

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 758 997**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2014** **E 14172486 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019** **EP 2815739**

54 Título: **Método de llenado de una composición de inhalación**

30 Prioridad:

17.06.2013 TR 201307244

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

07.05.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

TÜRKYILMAZ, ALI;
CELIK, DEVRIM;
ÖZÖLMEZ, LEVENT y
MUTLU, ONUR

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 758 997 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

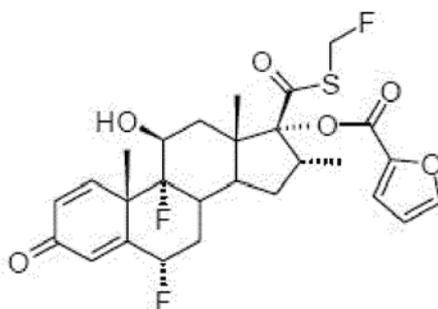
Método de llenado de una composición de inhalación.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas en polvo administradas usando dispositivos de inhalación. La presente invención se refiere particularmente a un método de llenado que proporciona un volumen y densidad ideales para las composiciones usadas en dispositivos de inhalación y suministra una cantidad deseada de una dosis de partículas finas al paciente.

Antecedentes de la invención

La fluticasona es un corticosteroide sintético de potencia media. Su designación química es furan-2-carboxilato de 6 α ,9-difluoro-17-[[[(fluorometil) sulfanil] carbonil]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 α -ilo con la siguiente estructura química de la Fórmula I.

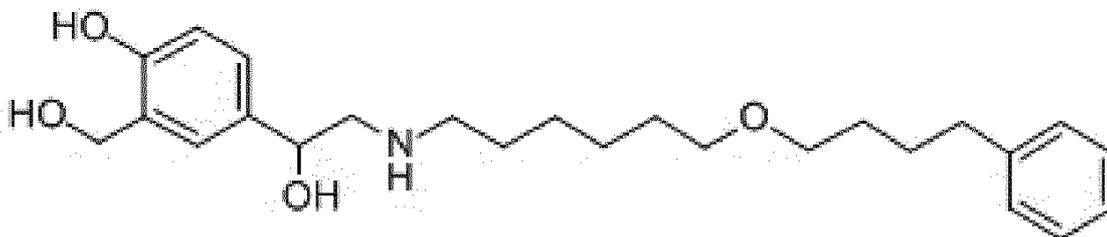


Fórmula I

20 La fluticasona se usa en el tratamiento de la rinitis alérgica, el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Está disponible en el mercado bajo la marca registrada Flixotide® en forma de dispositivos de inhalación de 60 ampollas, cada ampolla que contiene 100 mcg de propionato de fluticasona.

25 La fluticasona se desveló originalmente en la patente US4335121.

El salmeterol es un agonista β_2 altamente selectivo utilizado por inhalación en la profilaxis del broncoespasmo en adultos con asma y enfermedad reversible obstructiva del tracto respiratorio. En comparación con otros fármacos agonistas β_2 , tiene un tiempo de acción más prolongado y permite la administración dos veces al día. Sin embargo, el uso de salmeterol es limitado debido al tiempo de inicio lento de su efecto terapéutico. Su nombre químico es 1-hidroxi-2-naftoato de (RS)-5-{1-hidroxi-2-(6-(4-fenilbutoxi)-hexilamino)etil}salicil alcohol. Su estructura química se ilustra en la Fórmula 2 dada a continuación.



Fórmula 2

Está disponible en el mercado bajo la marca registrada Serevent®.

Salmeterol se desveló originalmente en la patente US4992474.

En la técnica anterior, existen algunos estudios para formular formulaciones de inhalación de polvo seco. Por ejemplo, la patente EP 2 221 048 A1 desvela una formulación para inhalación que tiene como objetivo proporcionar interacciones reducidas entre ingredientes activos, mejor estabilidad, homogeneidad y mayor biodisponibilidad, disminuyendo la cantidad de ingredientes activos. La formulación propuesta en la patente EP 2 221 048 A1 implica una fracción de medicamento de al menos dos ingredientes activos y al menos dos excipientes farmacéuticamente

aceptables, en donde los ingredientes activos se adhieren a dichos excipientes, y en donde cada ingrediente activo se adhiere a un excipiente diferente, caracterizado por que el valor d50 de los excipientes individuales difiere en más del 10 %, preferiblemente más del 15 %, lo más preferiblemente más del 20 %.

- 5 Las formulaciones de la combinación de salmeterol y fluticasona se conocen de las patentes US 2010/236550 A1 y WO 2011/093818 A2.

10 La patente US 2010/236550 A1 se refiere a un método en el que el medicamento se fracciona antes de la formulación. El método implica (i) fraccionar un ingrediente activo en partículas basado en el tamaño de partícula aerodinámico, (ii) recuperar al menos una fracción del ingrediente activo en partículas para obtener una fracción recuperada y (iii) combinar la fracción recuperada con un vehículo para proporcionar el medicamento en polvo seco inhalable.

15 Las formulaciones de inhalación de polvo seco de xinafoato de salmeterol y propionato de fluticasona se describen en la patente WO 2011/093818 A2. Para garantizar la absorción efectiva de los agentes activos en el tejido pulmonar, se debe ajustar el tamaño de partícula de los agentes. La solución sugerida implica la formulación en polvo seco de salmeterol xinafoato y propionato de fluticasona; en donde el tamaño medio de partícula de los agentes activos está en el intervalo de 1,5 a 4,5 μm .

20 Las composiciones de inhalación actúan alcanzando directamente el tracto respiratorio. El diseño de las composiciones se basa en que comprende un agente activo y un vehículo que tiene un tamaño de partícula capaz de transportar el agente activo al tracto respiratorio y una carga. Por otro lado, también es crítico el tamaño de las partículas portadoras que proporcionan el suministro de un nivel deseado de agente activo al tracto respiratorio. Se determina que las propiedades de flujo de una composición y el llenado de la composición dependen de los tamaños de partícula y su relación. Tener esta proporción en un grado deseado es bastante crítico, en donde la velocidad del proceso de llenado y la cantidad de composición a llenar dependen de esta proporción. Se prefiere obtener una mezcla homogénea y llevar a cabo el llenado de esta mezcla por un método económico que es ventajoso en términos de velocidad de proceso.

25 Además, la uniformidad del contenido de un medicamento es un requisito previo con respecto a la seguridad del usuario y la eficiencia del tratamiento. La diferencia de los tamaños de partícula del vehículo y de la carga utilizada para proporcionar uniformidad de contenido es significativa. Si esta diferencia es excesiva, no se puede garantizar la uniformidad del contenido. Otro problema potencial es la falta de precisión de la dosis en términos de cada cavidad o cápsula. Esto, a su vez, es de vital importancia en términos de eficiencia del tratamiento.

30 Para cumplir con todos estos requisitos especificados anteriormente, es necesario que los inhaladores de polvo seco (IPS) cumplan una serie de requisitos, teniendo en cuenta particularmente los siguientes parámetros:

35 Uniformidad de contenido de un fármaco activo:

40 En un sistema de dosis única, cada cápsula o ampolla debe contener la misma cantidad de medicamento. En un sistema de dosis múltiples, a su vez, se requiere liberar la misma cantidad de medicamento en cada administración para garantizar que un paciente reciba la misma dosis cada vez. La presencia de un vehículo debe promover la uniformidad del contenido incluso en un fármaco a dosis baja.

45 Fluidez:

50 El diseño del dispositivo, las propiedades de los agentes activos y la plataforma de llenado que se utilizará determinan las características requeridas del vehículo a emplear. Las propiedades de flujo de una composición tienen importancia para garantizar que un dispositivo lleva a cabo todas las funciones de manera correcta y proporciona un rendimiento ininterrumpido. En este caso, la selección del vehículo es muy importante para garantizar que el dispositivo funcione correctamente y administre una cantidad correcta de agente activo al paciente. Por esta razón, es muy importante usar lactosa, como vehículo, en dos tamaños de partículas diferentes (fino y grueso).

55 Consistencia de la dosis:

60 Para garantizar que todas las dosis liberadas del dispositivo contengan una cantidad correcta de agente activo, los dispositivos inhaladores de polvo seco (IPS) deben tener una uniformidad de dosis constante. Es bastante importante que la dosis liberada por el dispositivo inhalador de polvo seco sea la misma cada vez, independientemente de la capacidad de inhalación del paciente. Por esta razón, el uso de lactosa como vehículo con propiedades correctas en la composición ayuda a administrar la dosis de manera consistente.

65 Las partículas de fármacos pequeñas tienden a aglomerarse. Esta aglomeración puede evitarse utilizando un vehículo o mezclas de vehículos adecuados. Además, ayudan a controlar la fluidez del fármaco que se libera del dispositivo y proporcionan una dosificación correcta y constante del agente activo administrado a los pulmones.

Además, la mezcla por la cual las partículas del fármaco se unen al vehículo debe ser homogénea. Sin embargo, esta unión no debería ser demasiado fuerte ya que el fármaco no se liberaría de la partícula portadora durante la inhalación. También debe ser posible llenar una dosis baja de polvo en el dispositivo y el medicamento debe liberarse de la misma manera todo el tiempo. Uno de los principales parámetros para la composición es el tamaño de partícula del vehículo. Por esta razón, se encontró que es de gran importancia el uso de una proporción correcta de partículas finas y gruesas del vehículo seleccionado para las composiciones de acuerdo con la presente invención.

Para cumplir con todos estos requisitos, las composiciones y particularmente los vehículos utilizados en las composiciones para dispositivos inhaladores de polvo seco (IPS) deben seleccionarse y adaptarse cuidadosamente. Para cumplir estos requisitos, las partículas finas o microfinas inhalables de agentes activos se mezclan con vehículos. En virtud del proceso de mezcla, el tamaño de partícula del vehículo se puede modificar para que se pueda inhalar cierta proporción del vehículo. El tamaño de partícula del vehículo usado se basa en los requisitos y especificaciones del inhalador de polvo usado para administrar la composición. No debe producirse descomposición en estas mezclas durante todo el proceso, incluido el transporte, el almacenamiento y la dosificación, es decir, las partículas del agente activo no deben separarse de las partículas portadoras. Sin embargo, de acuerdo con lo inducido por la inhalación del paciente, las partículas del agente activo deben ser separables de la manera más eficiente posible, es decir, tanto como sea posible, para ser inhaladas durante el proceso de separación en el inhalador.

La administración de la inhalación de un vial de fármaco puede realizarse utilizando dispositivos de varios tipos y tamaños. Los medicamentos que tienen cantidades de dosificación determinadas para su uso en estos dispositivos se almacenan en ampollas múltiples o, alternativamente, en cápsulas para proporcionar conveniencia en usos individuales. El proceso de llenado y las condiciones de los medicamentos en ampollas o cápsulas son de vital importancia en el suministro del medicamento al paciente y en la determinación de la cantidad de dosis objetivo que se administrará. Las composiciones de fármaco se introducen en cavidades y cápsulas de ampolla en una proporción definida de peso y volumen. Como el proceso de llenado se lleva a cabo en máquinas, se requiere ajustar las composiciones en las ampollas o cápsulas. Esto, a su vez, determina si se logra una administración completa de medicamentos o no. Por ejemplo, el tamaño de partícula y la forma de partícula de los componentes en la composición influyen directamente en el volumen y, en consecuencia, en la densidad aparente y la densidad comprimida. Cuando el volumen de la composición es alto, las composiciones pueden no ajustarse a las cápsulas y ampollas. La compresión de la composición para proporcionar el ajuste, a su vez, puede dar como resultado que no pueda administrarse al paciente un nivel deseado de la cantidad de dosis de partículas finas, de modo que se produce una administración de fármaco por debajo de la dosis durante la administración.

En resumen, mientras la composición terminada se llena en cápsulas o ampollas, se comprime para evitar que ocupe un volumen excesivo y llevarla a ciertos valores de densidad a granel y comprimida. Sin embargo, este es un problema crítico. Si se ejerce una alta presión sobre la composición durante el proceso de llenado, la respiración del usuario durante la administración puede no proporcionar un suministro de fármaco a la dosis exacta. Como resultado, no se pueden lograr los resultados deseados en el tratamiento.

Por esta razón, se requieren una composición y un proceso de llenado novedosos para superar los problemas antes mencionados.

Como resultado, se requiere una novedad en materia de composiciones que se puedan utilizar por pacientes con asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Objeto y breve descripción de la invención

La presente invención se refiere a composiciones de inhalación fácilmente administrables, que eliminan todos los problemas descritos anteriormente y aportan ventajas adicionales a la técnica anterior relevante.

Por consiguiente, el objetivo principal de la presente invención es proporcionar un proceso de llenado que garantice la administración de una dosis exacta de una composición a un paciente al alcanzar el flujo objetivo y los valores de NGI (dispositivo que realiza la medición de dosis de partículas finas).

Otro objeto de la presente invención es obtener una realización de composición y envase con un volumen, densidad y uniformidad de contenido ideales en virtud de un método que tiene un intervalo de vacío adecuado.

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un proceso de llenado que, por un lado, facilite el proceso de llenado en ampollas o cápsulas, y por otro lado, permita realizar una mezcla uniforme, mediante la cual se obtienen composiciones de inhalación que tienen un tamaño de partícula y proporciones adecuadas.

Un objeto adicional de la presente invención es colocar la composición en un estado comprimido que ocupa un volumen mínimo en la cavidad, y así alcanzar las dosis objetivo de NGI o partículas finas durante la administración.

Un objeto adicional de la presente invención es realizar una composición mediante la cual se alcanzan las tasas de llenado y la uniformidad del contenido deseadas.

- 5 Se desarrolla un método de llenado de una composición de inhalador de acuerdo con la reivindicación 1 para lograr todos los objetos mencionados anteriormente y que se desvelarán en la siguiente descripción detallada.

En una realización preferida de acuerdo con la presente invención, la novedad se caracteriza porque una composición que tiene una densidad aparente que varía de 0,48 a 0,56 g/ml, una densidad comprimida que varía de 0,78 a 0,92 g/ml, un tamaño de partícula d(50) que varía de 30 a 50 μm y que comprende del 0,2 al 1,7 % en peso de salmeterol con una distribución de tamaño de partículas d(50) que varía de 1 a 3 μm , del 0,2 al 17,0 % en peso de fluticasona con una distribución de tamaños de partículas que varía de 1 a 3 μm , del 1 al 20 % en peso de lactosa de partículas finas con un tamaño de partículas d(50) que varía de 2 a 10 μm , y del 80 al 99 % en peso de lactosa de partículas gruesas con un tamaño de partículas d(50) que varía de 50 a 120 μm , se lleva a un depósito aplicando un vacío de 50.000 Pa (500 mBar) a 8000 Pa (80 mBar) y a continuación se detiene el vacío aplicado y se transfiere la composición a la cavidad de la ampolla.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, dicho depósito se proporciona en un cilindro.

- 20 De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, dicho cilindro comprende además depósitos adicionales.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, la composición tomada en el depósito bajo efecto de vacío se llena en dos partes en una ampolla o cápsula.

- 25 De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, la densidad aparente de la composición es de 0,50-0,55 g/ml.

- 30 De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, la densidad comprimida de la composición es de 0,80-0,90 g/ml.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, el vacío aplicado está preferiblemente entre 40.000 Pa (400 mBar)-10000 Pa (100 mBar).

35 Ejemplos

1-

	50/100 mcg			
Contenido	5 mg	%	25 mg	%
Fluticasona	0,1	2	0,1	0,4
Salmeterol	0,05	1	0,05	0,2
Lactosa	4,85	97	24,85	99,4
Total	5	100	25	100

40 2-

	50/250 mcg			
Contenido	5 mg	%	25 mg	%
Fluticasona	0,25	5	0,25	1
Salmeterol	0,05	1	0,05	0,2
Lactosa	4,7	94	24,7	98,8
Total	5	100	25	100

3-

	50/500 mcg			
Contenido	5 mg	%	25 mg	%
Fluticasona	0,5	10	0,5	2
Salmeterol	0,05	1	0,05	0,2
Lactosa	4,45	89	24,45	97,8
Total	5	100	25	100

- 45 Las composiciones de acuerdo con la presente invención que comprenden mezclas de lactosa de partículas finas-partículas gruesas y agentes activos pueden producirse usando los procesos de acuerdo con la técnica anterior.

Vehículos de partículas finas (lactosa):

d10; 1,0-5,0 µm o d10; 1,0-4,0 µm,
 d50; 2,0-10,0 µm o d50; 4,0-7,0 µm,
 d90; 7,0-20,0 µm o d90; 7,0-15,0 µm.

5 Vehículos de partículas gruesas (lactosa):

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

Las mediciones del tamaño de partícula se realizaron mediante el método de difracción láser utilizando un dispositivo Malvern Mastersizer 2000. El tamaño de partícula se mide en volumen. El método de medición preferido es la dispersión húmeda.

15 De acuerdo con la presente invención, una composición que tiene una densidad aparente que varía de 0,48 a 0,56 g/ml, una densidad comprimida que varía de 0,78 a 0,92 g/ml, un tamaño de partículas d(50) que varía de 30 a 50 mm y que comprende del 0,2 al 1,7 % en peso de salmeterol con una distribución de tamaño de partículas d(50) que varía de 1 a 3 mm, del 0,2 al 17 % en peso de fluticasona con una distribución de tamaños de partículas que varía de 1 a 3 mm, del 1 al 20 % en peso de lactosa de partículas finas con un tamaño de partícula d(50) que varía de 2 a 10 mm, y del 80 al 99 % en peso de lactosa de partículas gruesas con un tamaño de partícula d(50) que varía de 50 a 120 mm se toma en un depósito aplicando un vacío de 50.000 Pa (500 mBar) a 8000 Pa (80 mBar) y a continuación se termina el vacío aplicado y la composición se transfiere a la cavidad de la ampolla. La invención realizada de acuerdo con estos valores tiene ciertos límites de compresión. Esto se determina de acuerdo con las proporciones de la mezcla y el tamaño de partícula seleccionado. La composición preferida de acuerdo con la presente invención se lleva a un depósito en la superficie de un cilindro mediante un efecto de vacío. Por lo tanto, la composición en polvo adopta la forma del depósito al comprimirse hasta un punto controlable. A continuación, la aplicación de vacío se interrumpe y la composición conformada se toma en ampollas o cápsulas. En este caso, el proceso de llenado de ampollas o cápsulas se realiza sin generar pérdidas o desperdicios. Comprimir la composición con un vacío determinado aplicado que proporciona una calificación y cantidad de fármaco deseadas al paciente. Las composiciones tomadas simultáneamente en dos cilindros dispuestos uno al lado del otro y comprimidos en consecuencia se pueden colocar en una sola cavidad o ampolla. La composición tomada a la dosis requerida se puede colocar en cavidades de ampolla en dos partes. Por lo tanto, la composición se ajusta en las cavidades y se administra al sitio objetivo durante la inhalación.

35 Estos valores preferidos también facilitan sustancialmente el flujo y el llenado de los componentes durante el proceso. Por lo tanto, se obtiene una mezcla homogénea y el llenado de esta mezcla se realiza de manera económica y rápida.

40 Las partículas portadoras gruesas se usan para prevenir la (re)aglomeración de las partículas finas del agente activo. Para lograr este efecto, se usa un vehículo que tiene un tamaño de partícula que es aproximadamente 10 veces mayor que el del agente activo. Generalmente, se forma una sola capa de partículas del agente activo sobre las partículas portadoras grandes. Dado que el agente activo y el agente transportador deben separarse entre sí durante la inhalación, la forma y la rugosidad de la superficie es particularmente importante. Las partículas de un agente portador que tiene una superficie lisa se separarán de las partículas del agente activo más fácilmente en comparación con las partículas de un agente portador del mismo tamaño, pero que tienen una estructura superficial porosa.

50 Las partículas portadoras finas se usan para promover el suministro de agentes activos a los pulmones de manera más segura en dosis más altas. En este contexto, dado que la energía superficial no se distribuye uniformemente sobre la partícula portadora en condiciones normales, el agente activo tiende a localizarse en los sitios que tienen una energía superficial mayor. Esto, a su vez, hace que sea más difícil liberar el agente activo del agente portador, particularmente en composiciones de dosis bajas después de la administración pulmonar. Dado que las regiones de alta energía estarán cubiertas por partículas portadoras finas y, en consecuencia, las partículas del agente activo tenderán a unirse a regiones de baja energía, el uso de partículas portadoras finas con un tamaño de partícula inferior a 10,0 micrómetros o 5,0 micrómetros ayudará a reducir esta circunstancia. Se descubrió que aumentar la fracción de las partículas portadoras finas mejora la captación pulmonar. En consecuencia, la reducción del tamaño de partícula (proporcionando partículas aún más finas) aumenta la fluidez y esto, a su vez, aumenta la cantidad de fármaco administrado a los pulmones.

60 Las partículas del fármaco se unirán a las regiones de baja unión y se liberarán más fácilmente durante la inhalación. Añadir partículas finas aumentará sustancialmente el área de superficie y reducirá la capacidad de carga. El uso de partículas portadoras finas que tienen un tamaño de partícula ligeramente mayor que el de las partículas de fármaco puede eliminar las fuerzas de fricción entre el fármaco y el vehículo durante el proceso de mezcla.

65 Otro objeto de la presente invención es ajustar la fluidez de las composiciones de una manera correcta para

garantizar que los dispositivos IPS suministren cantidades correctas de agentes activos. En otras palabras, la presente invención proporciona composiciones que pueden fluir libremente seleccionando los vehículos correctos para garantizar la producción de las composiciones de manera ininterrumpida, el llenado mecánico del inhalador de polvo, una dosificación correcta y la liberación usando inhaladores de polvo.

5 La composición que tiene la densidad y la relación de contenido ideales obtenidas por el valor de vacío aplicado sirve para garantizar la administración de una dosis exacta de una composición a un paciente al alcanzar el flujo objetivo y los valores de NGI.

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

De acuerdo con una realización preferida, las composiciones farmacéuticas se usan en el tratamiento de enfermedades respiratorias seleccionadas entre asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica y otras enfermedades obstructivas de las vías respiratorias. Las combinaciones de los compuestos de acuerdo con la presente invención son particularmente útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones respiratorias que comprenden asma, insuficiencia respiratoria aguda, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, silicosis y afecciones similares, así como trastornos inmunes y afecciones que comprenden rinitis alérgica y sinusitis crónica.

20 De acuerdo con otra realización, las composiciones farmacéuticas son adecuadas para su uso en ampollas o cápsulas resistentes a la humedad cerradas con barreras de seguridad por separado, sucesiva o simultáneamente.

25 Las ampollas comprenden aluminio particularmente para la prevención de la captación de humedad y, por lo tanto, se mantiene la fracción particular fina (FPF) de la composición farmacéutica. Las ampollas se encierran aún más con una barrera a prueba de humedad. Por lo tanto, se evita la captación de agua en la ampolla y el contenedor está protegido contra la captación de humedad externa.

30 De acuerdo con una realización preferida adicional, el polvo seco está dentro de una cápsula, en donde esta cápsula puede ser un polímero natural o sintético farmacéuticamente aceptable tal como gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa.

Las dosis de 25 mg se almacenan en cápsulas impermeables al aire y a la humedad y las dosis de 5 mg en ampollas.

35 También es posible usar una sal, solvato, polimorfo o una mezcla racémica de estos agentes activos farmacéuticamente aceptables.

40 La fluticasona se puede usar en forma de una sal, solvato, polimorfo farmacéuticamente aceptable o una mezcla racémica de los mismos, en donde la forma preferida de fluticasona es propionato de fluticasona o furoato de fluticasona.

El salmeterol, a su vez, puede usarse en forma de una sal, solvato, polimorfo farmacéuticamente aceptable o una mezcla racémica de los mismos, en donde la forma preferida de salmeterol es el xinafoato de salmeterol.

45 Las composiciones de acuerdo con la presente invención se ponen en un inhalador de polvo seco que comprende las ampollas y una tapa. El dispositivo comprende al menos un mecanismo de bloqueo, lo que permite que el dispositivo permanezca bloqueado en dos posiciones en las que el dispositivo está listo para la inhalación y la tapa está en posición cerrada, y además permite que el dispositivo se vuelva a configurar automáticamente, cuando la tapa está cerrada.

50 Una vez que se abre la tapa, el usuario ejerce una fuerza para activar el dispositivo. A continuación, el gatillo se guía por medio de las guías proporcionadas en el cuerpo del dispositivo y en el propio gatillo, y se desliza en una ranura. Esta acción proporciona el funcionamiento del mecanismo. Al final de esta acción deslizante, el gatillo se acopla e inmoviliza de modo que se administra una única dosis liberada de la ampolla a través de una boquilla. Mantener esta acción de deslizamiento o empuje por parte del usuario hasta que se active la posición de bloqueo asegura un desprendimiento completo de la ampolla y una administración precisa de la cantidad de dosis requerida. Como resultado de este efecto de bloqueo, el gatillo queda inmovilizado y fuera de uso durante un corto período de tiempo. Esta acción de empuje también hace que se comprima un resorte en el mecanismo entre el gatillo y el interior del cuerpo del dispositivo. Después de que el usuario administra la composición en polvo y cierra la tapa, el dispositivo se restaura para el siguiente uso sin requerir ninguna intervención del usuario por medio del mecanismo que comprende el dispositivo.

60 Si las composiciones de acuerdo con la presente invención se usan en un dispositivo inhalador de polvo seco a través de cápsulas, el usuario carga las cápsulas en el dispositivo una por una y se administran explotando las cápsulas.

REIVINDICACIONES

1. Un método de llenado de una composición de inhalador, caracterizado por que una composición
 - 5 - que tiene una densidad aparente que varía de 0,48 a 0,56 g/ml, una densidad comprimida que varía de 0,78 a 0,92 g/ml y un tamaño de partícula d(50) que varía de 30 a 50 μm , y
 - que comprende del 0,2 al 1,7 % en peso de salmeterol con una distribución del tamaño de partículas d(50) que varía de 1 a 3 μm y del 0,2 al 17,0 % en peso de fluticasona con una distribución del tamaño de partículas que varía de 1 a 3 μm ,
 - 10 - del 1 al 20 % en peso de lactosa de partículas finas con un tamaño de partículas d(50) que varía de 2 a 10 μm , y del 80 al 99 % en peso de lactosa de partículas gruesas con un tamaño de partículas d(50) que varía de 50 a 120 μm , se lleva a un depósito aplicando un vacío de 50.000 Pa (500 mBar) a 8000 Pa (80 mBar) y a continuación se detiene el vacío aplicado y la composición se transfiere a la cavidad de la ampolla,
 - 15 en donde la medición del tamaño de partícula se realiza por difracción láser y el tamaño de partícula se mide por volumen.
2. El método de llenado de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho depósito se proporciona en un cilindro.
- 20 3. El método de llenado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho cilindro comprende depósitos adicionales.
4. El método de llenado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la composición tomada en el depósito bajo efecto de vacío se llena en dos partes en una ampolla o cápsula.
- 25 5. El método de llenado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la densidad aparente de la composición es preferiblemente de 0,50 a 0,55 g/ml.
- 30 6. El método de llenado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la densidad comprimida de la composición es preferiblemente de 0,80-0,90 g/ml.
7. El método de llenado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la fuerza de vacío está preferiblemente entre 40.000 Pa (400 mBar) y 10.000 Pa (100 mBar).