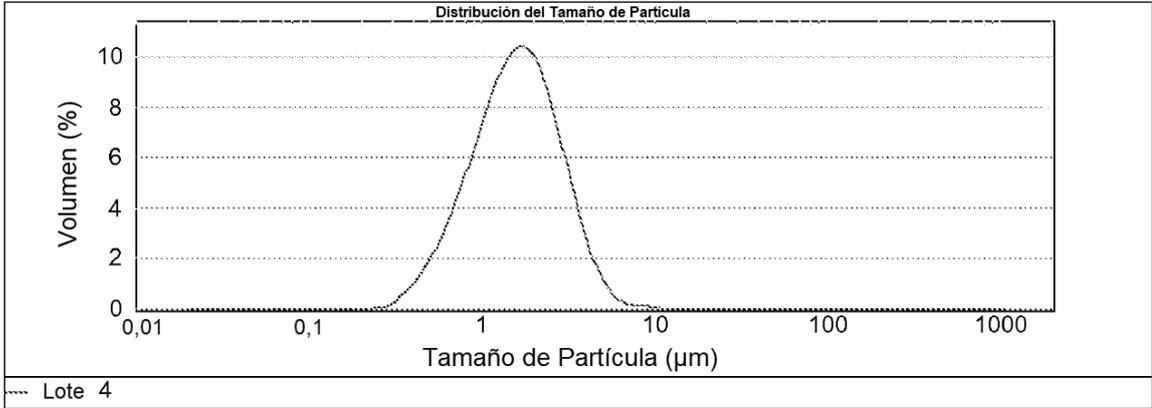
## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación en polvo para ser administrada usando un dispositivo inhalador de polvo seco de múltiples dosis de resistencia media o alta, dicha formulación comprende una mezcla ordenada interactiva preparada mezclando partículas cristalinas micronizadas que consisten en formoterol fumarato dihidrato como ingrediente activo, con una dosis nominal administrada después de cada activación de dicho inhalador igual o menor que 4 µg, con partículas de un excipiente fisiológicamente aceptable que tiene un diámetro mediano de masa (MMD) mayor que 90 micrómetros, cumpliendo las partículas de dicho ingrediente activo las siguientes condiciones:
- 10 i) no más del 10% de las partículas tienen un diámetro de volumen  $[d(v,0,1)]$  menor que 0,8 micrómetros;  
 ii) no más del 50% de las partículas tienen un diámetro de volumen  $[d(v,0,5)]$  menor que 1,7 micrómetros;  
 y  
 15 iii) al menos el 90% de las partículas tienen un diámetro de volumen  $[d(v,0,9)]$  menor que 10 micrómetros, y  
 iv) la relación  $[d(v,0,9) - d(v,0,5)]/d(v,0,5)$  es mayor que 1,4 y menor que 2,0 micrómetros,
- por lo que dicho diámetro de volumen se mide por difracción láser; y en la que después de la mezcla, la uniformidad del contenido del ingrediente activo, expresada como desviación estándar relativa (RSD), es igual o menor que 2,5%.
- 20 2. Una formulación en polvo de acuerdo con la reivindicación 1, en la que no más del 10% de las partículas tienen un diámetro de volumen  $[d(v,0,1)]$  menor que 1,0 micrómetros.
- 25 3. Una formulación en polvo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que no más del 50% de las partículas tienen un diámetro de volumen  $[d(v,0,5)]$  menor que 2,0 micrómetros y mayor que 3,0 micrómetros.
- 30 4. Una formulación en polvo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el ingrediente activo tiene un área superficial específica comprendida entre 5,2 y 6,5 m<sup>2</sup>/g, según lo determinado por el procedimiento de adsorción de nitrógeno de Brunauer-Emmett-Teller.
- 35 5. Una formulación en polvo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además una fracción de micropartículas que tienen un MMD menor que 35 micrómetros compuestas de partículas de un excipiente fisiológicamente aceptable y un material aditivo seleccionado de la clase de los antiadherentes o lubricantes.
- 40 6. Una formulación en polvo de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el lubricante es estearato de magnesio.
7. Una formulación en polvo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el excipiente fisiológicamente aceptable es una o más azúcares cristalinas seleccionadas del grupo de glucosa, arabinosa, maltosa, sacarosa, dextrosa o lactosa o uno o más polialcoholes seleccionados del grupo de manitol, maltitol, lactitol o sorbitol.
- 45 8. Una formulación en polvo de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el excipiente fisiológicamente aceptable es alfa-lactosa monohidrato.
9. Una formulación en polvo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además un ingrediente activo micronizado seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos antagonistas del receptor M3, inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (PDE-4) o combinaciones de los mismos.
- 50 10. Una formulación en polvo de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el corticosteroide se selecciona del grupo de budesonida y sus epímeros, dipropionato de beclometasona, furoato de mometasona, flunisolida, ciclesonida, rofleponida, propionato de fluticasona y acetónido de triamcinolona.
- 55 11. Una formulación en polvo de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el agente anticolinérgico o antimuscarínico antagonista del receptor M3 se selecciona del grupo que consiste en bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, bromuro de tiotropio, bromuro de glicopirrolato y sus enantiómeros.
- 60
- 65

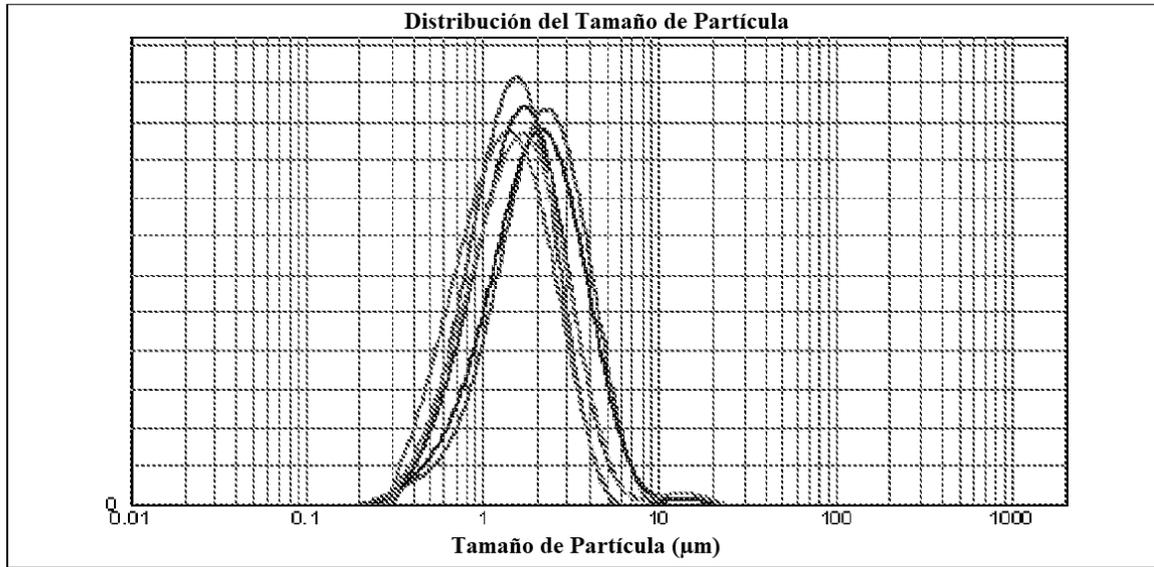
**Figura 1**



**Figura 1 (continuación)**



**Figura 2**



- ..... Lote 1
- Lote 2
- .... Lote 3
- ..... Lote 4
- .... Lote 5
- ..... Lote 6