

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 776 208**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/439** (2006.01)

**A61K 9/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2015 E 15197874 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2019 EP 3175842**

54 Título: **Procedimiento de mezcladura de polvo seco**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.07.2020**

73 Titular/es:

**ALFRED E. TIEFENBACHER (GMBH & CO. KG)**  
**(50.0%)**  
**Van-der-Smissen-Strasse 1**  
**22767 Hamburg, DE y**  
**NAONOPHARM LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**MEYER, CLAUDIA;**  
**PRICE, ROBERT y**  
**SHUR, JAGDEEP**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 776 208 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

## Procedimiento de mezclado de polvo seco

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar una formulación de polvo seco adecuada para inhalación que contiene bromuro de tiotropio y un soporte de lactosa.

5 Las formulaciones en polvo para inhalación se administran típicamente por medio de inhaladores de polvo seco (DPI). Existen varios tipos de dispositivos DPI, tales como dispositivos de depósito, dispositivos de cápsula y dispositivos de ampolla. En un dispositivo típico, el polvo constituye una cantidad relativamente grande de excipiente con una pequeña cantidad de fármaco, típicamente del orden de 1-2% de la carga. Con el fin de depositar las partículas de fármaco en los pulmones profundos, el diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) de las  
10 partículas de fármaco es de 10  $\mu\text{m}$  o menos, típicamente está en el intervalo de 0,5-5  $\mu\text{m}$ .

Las partículas de excipiente más grandes son las responsables de las propiedades de flujo de la formulación de inhalación de polvo seco al dividir el polvo de inhalación en dosis únicas, p. ej., al llenar las cápsulas o al cargar una dosis en el depósito del dispositivo de inhalación, debido a que la baja cantidad de propiedades a granel del fármaco en polvo, tales como el flujo de polvo, se espera que dependan en gran medida de las propiedades del excipiente.  
15 Además, las propiedades a granel del polvo también juegan un papel principal en el proceso de inhalación. Las formulaciones de inhalación de polvo seco se preparan típicamente mezclando el fármaco y el excipiente. Durante el proceso de mezclado, las partículas del fármaco se adhieren a las partículas del excipiente. Las partículas de excipiente funcionan así como partículas transportadoras, y es importante que el fármaco se pueda separar de las partículas transportadoras durante la inhalación. Por lo tanto, por un lado, la interacción entre el fármaco y el soporte debe ser fuerte, de modo que se evite la generación de aglomerados de partículas de fármaco. Por otro lado, la interacción debe ser lo suficientemente débil como para romperse durante el evento de inhalación. La lactosa proporciona un equilibrio adecuado de estas propiedades, y diversas calidades de lactosa están disponibles comercialmente para la preparación de formulaciones de inhalación de polvo seco.

Por lo tanto, es de gran importancia proporcionar buenas características de flujo de la formulación de inhalación de polvo seco y una adherencia apropiada del fármaco a las partículas transportadoras. Además, la uniformidad de la formulación de inhalación de polvo seco también es de gran importancia. La uniformidad del contenido depende en gran medida del procedimiento de mezclado utilizado para la preparación de la formulación de inhalación de polvo seco. Particularmente, la uniformidad del contenido es un factor crucial en formulaciones de fármacos altamente activas. Esas formulaciones contienen típicamente una proporción muy pequeña de ingrediente activo para  
25 administrar dosis únicas en el intervalo de microgramos, o incluso menos. Ejemplos de esas sustancias altamente activas son compuestos anticolinérgicos, tales como bromuro de ipratropio o bromuro de tiotropio y los simpaticomiméticos  $\beta$ , tales como formoterol o salmeterol.

Las características de flujo, la adherencia del fármaco a las partículas transportadoras y la uniformidad del contenido finalmente sirven para garantizar la precisión de la dosificación. Se conocen diversas técnicas en la técnica para proporcionar las características anteriores de la formulación de inhalación de polvo seco.  
35

El documento WO 93/11746 informa que las partículas de excipiente toscas proporcionan buenas características de flujo, pero influyen negativamente en la liberación del fármaco en los pulmones. Para superar este problema, se utiliza una mezcla de partículas de excipiente toscas que tienen un tamaño de partícula medio de 20  $\mu\text{m}$  o más y partículas de excipiente finas que tienen un tamaño de partícula medio de 10  $\mu\text{m}$  o menos.

40 De acuerdo con el documento DE 44 25 255, una alta densidad aparente de la formulación de inhalación de polvo seco y similares densidades aparentes y compactadas son factores decisivos para lograr buenas características de flujo. Se encontró que mezclar un fármaco micronizado con partículas de excipiente que tienen un tamaño de partícula medio en el intervalo de 200  $\mu\text{m}$  a 1.000  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de 300  $\mu\text{m}$  a 600  $\mu\text{m}$ , proporciona partículas transportadoras esféricas con el fármaco depositado en la superficie.

45 El documento WO 2013/109214 describe un procedimiento para preparar una formulación de inhalación de polvo seco que contiene budesonida. En este procedimiento, la parte principal del excipiente tosco se divide en cuatro fracciones iguales, y la parte restante del excipiente tosco se mezcla con el excipiente fino para obtener una mezcla de excipiente fino/excipiente tosco. Budesonida se mezcla con una fracción de excipiente tosco para obtener una mezcla de budesonida/excipiente tosco. La formulación de inhalación de polvo seco se prepara entonces como sigue. Se colocan dos fracciones de excipiente tosco en una batidora. Posteriormente, se añaden la mezcla de budesonida/excipiente tosco, la mezcla de excipiente fino/excipiente tosco y finalmente la cuarta fracción de excipiente tosco. Al mezclar la composición de cuatro capas se obtiene la formulación final de inhalación de polvo seco.  
50

De acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2004/017918, una primera porción del fármaco se mezcla con un excipiente para obtener una primera pre-mezcla que posteriormente se mezcla con un segundo fármaco para formar una segunda pre-mezcla. Finalmente, la segunda pre-mezcla se mezcla con la porción restante del primer fármaco para obtener la formulación de inhalación de polvo seco.  
55

El documento WO 2007/068443 describe un procedimiento para la preparación de una formulación de inhalación de polvo seco, en el que un fármaco se mezcla con un agente de control de la fuerza, p. ej., fosfolípidos, dióxido de titanio, dióxido de aluminio, dióxido de silicio, almidón o sales o ácidos grasos, con el fin de obtener partículas de fármaco que tengan el agente de control de fuerza depositado en la superficie. Este material compuesto se mezcla posteriormente con una pequeña porción del material de soporte para obtener una pre-mezcla que posteriormente se mezcla con la parte restante del material de soporte. El agente de control de fuerza sirve para ajustar la interacción entre el fármaco y el soporte.

El documento EP 1 326 585 describe un procedimiento de mezclado, en el que el fármaco y el excipiente se dividen en fracciones sustancialmente iguales. Estas fracciones se colocan en capas alternas en un mezclador adecuado, por lo que el excipiente se coloca primero en el mezclador. Se obtiene una uniformidad de contenido relativamente alta si al menos 10, preferiblemente 20, e incluso más preferiblemente más de 30 capas se colocan juntas en el mezclador para formar la composición.

Por lo tanto, se han sugerido diversos métodos en la técnica para preparar una formulación de inhalación de polvo seco que muestre buenas características de flujo y uniformidad de contenido. Estos métodos pueden clasificarse como métodos de dilución, en los que una pre-mezcla de fármaco/soporte se diluye posteriormente con soporte adicional, o como procedimientos de mezclado de múltiples capas, en los que el fármaco completo y todo el excipiente se colocan en un mezclador como capas alternativas iguales. y posteriormente se mezclan.

Sin embargo, sufren varios contratiempos tal como se muestra en el ejemplo 1 del documento EP 1 326 585. En una primera etapa se prepararon 33,5 kg de pre-mezcla de lactosa con 31 y 30 capas de lactosa tosca y fina, respectivamente, que se mezclaron posteriormente. en un mezclador de caída libre. En una segunda etapa se mezcló un total de 32,87 kg de pre-mezcla de lactosa con 0,13 kg de bromuro de tiotropio monohidrato micronizado. El excipiente se añadió de ese modo en 46 capas, el ingrediente activo en 45 capas, y posteriormente se mezcló en un mezclador de caída libre, para asegurar una uniformidad de contenido adecuada de la mezcla.

Se puede reconocer fácilmente que un procedimiento de mezclado que requiere un total de 152 etapas de ponderación es extremadamente desfavorable. Además, la cantidad muy pequeña de la única capa de bromuro de tiotropio monohidrato (0,003 kg) en comparación con la escala general de la preparación provocará problemas de manipulación adicionales.

Era un objetivo de la presente invención proporcionar un procedimiento para preparar una formulación de inhalación de polvo seco que muestre excelentes características de flujo y uniformidad de contenido mediante un procedimiento simple, robusto y efectivo.

Este objetivo se alcanza mediante la materia objeto según se define en las reivindicaciones.

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar una formulación de inhalación de polvo seco que contiene bromuro de tiotropio y un soporte de lactosa, que comprende las etapas:

a) dividir el soporte de lactosa en una primera, una segunda y una tercera porción,

b) mezclar la primera y la segunda porción del soporte de lactosa y el fármaco al

i) colocar la primera porción del soporte de lactosa en un mezclador para obtener una primera capa,

ii) colocar todo el fármaco encima de la primera capa de lactosa para obtener una segunda capa,

iii) colocar la segunda porción del soporte de lactosa encima de la segunda capa para obtener una tercera capa,

iv) mezclar la composición de tres capas obtenida en la etapa (iii) para obtener una pre-mezcla,

v) opcionalmente tamizar la pre-mezcla,

c) mezclar la pre-mezcla obtenida en la etapa (b) y la tercera porción del soporte de lactosa para obtener la formulación de inhalación de polvo seco, y

d) opcionalmente, tamizar la formulación de inhalación de polvo seco.

El tamaño de partícula del soporte de lactosa utilizado en la formulación de inhalación de polvo seco debe ser adecuado para producir una buena fluidez. El tamaño de partícula generalmente se determina por difracción láser (Sympatec o Malvern). Están disponibles comercialmente diversas calidades de lactosa adecuadas para inhalación (p. ej., Lactohale®, DFE, Pharma). De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, el soporte de lactosa se prepara mezclando lactosa tosca y lactosa fina. Si bien la lactosa tosca mejora la fluidez de la formulación de inhalación de polvo seco, la lactosa fina (incluida la lactosa micronizada) permite la unión uniforme de uno o más fármacos a las partículas transportadoras. La lactosa tosca tiene un diámetro de volumen mediano (VMD, por sus siglas en inglés) típicamente en el intervalo de 50-150 µm, mientras que el VMD de la lactosa fina está generalmente

por debajo de 50  $\mu\text{m}$ , generalmente en el intervalo de 15-30  $\mu\text{m}$ . La lactosa micronizada tiene un VMD de 10  $\mu\text{m}$  o menos, típicamente de 5  $\mu\text{m}$  o menos. Preferiblemente, la porción de lactosa fina del soporte de lactosa es 30% en peso o menos, más preferiblemente 10-30% en peso y lo más preferido 20-30% en peso.

5 El procedimiento de la presente invención es adecuado para preparar una formulación de inhalación de polvo seco que contiene bromuro de tiotropio, y preferiblemente bromuro de tiotropio monohidrato.

Se prefiere que el soporte de lactosa se prepare de la misma manera que la formulación de inhalación de polvo seco, es decir, mediante un procedimiento que comprende las etapas:

a1) dividir la lactosa tosca en una primera, una segunda y una tercera fracción,

a2) colocar la primera fracción de la lactosa tosca en un mezclador para obtener una primera capa,

10 a3) colocar toda la lactosa fina encima de la primera capa para obtener una segunda capa,

a4) colocar la segunda fracción de la lactosa tosca encima de la segunda capa para obtener una tercera capa,

a5) mezclar la composición de tres capas obtenida en la etapa (a4) para obtener una pre-mezcla,

a6) opcionalmente, tamizar la pre-mezcla,

15 a7) mezclar la pre-mezcla obtenida en la etapa (a5) o (a6) y la tercera fracción de la lactosa tosca para obtener el soporte de lactosa, y

a8) opcionalmente, tamizar el soporte de lactosa.

Preferiblemente, las fracciones primera, segunda y tercera de la lactosa tosca en la preparación del soporte de lactosa son iguales.

20 De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, la cantidad de la primera porción, la segunda porción y la tercera porción del soporte de lactosa en la preparación de la formulación de inhalación de polvo seco es al menos 10% en peso, basado en el peso total del soporte de lactosa. Se prefiere incluso más que las cantidades de las porciones respectivas del soporte de lactosa no sean iguales. Se ha encontrado que se logró una excelente uniformidad de contenido si la relación ponderal de la primera porción/segunda porción/tercera porción del soporte de lactosa es 7/2/1, 5/1/4, 5/2/3, 4/1/5 o 2/1/7. Preferiblemente, el dispositivo de mezcladura para preparar el soporte de lactosa, así como la formulación de inhalación de polvo seco de la presente invención es un mezclador Turbula®.

25 De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, la formulación de inhalación de polvo seco consiste en bromuro de tiotropio, preferiblemente bromuro de tiotropio monohidrato, y el soporte de lactosa, preferiblemente lactosa monohidrato.

30 Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar adicionalmente la presente invención.

### Ejemplos

La uniformidad del contenido expresada por el contenido objetivo por unidad de dosificación (% de ensayo), la desviación estándar relativa (% RSD, por sus siglas en inglés) y el valor de aceptación (AV, por sus siglas en inglés) se determinan de acuerdo con USP 38 <905>.

35 Ejemplo 1. Fabricación de soporte de lactosa

#### 1. Pre-tamizado

1.1. Pre-tamizar lactosa fina a través de un tamiz de 250  $\mu\text{m}$ .

1.2. Pre-tamizar lactosa tosca a través de un tamiz de 250  $\mu\text{m}$ .

#### 2. Fabricación del soporte de lactosa

- 40
- Añadir 1/3 de la lactosa tosca, añadir toda la lactosa fina, añadir aproximadamente 1/3 de la lactosa tosca.
  - Sellar el tarro de mezcladura y mezclar en el mezclador Turbula a 22 rpm durante 15 minutos.
  - Hacer pasar la mezcla a través de un tamiz de 250  $\mu\text{m}$ .
  - Añadir el 1/3 restante de la lactosa tosca.
  - Sellar el tarro de mezcladura y mezclar en el mezclador Turbula a 22 rpm durante 15 minutos.

- Una vez que se completa la mezclado, tamizar el soporte de lactosa a través de un tamiz de 250  $\mu\text{m}$  y recogerlo.

El contenido de lactosa fina del soporte de lactosa es 25% en peso.

La Figura 1 que figura a continuación muestra este procedimiento como un diagrama de flujo.

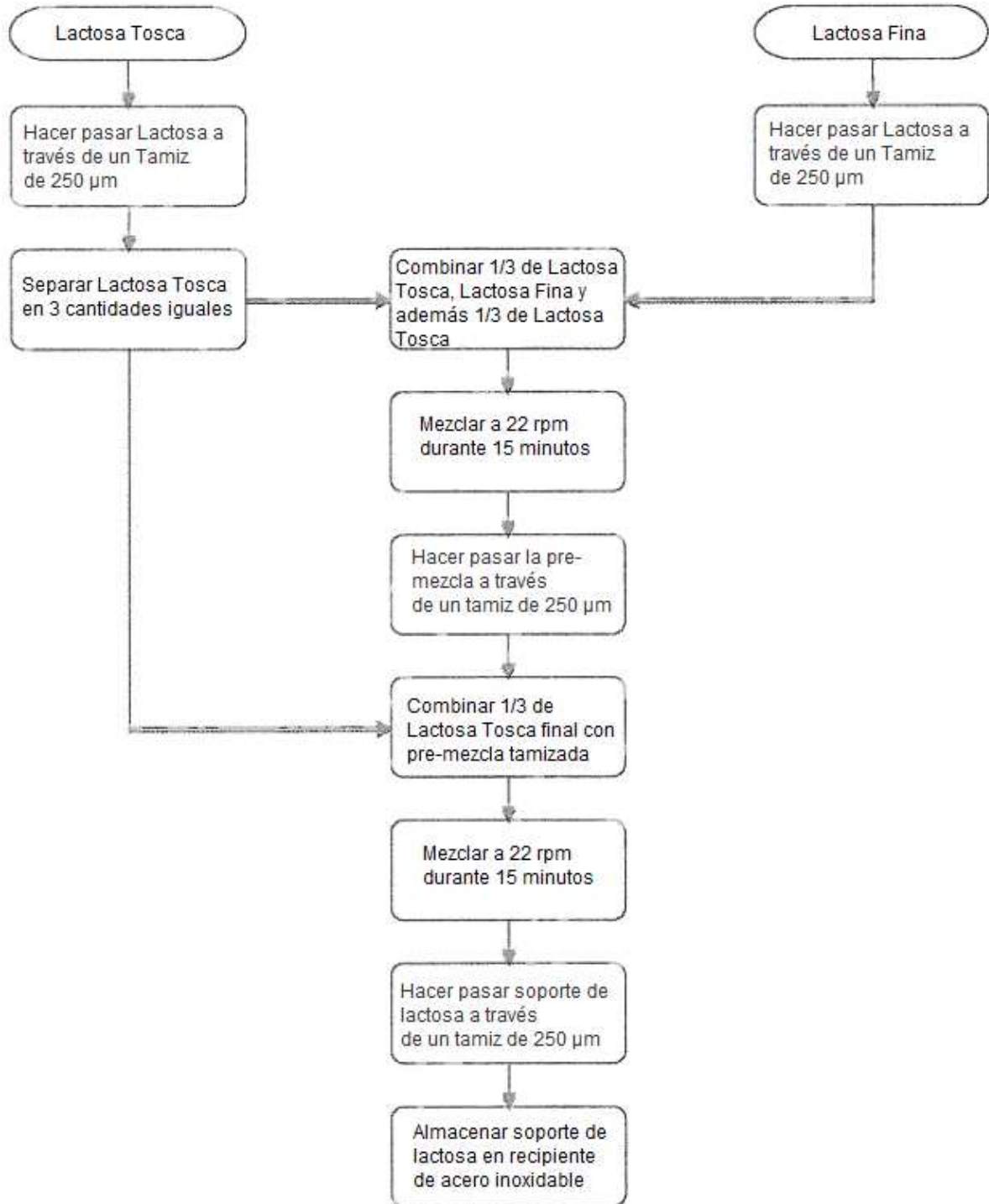


Figura 1 – Procedimiento de fabricación de soporte de lactosa

## ES 2 776 208 T3

Ejemplos 2-6 Preparación de formulación de inhalación de polvo seco que contiene bromuro de tiotropio monohidrato (concentración nominal 0,41% p/p de ingrediente activo)

### 1. Pre-tamizado

1.1. Pre-tamizar soporte de lactosa a través de un tamiz de 250  $\mu\text{m}$ .

5 1.2. Pre-tamizar bromuro de tiotropio monohidrato a través de un tamiz de 250  $\mu\text{m}$ .

### 2. Preparación de la Capa

2.1. Separar el soporte de lactosa en 10 cantidades iguales.

### 3. Construcción de la Formulación

3.1. Añadir 5 cantidades de soporte de lactosa en el recipiente de mezcla.

10 3.2. Añadir la cantidad total de bromuro de tiotropio monohidrato en el recipiente de mezcla directamente encima de la lactosa.

3.3. Añadir 2 cantidades de soporte de lactosa en el recipiente directamente encima del bromuro de tiotropio monohidrat.

3.4. Sellar el recipiente y colocarlo en el mezclador Turbula a 22 rpm durante 15 minutos.

15 3.5. Añadir 3 cantidades finales de soporte de lactosa a la parte superior de la mezcla.

3.6. Volver a sellar el recipiente, colocarlo en el mezclador Turbula a 22 rpm durante 15 minutos más.

3.7. Retirar el recipiente y hacer pasar la formulación a través de un tamiz de 250  $\mu\text{m}$ .

La Figura 2 muestra este procedimiento como un diagrama de flujo.

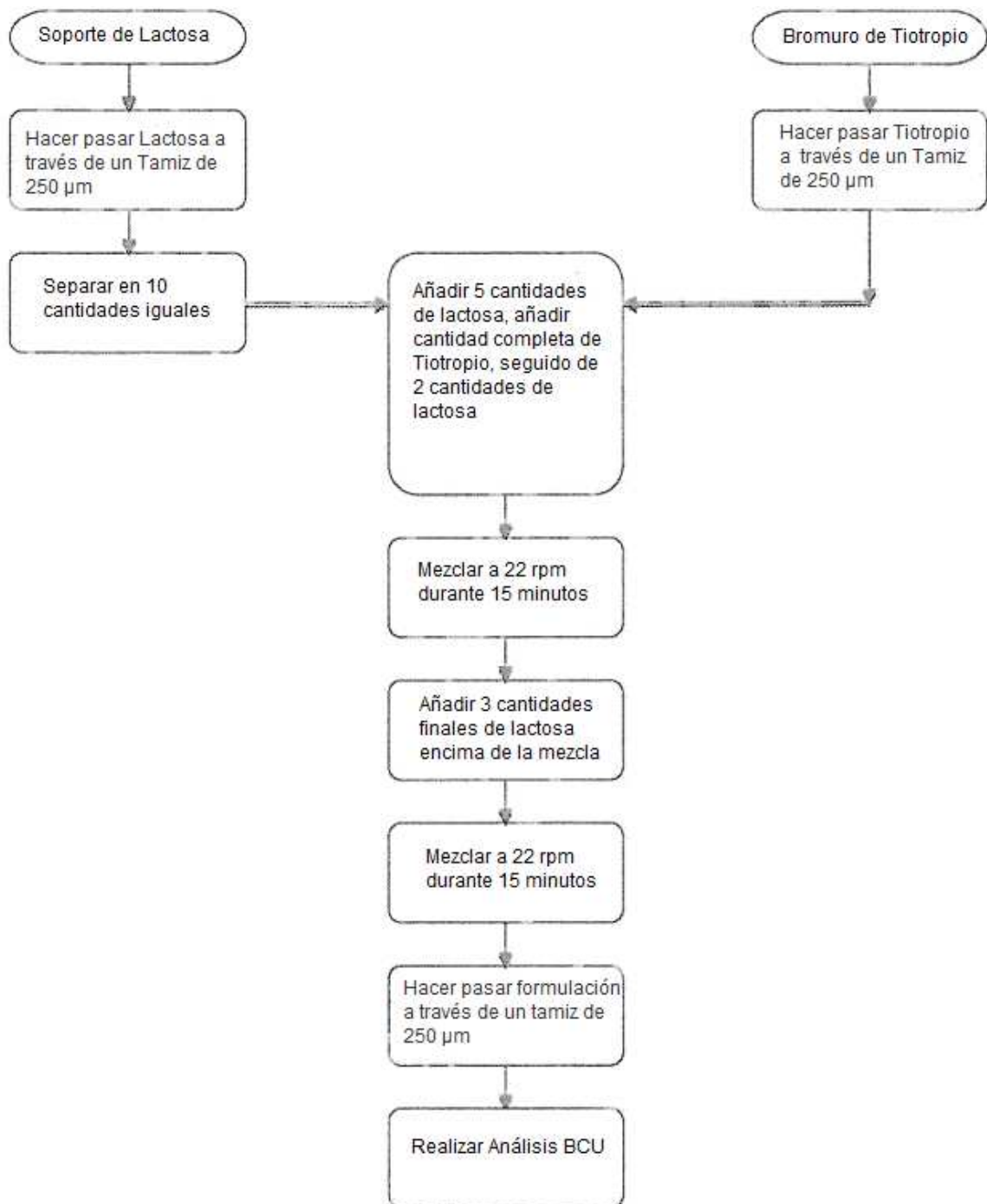


Figura 2 – procedimiento de fabricación de formulación de inhalación de polvo seco

El procedimiento anterior se repitió con las siguientes relaciones ponderales de la primera porción/segunda porción/tercera porción del soporte de lactosa: 7/2/1, 5/1/4, 4/1/5 y 2/1/7.

## ES 2 776 208 T3

Tabla 1. Relación ponderal de la primera porción/segunda porción/tercera porción del soporte de lactosa

Ej.	1ª Mezcladura (etapa b)		2ª Mezcladura (etapa c)
2	5 Partes Soporte de Lactosa	2 Partes Soporte de Lactosa	3 Partes Soporte de Lactosa
3	7 Partes Soporte de Lactosa	2 Partes Soporte de Lactosa	1 Parte Soporte de Lactosa
4	5 Partes Soporte de Lactosa	1 Parte Soporte de Lactosa	4 Partes Soporte de Lactosa
5	4 Partes Soporte de Lactosa	1 Parte Soporte de Lactosa	5 Partes Soporte de Lactosa
6	2 Partes Soporte de Lactosa	1 Parte Soporte de Lactosa	7 Partes Soporte de Lactosa

Tabla 2. Uniformidad de contenido

Ej.	% Ensayo	% RSD	AV
2	99,9	3,3	7,8
3	100,4	2,9	7,1
4	102,2	4,8	12,5
5	101,0	3,2	7,7
6	101,5	4,1	10,0



**REIVINDICACIONES**

1. Procedimiento para preparar una formulación de inhalación de polvo seco que contiene bromuro de tiotropio y un soporte de lactosa, que comprende las etapas:
- a) dividir el soporte de lactosa en una primera, una segunda y una tercera porción,
- 5 b) mezclar la primera y la segunda porción del soporte de lactosa y el fármaco al
- i) colocar la primera porción del soporte de lactosa en un mezclador para obtener una primera capa,
- ii) colocar todo el fármaco encima de la primera capa de lactosa para obtener una segunda capa,
- iii) colocar la segunda porción del soporte de lactosa encima de la segunda capa para obtener una tercera capa,
- 10 iv) mezclar la composición de tres capas obtenida en la etapa (iii) para obtener una pre-mezcla,
- v) opcionalmente tamizar la pre-mezcla,
- c) mezclar la pre-mezcla obtenida en la etapa (b) y la tercera porción del soporte de lactosa para obtener la formulación de inhalación de polvo seco, y
- d) opcionalmente, tamizar la formulación de inhalación de polvo seco.
- 15 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el soporte de lactosa se prepara mezclando lactosa tosca y lactosa fina.
3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende las etapas:
- a1) dividir la lactosa tosca en una primera, una segunda y una tercera fracción,
- a2) colocar la primera fracción de la lactosa tosca en un mezclador para obtener una primera capa,
- 20 a3) colocar toda la lactosa fina encima de la primera capa para obtener una segunda capa,
- a4) colocar la segunda fracción de la lactosa tosca encima de la segunda capa para obtener una tercera capa,
- a5) mezclar la composición de tres capas obtenida en la etapa (a4) para obtener una pre-mezcla,
- a6) opcionalmente, tamizar la pre-mezcla,
- a7) mezclar la pre-mezcla obtenida en la etapa (a5) o (a6) y la tercera fracción de la lactosa tosca para obtener el soporte de lactosa, y
- 25 a8) opcionalmente, tamizar el soporte de lactosa.
4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la segunda y tercera fracciones de la lactosa tosca son iguales.
5. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que el contenido de lactosa del soporte de lactosa es 30% en peso o menos, más preferiblemente 10-30% en peso, más preferido 20-30% en peso.
- 30 6. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la cantidad de la primera porción, la segunda porción y la tercera porción del soporte de lactosa en cada caso es al menos 10% en peso, basado en el peso total del soporte de lactosa.
7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la cantidad de la primera porción del soporte de lactosa es 10-70% en peso, la cantidad de la segunda porción del soporte de lactosa es 10-20% en peso y la cantidad de la tercera porción del soporte de lactosa es 10-70% en peso, basado en el peso total del soporte de lactosa.
- 35 8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, en el que la relación ponderal de la primera porción/segunda porción/tercera porción del soporte de lactosa es 7/2/1, 5/2/3, 5/1/4, 4/1/5 o 2/1/7.
- 40 9. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la formulación de inhalación de polvo seco consiste en bromuro de tiotropio, preferiblemente bromuro de tiotropio monohidrato, y el soporte de lactosa, preferiblemente lactosa monohidrato.