(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 787 179**

(51) Int. Cl.:

C07C 31/135 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61P 11/08 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2015** **E 15172131 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2020** **EP 2957552**

(54) Título: **Formulaciones de vilanterol**

(30) Prioridad:

16.06.2014 TR 201406982
17.06.2014 TR 201407010
17.06.2014 TR 201407009

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.10.2020

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

TÜRKYILMAZ, ALI;
CELIK, DEVRIM y
AKDAS, ÖZLEM

(74) Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

Observaciones:

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

ES 2 787 179 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

Formulaciones de vilanterol

Sector de la invención

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica para inhalación que comprende vilanterol como principio activo, un vehículo y estearato de magnesio, en el tratamiento y la profilaxis de enfermedades respiratorias, tales como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) así como a un procedimiento para producir esta formulación.

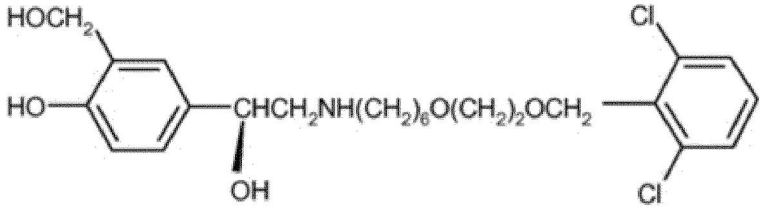
Estado de la técnica anterior

Los agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 se utilizan ampliamente en el tratamiento y la profilaxis de enfermedades respiratorias asociadas con la obstrucción del flujo de aire, tales como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Proporcionan un alivio rápido y efectivo de los síntomas, principalmente al oponerse a la broncoconstricción inducida por los mediadores excitadores de las vías respiratorias. Por lo tanto, los agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 mejoran la función pulmonar, los síntomas de disnea y la limitación del ejercicio, la calidad de vida relacionada con la salud y también pueden reducir la tasa de exacerbaciones.

Existen dos tipos de agonistas de receptores adrenérgicos β_2: agonistas de receptores adrenérgicos β_2 de acción prolongada (LABA, *long-acting β_2-adrenoceptor agonist*) y agonistas de receptores adrenérgicos β_2 de acción corta (SABA, *short-acting β_2-adrenoceptor agonist*). Los agonistas de receptores adrenérgicos β_2 de acción corta sólo se utilizan como medicamento de alivio, mientras que los agonistas de receptores adrenérgicos β_2 de acción prolongada se utilizan de forma diaria para mejorar la función pulmonar.

Un LABA con una duración de la acción de 24 horas podría proporcionar mejoras en la eficacia, en comparación con los LABA de dos veces al día, y el régimen de dosificación de una vez al día podría ayudar a mejorar el cumplimiento. Un paso importante para simplificar la gestión del asma y la EPOC y mejorar el cumplimiento de la terapia prescrita es reducir la frecuencia de la dosis al mínimo necesario para mantener el control de la enfermedad. Por lo tanto, la administración de dosis una vez al día es una estrategia importante para mejorar el cumplimiento.

El vilanterol es un LABA con una duración de la acción de 24 horas que se utiliza para la preparación de un medicamento en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades respiratorias, tales como asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), infección del tracto respiratorio y enfermedad del tracto respiratorio superior. También se conoce con el nombre químico de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol, de fórmula dada a continuación:



Compuesto (I)

El compuesto (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, en particular el acetato, trifenilacetato, α-fenilcinamato, 1-naftoato y (R)-mandelato, se describen específicamente en la Patente WO03/024439A1, así como el procedimiento de preparación del compuesto I.

Los agonistas de receptores adrenérgicos β_2 utilizados en el tratamiento de enfermedades respiratorias se administran a través de diversas rutas (por ejemplo, inhalación, oral, parenteral). Sin embargo, la ruta preferente de administración de estos fármacos es la inhalación, ya que se administran directamente a los sitios afectados (vías aéreas) en dosis elevadas a través de esta ruta, tienen un tiempo de inicio corto y carecen de efectos secundarios sistémicos o éstos son mínimos. Las formulaciones farmacéuticas que comprenden dichos fármacos se administran a través de nebulizadores, inhaladores de dosis medida a presión (pMDI, *pressurized metered dose inhalers*) e inhaladores de polvo seco (DPI, *dry powder inhalers*). En nebulizadores y pMDI, los medicamentos se dispersan en agua o mezclas de propelentes y disolventes, y se administran como gotas en aerosol de los sistemas dispersos. Pero en los DPI, los medicamentos se administran en polvo después de formularlos con vehículos inertes, entre los que se incluyen lactosa, glucosa y manitol. En comparación con otros sistemas de administración de medicamentos pulmonares, los DPI ofrecen varias ventajas, entre las que se incluyen una mayor estabilidad del fármaco, una

mayor precisión en la dosificación, eliminación de la coordinación mano a boca, administración activada por la respiración y, en consecuencia, una mejora general en el cumplimiento del paciente.

Las formulaciones de polvo seco, que son adecuadas para utilizarse a través de DPI, deben cumplir una serie de requisitos. Con el objetivo de cumplir con estos requisitos, sería altamente ventajoso proporcionar una formulación que muestre una buena uniformidad de distribución del ingrediente activo, una pequeña variación de la dosis del fármaco (en otras palabras, precisión adecuada de las dosis administradas), buena fluidez, estabilidad física adecuada en el dispositivo antes de su utilización, buen rendimiento de aerosolización en términos de dosis emitida y fracción de partículas finas (FPF).

La Patente WO 2010/097115 A1 da a conocer formulaciones de vilanterol de polvo seco. Las formulaciones de vilanterol comprenden un vehículo y un agente ternario que puede ser estearato de magnesio. Se indica como un objetivo una broncodilatación sostenida con un perfil de seguridad. Sin embargo, este documento no menciona formulaciones de vilanterol que tengan una buena uniformidad de distribución, una precisión adecuada de la dosis administrada y una alta fluidez, un rendimiento de aerosolización mejorado.

El rendimiento de inhalación efectivo de los productos de polvo seco depende de la formulación del fármaco y del dispositivo inhalador. Las formulaciones de polvo seco se preparan generalmente mezclando las partículas de fármaco micronizadas con partículas de vehículo más grandes. La deposición de fármacos en el pulmón está controlada principalmente por su diámetro aerodinámico de la mediana de la masa. Las partículas de más de 5 μm en su mayoría quedan atrapadas por la deposición orofaríngea y son incapaces de llegar a los pulmones, mientras que las más pequeñas de 1 μm se exhalan sin deposición. Se espera que las partículas con diámetros aerodinámicos de la mediana de la masa entre 1 μm y 5 μm se depositen eficazmente en la periferia pulmonar. Sin embargo, las partículas de polvo microfino tienen una energía superficial elevada y, de este modo, son altamente adhesivas y cohesivas. Es bien sabido que la superficie de las partículas de vehículo, de hecho, no es lisa, sino que tiene asperezas y hendiduras, que son sitios de alta energía en los que las partículas activas altamente adhesivas y cohesivas son atraídas, de forma preferente, y se adhieren más fuertemente. Estas fuerzas que tienen lugar entre los dos ingredientes en las mezclas de polvo resultan ser demasiado altas, evitando de este modo, durante la inhalación, la separación de las partículas micronizadas de fármaco de la superficie de las partículas de vehículo. Por lo tanto, la magnitud de las fuerzas de adhesión y cohesión es muy importante para producir una formulación estable que sea una mezcla homogénea, con una uniformidad de contenido adecuada y sin segregación de polvo durante el procesamiento, almacenamiento y transporte, pero que permita una fácil separación entre las partículas de fármaco y de vehículo durante la inhalación.

Por otro lado, las fuerzas de adhesión y cohesión fuertes conducen a una fluidez insatisfactoria y a la agregación del polvo. La fluidez insatisfactoria también es perjudicial para la fracción de partículas finas (fracción respirable) de la dosis administrada, ya que las partículas activas no pueden salir del inhalador y permanecen adheridas al interior del inhalador o dejan el inhalador como grandes aglomerados; las partículas aglomeradas, a su vez, no pueden alcanzar los sitios bronquiolares y alveolares de los pulmones. La incertidumbre en cuanto al grado de aglomeración de las partículas, entre cada actuación del inhalador y también entre los inhaladores y diferentes lotes de partículas, conduce también a una baja reproducibilidad de la dosis.

Además, la fluidez insatisfactoria hace que el polvo sea difícil de manejar y perjudica el llenado mecánico del polvo en los portadores de medicamentos (por ejemplo, cápsulas, blísteres, depósitos, etc.) con precisión elevada y en la dosis correcta.

El cumplimiento del paciente es muy esencial para la gestión exitosa de las enfermedades respiratorias, especialmente el asma y la EPOC. Para mejorar el cumplimiento del paciente, la etapa importante es reducir la frecuencia de la dosis al mínimo necesario para mantener el tratamiento y esto da como resultado la simplificación de la gestión de las enfermedades respiratorias, especialmente el asma y la EPOC. Por lo tanto, la administración de dosis una vez al día es una estrategia importante para mejorar el cumplimiento del paciente.

En las formulaciones de polvo seco para inhalación, es necesario administrar el fármaco con una duración de la acción de 24 horas a los pulmones en una cantidad eficaz para el tratamiento, para garantizar el mantenimiento del efecto del medicamento durante la duración de 24 horas, para el éxito de la administración una vez al día de dicha formulación.

El vilanterol es un LABA con una duración de la acción de 24 horas, que se utiliza para la preparación de un medicamento en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades respiratorias, tales como el asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), infección del tracto respiratorio y enfermedad del tracto respiratorio superior. El objetivo de la presente invención es dar a conocer una formulación farmacéutica en forma de polvo seco que comprenda vilanterol, que supere los inconvenientes mencionados anteriormente relacionados con los polvos secos, para administrar vilanterol en una cantidad eficaz en cada inhalación para garantizar el mantenimiento del efecto del vilanterol durante 24 horas, para la administración una vez al día de dicha formulación.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una formulación de polvo seco que comprende vilanterol, en la que se da a conocer un equilibrio delicado de las fuerzas adhesivas y cohesivas entre las partículas de fármaco y de vehículo para asegurar un aumento en la eficacia de suministro del vilanterol a los pulmones.

Las formulaciones de polvo seco se formulan, generalmente, como una mezcla en polvo de partículas de vehículo grueso y partículas de fármaco micronizadas con diámetros aerodinámicos de la mediana de la masa de 1-5 µm. Las partículas de vehículo se utilizan para mejorar la fluidez de las partículas del fármaco, mejorando de este modo la precisión de la dosificación y minimizando la variabilidad de la dosis observada solo con las formulaciones del fármaco, a la vez que son más fáciles de manejar durante las operaciones de fabricación. Con la utilización de partículas de vehículo, las partículas de fármaco se emiten más fácilmente desde cápsulas y dispositivos, por lo tanto, aumenta la eficiencia de inhalación.

Por lo general, no se utilizan más que unos pocos microgramos de un fármaco para la terapia de inhalación, por lo que es muy difícil administrar el medicamento por completo al pulmón. Por lo tanto, el vehículo se utiliza para proporcionar volumen, lo que mejora el manejo, la dispensación y la medición del fármaco. En consecuencia, el vehículo forma un componente importante de la formulación y cualquier cambio en las propiedades de las partículas del vehículo tiene el potencial de alterar el perfil de deposición del fármaco. Por lo tanto, el diseño de la partícula de vehículo, en términos de tamaño de partícula, forma y propiedades de la superficie es importante para la eficiencia de aerosolización de las formulaciones de polvo seco.

A efectos de obtener el suministro de fármaco a los pulmones desde una formulación DPI, las partículas de fármaco se tienen que desprender desde la superficie de las partículas de vehículo y penetrar en los pulmones. Las fuerzas adhesivas y cohesivas entre las superficies de partículas contiguas afectan a la separación de las partículas del fármaco de la superficie de las partículas de vehículo y, por lo tanto, a la aerosolización de partículas respirables en la formulación de polvo seco. Las diferentes propiedades de la superficie del vehículo dieron como resultado diferentes fuerzas adhesivas entre el fármaco y el vehículo, lo que se reflejó en los resultados de la deposición pulmonar. Durante la inhalación, las fuerzas adhesivas que existen entre las partículas de fármaco y de vehículo tienen que ser superadas para aerosolizar las partículas del fármaco. La magnitud de las fuerzas de unión durante la inhalación, respecto a las fuerzas adhesivas en la mezcla determina la fracción de partículas finas (FPF) obtenida. En consecuencia, la optimización de un sistema de inhalación de polvo seco, con respecto a la dosis de partículas finas administradas requiere un cuidadoso equilibrio entre ambos tipos de fuerzas. Las fuerzas de unión deben ser lo suficientemente fuertes como para mantener una homogeneidad satisfactoria de la mezcla durante la manipulación, el almacenamiento y el transporte, pero lo suficientemente débiles como para producir una liberación elevada de fármaco desde las partículas de vehículo durante la inhalación.

En las formulaciones de polvo seco, se sabe que la inclusión de un vehículo fino dio como resultado una disminución de la adhesión entre las partículas del fármaco y la superficie del vehículo, por lo que se requiere una pequeña cantidad de energía para separar las partículas del fármaco, lo que conduce a un mayor rendimiento de deposición de aerosol. Debido a las interacciones entre las partículas gruesas y finas en la formación de mezclas, que proponen que las partículas finas se unen, preferentemente, a áreas de energía elevada (sitios activos) en la superficie del vehículo, lo que hace que las partículas del fármaco se unan a áreas con menor energía. Una vez generado el aerosol, las partículas de fármaco se desprenden más fácilmente de la superficie del vehículo, lo que aumenta la proporción de fármaco disponible para inhalación. Por lo tanto, el vehículo que contiene mayores proporciones de vehículo fino proporciona un mejor rendimiento de deposición de aerosol.

Además, se sabe que la adición de materiales de energía libre de superficie baja, tales como el estearato de magnesio, la leucina, la lecitina, a la formulación de polvo seco basada en vehículo aumenta la eficacia de la aerosolización de las formulaciones de inhaladores de polvo seco, disminuyendo la adhesión fármaco-excipiente y, por lo tanto, facilitando el desprendimiento del fármaco tras la activación del dispositivo. En las formulaciones de polvo seco se utiliza, preferentemente, para este propósito, el estearato de magnesio. Cuando se utiliza estearato de magnesio en las formulaciones de polvo seco, algunos de los sitios activos de las partículas de vehículo están ocupados por estearato de magnesio y las fuerzas interpartícula (es decir, fuerzas adhesivas y cohesivas) están equilibradas en la formulación, por lo tanto, no son demasiado débiles, lo que conduciría a la caída de las partículas del fármaco y a la formación de aglomerados, ni demasiado fuertes, lo que no permitirían su separación desde la superficie del vehículo. Sin embargo, solo algunos de los sitios activos están ocupados por el estearato de magnesio, lo que permite que algunos sitios activos estén ocupados por las partículas del fármaco y, por lo tanto, se pulvericen en aerosol tras el accionamiento.

Por consiguiente, el objetivo principal de la presente invención es dar a conocer formulaciones de polvo seco de vilanterol para inhalación en las que las fuerzas interpartículas entre partículas de vilanterol y partículas de vehículo se equilibren para conseguir una inhalación eficaz de dicha formulación, para garantizar el mantenimiento del efecto del vilanterol durante 24 horas para la administración de dicha formulación una vez al día.

Se ha descubierto que, sorprendentemente, cuando la formulación de polvo seco para inhalación se formula para que comprenda vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un vehículo grueso, un vehículo fino y estearato de magnesio, en la que la proporción del diámetro de la mediana del volumen del vehículo fino respecto al diámetro de la mediana del volumen del estearato de magnesio es 1:1, las fuerzas adhesivas y cohesivas entre las partículas de vilanterol y de vehículo están bien equilibradas y se proporciona una formulación de polvo seco que muestra una buena uniformidad de distribución del vilanterol, una variación pequeña de dosis del fármaco (en otras palabras, precisión adecuada de las dosis administradas), buena fluidez, estabilidad adecuada en el dispositivo antes de su utilización, un buen rendimiento de aerosolización en términos de dosis emitida y fracción de partículas finas (FPF).

Las partículas de vehículo grueso tienen una superficie rugosa heterogénea con hendiduras y asperezas que permite un intervalo de interacción adhesiva débil y fuerte entre las partículas del fármaco y la superficie del vehículo y, de este modo, se producen desprendimientos de partículas en un amplio intervalo de energías. Cuando se utiliza estearato de magnesio y partículas de vehículo fino de una manera que la proporción del diámetro de la mediana del volumen de las partículas de vehículo fino respecto al diámetro de la mediana del volumen del estearato de magnesio está entre 1:1, además de las partículas de vehículo grueso en la formulación de polvo seco que comprende vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable, se obtiene un efecto sinérgico en términos de fuerzas interpartículas entre las partículas de vilanterol y de vehículo, en comparación con la formulación de polvo seco de vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable que contiene partículas de vehículo fino o solo estearato de magnesio además de las partículas de vehículo grueso. La adición de partículas de vehículo fino y estearato de magnesio, con un diámetro de la mediana del volumen definido, mejora el rendimiento aerodinámico de la mediana de la masa del vilanterol, de tal manera que el número de los sitios activos libres con una amplia gama de energías en la superficie del vehículo grueso está ocupado por dichas partículas de vehículo fino y estearato magnesio y las partículas de vilanterol se administran de manera más efectiva.

La presente invención da a conocer una formulación de polvo seco para inhalación que comprende vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, partículas de vehículo grueso, partículas de vehículo fino y partículas de estearato de magnesio, en las que la proporción del diámetro de la mediana del volumen de las partículas de vehículo fino respecto al diámetro de la mediana del volumen del estearato de magnesio es 1:1.

En otras palabras, esto da como resultado que la interacción entre las partículas de vilanterol y las partículas de vehículo grueso esté optimizada para producir la formulación estable, que es una mezcla homogénea con una uniformidad de contenido adecuada y sin segregación de polvo durante el procesamiento, almacenamiento y transporte, pero que permite una fácil separación entre las partículas de vilanterol y de vehículo durante la inhalación. Las partículas de vilanterol se desprenden fácilmente de la superficie del vehículo en formulaciones de polvo seco cuando se exponen al flujo de aire del paciente durante la inhalación. De este modo, la formulación de polvo seco de la presente invención mejora el rendimiento de la aerosolización, en términos de la dosis emitida y la fracción de partículas finas (FPF) que se proporcionará.

Según la presente invención, "dosis emitida (o dosis administrada)" es la cantidad total del agente activo emitido desde el dispositivo inhalador y, por lo tanto, disponible para el usuario. La fracción de partículas finas (FPF) se define como el porcentaje de agente activo (<5 μm de diámetro aerodinámico de la mediana de la masa) que se deposita en las regiones respirables del pulmón, dividido por la cantidad total de agente activo que sale del dispositivo. Para conseguir un buen rendimiento de aerosolización cuando se desarrollan formulaciones de polvo seco, de manera general se pretende que la dosis emitida sea superior al 90 % y la FPF sea superior al 15 %.

El diámetro de la mediana del volumen (Dv_{50} o $Dv_{0,5}$) es la mediana para una distribución de volumen, de tal manera que el 50 % del volumen del diámetro de partículas es menor que la mediana y el 50 % del volumen del diámetro de las partículas es mayor que la mediana.

El diámetro de la mediana del volumen del vehículo fino, el diámetro de la mediana del volumen del vehículo grueso y el diámetro de la mediana del volumen del estearato de magnesio contenido en la formulación de polvo seco, según la presente invención, se miden, preferentemente, por medio de un procedimiento de difracción láser. Más específicamente, el diámetro de la mediana del volumen del vehículo fino y el diámetro de la mediana del volumen del vehículo grueso se miden utilizando un procedimiento de dispersión en seco utilizando aire como agente dispensador en un "Malvern Mastersizer 2000 Particle Size Analyzer". El diámetro de la mediana del volumen del estearato de magnesio se mide también utilizando un procedimiento de dispersión en seco utilizando aire como agente dispensador en un "Malvern Mastersizer 2000 Particle Size Analyzer".

La formulación de polvo seco de la presente invención tiene también una buena fluidez para el llenado del inhalador y, posteriormente, la fluidización de la formulación durante la activación del dispositivo. Esto permite una dosificación precisa de dicha formulación de polvo seco. Por lo tanto, dicha formulación se puede rellenar uniformemente en blísteres, cápsulas o depósitos utilizados adecuadamente en inhaladores de polvo seco, y de este modo, se puede administrar cualquier dosis inhalada por un paciente desde el blíster, la cápsula o el depósito respectivo durante la inhalación con una elevada precisión de dosis. Dicho esto, la formulación de polvo seco con buenas propiedades de flujo contribuye a una descarga casi completa del polvo desde el inhalador durante la inhalación.

La formulación de polvo seco de la presente invención comprende vilanterol como principio activo. En la formulación, el vilanterol puede estar en forma de base libre o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente en forma de una sal. Entre las sales farmacéuticamente aceptables del vilanterol, según la presente invención, se incluyen las formadas con ácidos o bases tanto orgánicos como inorgánicos. Entre las sales de vilanterol de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se incluyen aquellas formadas a partir de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, cítrico, tartárico, fosfórico, láctico, pirúvico, acético, trifluoroacético, trifenilacético, fenilacético, fenilacético sustituido, por ejemplo, metoxifenilacético, sulfámico, sulfanílico, succínico, oxálico, fumárico, maleico, málico, glutámico, aspártico, oxaloacético, metanosulfónico, etanosulfónico, arilsulfónico (por ejemplo p-toluensulfónico, bencensulfónico, naftalensulfónico o naftalendisulfónico), salicílico, glutárico, glucónico, tricarbalílico, mandélico, cinámico, cinámico sustituido (por ejemplo, cinámico sustituido con metilo, metoxi, halo o fenilo, incluidos el ácido 4-metilcinámico y el ácido 4-metoxicinámico y el ácido α-fenilcinámico), ascórbico, oleico, naftoico, hidroxinaftoico (por ejemplo 1-hidroxi-2-naftoico o 3-hidroxi-2-naftoico), naftalenacrílico (por ejemplo, naftalen-2-acrílico), benzoico, 4-metoxibenzoico, 2-hidroxibenzoico o 4-hidroxibenzoico, 4-clorobenzoico, 4-fenilbenzoico, bencenoacrílico (por ejemplo, 1,4-bencendiacrílico) y ácidos isetiónicos. Las sales básicas farmacéuticamente aceptables de vilanterol incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como las de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como las de calcio y magnesio y sales con bases orgánicas, tales como diciclohexilamina y N-metil-D-glucamina.
En una realización de la presente invención, preferentemente, se utiliza trifenilacetato de vilanterol como el principio activo en la formulación de polvo seco.

El vilanterol está presente, preferentemente, en una cantidad del 0,05-2,5 %, más preferentemente, está presente en una cantidad del 0,05-1,5 %, de la manera más preferente, está presente en una cantidad del 0,1-1,0 % en peso de la formulación total, en la que el peso de vilanterol se calcula como la base libre.

La deposición de fármacos en el pulmón está controlada principalmente por su diámetro aerodinámico de la mediana de la masa (MMAD, *mass median aerodynamic diameter*). Las partículas de más de 5 μm quedan atrapadas en su mayoría por la deposición orofaríngea y son incapaces de llegar a los pulmones, mientras que las más pequeñas de 1 μm se exhalan en su mayoría sin deposición. Se espera que las partículas con diámetros aerodinámicos de la mediana de la masa entre 1 μm y 5 μm se depositen en la periferia pulmonar. Por lo tanto, se utiliza vilanterol con un diámetro aerodinámico de la mediana de la masa entre 1 μm y 5 μm como agente activo en el polvo seco de la presente invención.

Tal como se utiliza la presente memoria descriptiva, los términos "agente terapéutico", "principio activo" o "fármaco" se refieren a una sustancia, tal como un compuesto o complejo químico, que tiene un efecto fisiológico beneficioso medible en el cuerpo, tal como un efecto terapéutico en el tratamiento y la profilaxis de una enfermedad o trastorno, cuando se administra en una cantidad efectiva.

La expresión "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad de una sustancia que produce algún efecto local o sistémico deseado en una proporción beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento.

La expresión "diámetro aerodinámico de la mediana de la masa" (MMAD) es una medida del tamaño aerodinámico de una partícula de aerosol disperso. El diámetro aerodinámico se utiliza para describir una partícula en aerosol en términos de su comportamiento de sedimentación, y es el diámetro de una esfera de densidad unitaria que tiene la misma velocidad de sedimentación, generalmente en el aire, que la partícula en cuestión. El diámetro aerodinámico abarca la forma de las partículas, la densidad y el tamaño físico. El MMAD se refiere al punto medio o la mediana de la distribución aerodinámica de tamaños de partículas de una colección de partículas en aerosol determinada por el impactador de cascada Andersen (ACI), el impactador Next Generation (NGI) o el impactador Marple Miller, en cada uno de los caudales comunes.

La mayor parte de la cantidad de las formulaciones de polvo seco consiste en partículas de vehículo y las partículas de vehículo se utilizan para mejorar la fluidez de las partículas del fármaco, mejorando de este modo la precisión de la dosificación y minimizando la variabilidad de la dosis observada con las formulaciones del fármaco solo, mientras que son más fáciles de manejar durante las operaciones de fabricación. Con la utilización de partículas de vehículo, las partículas de fármaco se emiten desde cápsulas y dispositivos más fácilmente, por lo tanto, aumenta la eficacia de inhalación. Debido a eso, la selección del vehículo es muy importante para el rendimiento de aerosolización de la formulación de polvo seco.

Según la presente invención, cada uno de los vehículo fino y vehículo grueso es un vehículo farmacéuticamente aceptable que se selecciona entre el grupo que comprende lactosa, manitol, glucosa, trehalosa, celobiosa, sorbitol, maltitol o una combinación de dos o más de ellos. Además, el tipo de vehículo fino puede ser el mismo o diferente del tipo de vehículo grueso. El vehículo fino y el vehículo grueso pueden constituir una combinación de manitol y glucosa, o manitol y trehalosa, o manitol y sorbitol, o manitol y celobiosa, o manitol y maltitol, o lactosa y manitol, o lactosa y glucosa, o lactosa y trehalosa, o lactosa y sorbitol, o lactosa y celobiosa, lactosa y maltitol. Según la

presente invención, se utiliza, preferentemente, lactosa como el vehículo fino y el vehículo grueso. En una realización de la presente invención, la lactosa es lactosa anhidra o lactosa monohidrato.

Según la presente invención, "farmacéuticamente aceptable" se refiere a las propiedades y/o las sustancias que son aceptables para el paciente, desde un punto de vista farmacológico-toxicológico y para la fabricación de la formulación farmacéutica.

Según la presente invención, el diámetro de la mediana del volumen del estearato de magnesio está entre 1 µm y 120 µm, por ejemplo 5 µm, 10 µm, 15 µm, 20 µm, 25 µm, 30 µm, 35 µm, 40 µm, 45 µm, 60 µm, 75 µm, 80 µm, 85 µm, 90 µm, 100 µm, 110 µm; preferentemente, entre 1 µm y 50 µm, por ejemplo, 4 µm, 8 µm, 12 µm, 16 µm, 20 µm, 24 µm, 28 µm, 32 µm, 36 µm, 40 µm, 44 µm, 48 µm; más preferentemente, entre 1 µm y 25 µm, por ejemplo, 3 µm, 6 µm, 9 µm, 11 µm, 14 µm, 18 µm, 21 µm, 23 µm; de la manera más preferente, 1 µm y 15 µm, por ejemplo, 2 µm, 4 µm, 7 µm, 8 µm; el diámetro de la mediana del volumen del vehículo fino, preferentemente, lactosa fina, está entre 1 µm y 20 µm, por ejemplo, 2 µm, 3 µm, 4 µm, 5 µm, 7 µm, 9 µm, 11 µm, 13 µm, 15 µm, 17 µm, 18 µm, 19 µm; preferentemente, entre 1 µm y 15 µm, por ejemplo, 1,5 µm, 2,5 µm, 3,5 µm, 4,5 µm, 5,5 µm, 6,5 µm, 7,5 µm, 8,5 µm, 9,5 µm, 10,5 µm, 11,5 µm, 12,5 µm, 13,5 µm, 14,5 µm; más preferentemente, entre 1 µm y 10 µm, por ejemplo 1,4 µm, 2,4 µm, 3,4 µm, 4,4 µm, 5,4 µm, 6,4 µm, 7,4 µm, 8,4 µm, 9,4 µm; de la manera más preferente, 1 µm y 6 µm, por ejemplo, 1,7 µm, 2,7 µm, 3,7 µm, 4,7 µm, 5,7 µm.

La cantidad de partículas de vehículo grueso es mucho mayor que la cantidad de partículas de vehículo finos y estearato de magnesio en la formulación de polvo seco de la presente invención. Por lo tanto, el tamaño de partícula de las partículas de vehículo grueso es importante también para el rendimiento de administración del vilanterol, en términos de fracción de partículas finas. El diámetro de la mediana del volumen del vehículo grueso, preferentemente, lactosa gruesa, utilizado en la formulación de polvo seco de la presente invención, está entre 30 µm y 250 µm, por ejemplo, 35 µm, 40 µm, 45 µm, 50 µm, 55 µm, 60 µm, 65 µm., 70 µm, 75 µm, 80 µm, 85 µm, 90 µm, 95 µm, 100 µm, 105 µm, 110 µm, 115 µm, 120 µm, 125 µm, 130 µm, 135 µm, 140 µm, 145 µm, 150 µm, 155 µm, 160 µm, 165 µm, 170 µm, 175 µm, 180 µm, 185 µm, 190 µm, 195 µm, 200 µm, 205 µm, 210 µm, 215 µm, 220 µm, 225 µm, 230 µm, 235 µm, 240 µm, 245 µm; preferentemente, entre 40 µm y 225 µm, por ejemplo, 43 µm, 48 µm, 57 µm, 64 µm, 76 µm, 82 µm, 93 µm, 106 µm, 119 µm, 121 µm, 133 µm, 142 µm, 151 µm, 165 µm, 173 µm, 186 µm, 192 µm, 203 µm, 207 µm, 211 µm, 216 µm, 218 µm, 222 µm; más preferentemente, entre 45 µm y 215 µm, por ejemplo, 47 µm, 52 µm, 58 µm, 66 µm, 72 µm, 83 µm, 91 µm, 103 µm, 117 µm, 125 µm, 132 µm, 138 µm, 143 µm, 149 µm, 154 µm, 159 µm, 162 µm, 168 µm, 174 µm, 179 µm, 183 µm, 188 µm, 192 µm, 197 µm, 206 µm, 209 µm, 213 µm; de la manera más preferente, 50 µm y 200 µm, por ejemplo, 53 µm, 59 µm, 64 µm, 73 µm, 77 µm, 81 µm, 83 µm, 86 µm, 89 µm, 92 µm, 97 µm, 99 µm, 101 µm, 106 µm, 112 µm, 114 µm, 118 µm, 121 µm, 133 µm, 146 µm, 151 µm, 156 µm, 161 µm, 167 µm, 177 µm, 179 µm, 184 µm, 189 µm, 194 µm, 199 µm.

La absorción de humedad puede afectar directamente la capacidad de flujo de los polvos y la fuerza para separar las partículas micronizadas de la superficie del vehículo. La utilización de estearato de magnesio en la formulación de la presente invención ayuda a minimizar la influencia de la humedad que penetra durante el almacenamiento de dicha formulación y hace que dicha formulación sea más estable frente a la humedad. De este modo, la calidad de la formulación farmacéutica sigue siendo considerablemente mejor que las formulaciones convencionales que están libres de estearato de magnesio, incluso durante el almacenamiento en condiciones de temperatura y humedad extremas. Por lo tanto, la utilización de estearato de magnesio también mejora la resistencia frente a la humedad de las formulaciones de polvo seco.

Sin embargo, el estearato de magnesio es poco soluble en agua, su presencia en esta cantidad puede generar algunas preocupaciones en cuanto a una posible irritación o toxicidad de este excipiente, parte del cual puede ser inhalado por el paciente junto con el ingrediente activo. Por lo tanto, es importante determinar la concentración óptima del estearato de magnesio que permita eliminar o minimizar la irritación o toxicidad potencial de este excipiente a la vez que se obtienen las fuerzas interpartículas equilibradas entre las partículas de vilanterol y la superficie del vehículo que permitirán la máxima deposición de aerosolización y minimizar la influencia de la humedad que penetra durante el almacenamiento de la formulación. Según la presente invención, la cantidad total óptima de estearato de magnesio se encuentra en menos del 1,0 % en peso, basado en la cantidad total de la formulación de polvo seco, para conseguir los efectos mencionados anteriormente al mismo tiempo. La cantidad total preferente del estearato de magnesio contenido en la formulación de la presente invención está entre el 0,01 % y el 0,80 %, por ejemplo, el 0,015 %, el 0,025 %, el 0,035 %, el 0,045 %, el 0,055 %, el 0,065 %, el 0,075 %, el 0,085 %, el 0,095 %, el 0,15 %, el 0,25 %, el 0,35 %, el 0,45 %, el 0,55 %, el 0,65 %, el 0,75 %; una cantidad total más preferente del estearato de magnesio contenido en la formulación de la presente invención está entre el 0,02 % y 0,50 %, por ejemplo, el 0,04 %, el 0,06 %, el 0,08 %, el 0,12 %, el 0,16 %, el 0,18 %, el 0,22 %, el 0,24 %, el 0,26 %, el 0,28 %, el 0,32 %, el 0,34 %, el 0,36 %, el 0,38 %, el 0,42 %, el 0,44 %, el 0,46 %, el 0,48 %; la cantidad total más preferente del estearato de magnesio contenido en la formulación de la presente invención está entre el 0,05 % y el 0,25 %, por ejemplo, el 0,080 %, el 0,13 %, el 0,15 %, el 0,16 %, el 0,17 %, el 0,19 %, el 0,21 %, el 0,22 %, el 0,23 % en peso, basado en la cantidad total de la formulación de polvo seco.

La cantidad de partículas de vehículo fino también desempeña un papel clave en la deposición del fármaco. La concentración de las partículas de vehículo fino en la formulación también tiene un efecto en el rendimiento de aerosolización de la formulación. Según la presente invención, la cantidad de partículas de vehículo fino, preferentemente, las partículas de lactosa fina, es inferior al 25 %, preferentemente entre el 1 % y el 20 %, más preferentemente, entre el 1 % y el 15 %; de la manera más preferente, entre el 1 % y el 12 %, por ejemplo, el 2 %, el 3 %, el 4 %, el 5 %, el 6 %, el 7 %, el 8 %, el 9 %, el 10 % en peso basado en la cantidad total de la formulación de polvo seco de la presente invención.

La formulación de polvo seco de la presente invención se utiliza en la profilaxis y el tratamiento de afecciones clínicas para las cuales está indicado un agonista selectivo de receptores adrenérgicos β_2. Entre dichas afecciones se incluyen enfermedades asociadas con la obstrucción reversible de las vías respiratorias, tales como asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC) (por ejemplo, bronquitis crónica y sibilante, enfisema), infección del tracto respiratorio y enfermedad del tracto respiratorio superior (por ejemplo, rinitis, incluida la rinitis alérgica y estacional).

Según la presente invención, las formulaciones de polvo seco se pueden administrar mediante cualquier dispositivo de inhalación adecuado que esté adaptado para administrar una cantidad controlada de dicha formulación farmacéutica en forma de polvo seco a un paciente. Los dispositivos de inhalación adecuados pueden depender de la energía de aerosolización de la propia respiración del paciente para expulsar y dispersar la dosis de polvo seco. De manera alternativa, se puede proporcionar esta energía mediante una fuente de energía independiente del esfuerzo de inhalación del paciente, tal como por impulsores, fuentes de gas presurizado creadas por el paciente o el dispositivo o fuentes de energía almacenadas química o físicamente (por ejemplo, gas comprimido). Los dispositivos de inhalación adecuados también pueden ser del tipo depósito, es decir, en los que la dosis se extrae de un recipiente de almacenamiento utilizando un dispositivo de dosificación diseñado adecuadamente o, de manera alternativa, dispositivos de inhalación que liberan el fármaco desde unidades premedidas, por ejemplo, blísteres, cartuchos o cápsulas.

Según la presente invención, la cantidad total de la formulación de polvo seco por unidad de envase (blíster, cartucho, cápsula, etc.) está entre 3 mg y 25 mg, preferentemente, entre 5 mg y 15 mg.

Existen varios tipos diferentes de inhaladores de polvo seco, por ejemplo, inhaladores de depósito de polvo seco, inhaladores de polvo seco de dosis unitaria, inhaladores de polvo seco multidosis premedidas, inhaladores nasales o insufladores. La formulación de la presente invención se puede presentar en forma de dosificación unitaria. Las formulaciones de polvo seco para la administración tópica al pulmón, mediante inhalación, se pueden presentar, por ejemplo, en cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o blísteres de, por ejemplo, papel de aluminio laminado, para utilizar en un inhalador o insuflador. Cada cápsula, cartucho o blíster puede contener entre 1 µg y 100 µg, preferentemente, entre 2 µg y 75 µg, más preferentemente, entre 5 µg y 50 µg de vilanterol como base libre.

Según la presente invención, la formulación de polvo seco que comprende vilanterol es adecuada para la administración por inhalación oral y nasal.

El envasado de la formulación puede ser adecuado para la administración de dosis unitarias o multidosis. En una realización, la formulación adecuada para la administración inhalada se puede incorporar en una pluralidad de recipientes de dosis sellados proporcionados en el paquete o los paquetes de medicamento (por ejemplo, blísteres) montados dentro de un dispositivo de inhalación adecuado. Los recipientes pueden ser rompibles, pelables o abribles de otra manera uno por uno y las dosis de la composición de polvo seco se administran por inhalación sobre una boquilla del dispositivo de inhalación, tal como se conoce en la técnica. El envase de medicamento puede tomar varias formas diferentes, por ejemplo, una forma de disco o una tira alargada. Los dispositivos de inhalación representativos son los dispositivos Diskhaler® y Diskus®, comercializados por GlaxoSmithKline. El dispositivo de inhalación Diskus® se describe, por ejemplo, en la Patente GB 2242134A. También se puede proporcionar una composición inhalable de polvo seco como un depósito en masa en un dispositivo de inhalación, y estando posteriormente el dispositivo dotado de un mecanismo de medición para medir una dosis de la composición desde el depósito a un canal de inhalación en el que la dosis medida puede ser inhalada por un paciente que inhala en una boquilla del dispositivo. Ejemplos de dispositivos comercializados de este tipo son Turbuhaler® de AstraZeneca, Twisthaler® de Schering y Clickhaler® de Innovata.

Un procedimiento adicional de administración para una composición inhalable de polvo seco es que las dosis medidas de la composición se proporcionen en cápsulas (una dosis por cápsula) que posteriormente se cargan en un dispositivo de inhalación, normalmente a demanda por el paciente. El dispositivo tiene medios para romper, perforar o abrir la cápsula para que la dosis pueda ser arrastrada al pulmón del paciente cuando inhala en la boquilla del dispositivo. Como ejemplos comercializados de estos dispositivos se pueden mencionar Rotahaler® de GlaxoSmithKline y Handihaler® de Boehringer Ingelheim.

La composición farmacéutica en polvo seco de vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la presente invención, se puede preparar utilizando procedimientos estándar. Se pueden mezclar vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable, el vehículo fino, el vehículo grueso y el estearato de magnesio de manera secuencial

o simultánea utilizando cualquier aparato de mezcla adecuado, tal como un mezclador de alta cizalla (por ejemplo, un mezclador de la serie QMM, PMA o TRV) o un mezclador de volteo de baja cizalla (mezclador de Turbula). Los componentes particulares de la formulación se pueden mezclar en cualquier orden. La premezcla de componentes particulares puede ser ventajosa en ciertas circunstancias. Antes del procedimiento de mezcla, si es necesario, se puede micronizar cualquiera de los componentes de la formulación para obtener el componente con el tamaño de partícula deseado. Se puede controlar el progreso del procedimiento de mezcla llevando a cabo determinaciones de la uniformidad de contenido. Por ejemplo, se puede detener el aparato de mezcla, retirar los materiales utilizando un ladrón de muestras y posteriormente analizar la homogeneidad por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

El procedimiento preferente para la preparación de la formulación de polvo seco para inhalación de la presente invención comprende:

a) se divide en cinco fracciones la cantidad total del vehículo grueso y se coloca la primera fracción de vehículo grueso en un recipiente de mezcla y se mezcla durante un período de tiempo para cubrir el interior de la pared del recipiente de mezcla,
b) posteriormente, se añaden el vehículo fino, el estearato de magnesio y el vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo completamente a la primera fracción del vehículo en la etapa a) y se mezclan durante un período de tiempo (premezcla A),
c) se añaden respectivamente la segunda, tercera y cuarta fracción del vehículo grueso a la premezcla A (premezcla B); después de cada adición de una fracción del vehículo grueso a la mezcla, se mezcla durante un período de tiempo,
d) finalmente, se añade la última fracción del vehículo grueso a la premezcla B y se mezcla durante un período de tiempo para obtener la formulación de polvo seco de la presente invención.

En una realización de la presente invención, se utiliza la sal de trifenilacetato de vilanterol para la preparación de la formulación de polvo seco.

En otra realización de la presente invención, cada uno de los vehículo fino y vehículo grueso, que se utilizan en la preparación de la formulación de la presente invención, es un vehículo farmacéuticamente aceptable que se selecciona entre el grupo que comprende lactosa, manitol, glucosa, trehalosa, celobiosa, sorbitol, maltitol o una combinación de dos o más de ellos. Además, el tipo de vehículo fino puede ser el mismo que el de vehículo grueso o diferente a éste. El vehículo fino y el vehículo grueso pueden constituir una combinación de manitol y glucosa, o manitol y trehalosa, o manitol y sorbitol, o manitol y celobiosa, o manitol y maltitol, o lactosa y manitol, o lactosa y glucosa, o lactosa y trehalosa, o lactosa y sorbitol, o lactosa y celobiosa, lactosa y maltitol. Según la presente invención, se utiliza, preferentemente, lactosa como el vehículo fino y como el vehículo grueso. La lactosa utilizada para la preparación de la formulación de polvo seco es lactosa anhidra o lactosa monohidrato.

Por lo tanto, el procedimiento más preferente para la preparación de la formulación de polvo seco para inhalación comprende:

a) se divide en cinco fracciones la cantidad total de lactosa gruesa y se coloca la primera fracción de lactosa gruesa en un recipiente de mezcla y se mezcla durante un período de tiempo para cubrir el interior de la pared del recipiente de mezcla,
b) posteriormente, se añaden la lactosa fina, el estearato de magnesio y el trifenilacetato de vilanterol completamente a la primera fracción de la lactosa en la etapa a) y se mezclan durante un período de tiempo (premezcla A),
c) se añaden, respectivamente, la segunda, tercera y cuarta fracción de lactosa gruesa a la premezcla A (premezcla B); después de cada adición de una fracción de lactosa gruesa a la mezcla, se mezcla durante un período de tiempo,
d) finalmente, se añade la última fracción de la lactosa gruesa a la premezcla B y se mezcla durante un período de tiempo para obtener la formulación de polvo seco de la presente invención.

En una realización de la presente invención, en la preparación de la formulación de polvo seco, preferentemente, se tamiza la premezcla B después de la etapa c). Posteriormente, la última fracción de lactosa se añade sobre la premezcla B, preferentemente, a través del mismo tamiz que se utiliza para tamizar la premezcla B, para eliminar los restos unidos al tamiz.

Según la presente invención, el vehículo farmacéuticamente aceptable, preferentemente la lactosa, se puede dividir en cinco fracciones iguales o en cinco fracciones en cualquier proporción.

Según la presente invención, se puede utilizar el vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más agentes terapéuticos que se seleccionan entre un grupo que comprende agentes antiinflamatorios, agentes anticolinérgicos (particularmente un antagonista del receptor muscarínico (M_1, M_2, o M_3)), otros agonistas de los receptores adrenérgicos β_2, agentes antiinfecciosos (por ejemplo, antibióticos, antivirales) o antihistamínicos para la preparación de la formulación de polvo seco. Por lo tanto, la presente invención da a conocer, en una realización adicional, una combinación que comprende vilanterol o una sal, solvato o derivado

fisiológicamente funcional farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente trifenilacetato de vilanterol, junto con uno o más principios activos terapéuticos que se seleccionan entre un grupo que comprende un agente antiinflamatorio (por ejemplo, un corticosteroide o un AINE), un agente anticolinérgico, otro agonista del receptor adrenérgico β_2, un agente antiinfeccioso (por ejemplo, un antibiótico o un antiviral) o un antihistamínico. Son preferentes combinaciones que comprenden vilanterol o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente trifenilacetato de vilanterol, junto con un corticoesteroide (tal como mometasona, fluticasona, budesonida) y/o un anticolinérgico (tal como tiotropio, oxitropio, glicopirronio, ipratropio, aclidinio) y/o un inhibidor de PDE-4 (tal como roflumilast, rolipram, ibudilast, cilomilast).

El otro o los otros ingredientes terapéuticos se pueden utilizar en forma de sales (por ejemplo, como sales de metales alcalinos o de amina o como sales de adición de ácido), o profármacos, o como ésteres (por ejemplo, ésteres de alquilo inferior), o como solvatos (por ejemplo, hidratos). También quedará claro que, cuando sea apropiado, los ingredientes terapéuticos se pueden utilizar en forma ópticamente pura.

El vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente el trifenilacetato de vilanterol, y uno o más agentes terapéuticos adicionales se pueden administrar por separado, de manera secuencial o simultánea en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas en forma de polvo seco. El vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente el trifenilacetato de vilanterol, y dicho o dichos otros agentes terapéuticos se pueden formular por separado y presentar en paquetes o dispositivos separados, o dichos componentes formulados individualmente pueden estar presentes en un solo paquete o dispositivo. Cuando sea apropiado, los agentes terapéuticos individuales se pueden mezclar dentro de la misma formulación y presentarse como una combinación farmacéutica fija o formularse como una formulación separada que incluya vehículos y/o aditivos farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente el trifenilacetato de vilanterol, se puede utilizar en combinación con el éster S-fluorometílico del ácido 6α, 9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17β-carbotioico (furoato de fluticasona) para la preparación de un producto farmacéutico para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades inflamatorias o del tracto respiratorio.

El furoato de fluticasona también ha sido objeto de amplios estudios en modelos animales y humanos y se ha descubierto que es un glucocorticosteroide inhalado de acción prolongada que tiene el potencial de administrarse una vez al día a los pulmones.

Se considera que el furoato de fluticasona tiene potencial en el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, asma, obstrucción respiratoria crónica, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar y rinitis alérgica.

Para su utilización, según la presente invención, el furoato de fluticasona se puede administrar por inhalación a una dosis de, aproximadamente, 25 μm a, aproximadamente, 750 μm diariamente, y si es necesario, en dosis divididas. Por lo tanto, la dosis diaria de vilanterol puede ser una dosis de, aproximadamente, 1 μm a, aproximadamente, 100 μm diariamente como base libre, y si es necesario en dosis divididas. En general, el furoato de fluticasona se administrará como una dosis diaria. El furoato de fluticasona se puede proporcionar en forma de dosis unitaria, por ejemplo, tal como se describe para el vilanterol. Cada dosis unitaria de furoato de fluticasona puede contener entre 25 μm y 750 μm de furoato de fluticasona. Los agentes activos (o agentes o fármacos terapéuticos) utilizados en la formulación de polvo seco de la presente invención tienen, preferentemente, un diámetro aerodinámico de la mediana de la masa (MMAD) entre 1 μm y 5 μm.

En otra realización de la presente invención, la presente invención da a conocer un producto farmacéutico que comprende la formulación de polvo seco para inhalación, de la presente invención, en combinación con una formulación de polvo seco para inhalación que comprende uno o más agentes terapéuticos, preferentemente, éster S-fluorometílico del ácido 6α,9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17β-carbotioico (furoato de fluticasona) y un vehículo y/o aditivo farmacéuticamente aceptable.

En una realización, dicha combinación se puede presentar en la forma de un envase que comprende una formulación de polvo seco para inhalación, que comprende vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente trifenilacetato de vilanterol, de la presente invención y una formulación de polvo seco separado para la inhalación de éster S-fluorometílico del ácido 6α, 9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17β-carbotioico (furoato de fluticasona).

Dicho envase puede comprender dos dispositivos inhaladores separados, que contienen respectivamente las formulaciones separadas de vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente, trifenilacetato de vilanterol y furoato de fluticasona. Los dispositivos inhaladores para la administración de furoato de fluticasona incluyen los descritos anteriormente para la administración de vilanterol.

Dicho envase también puede comprender un dispositivo de administración que permita la contención separada de la formulación de vilanterol en polvo seco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente trifenilacetato de vilanterol, y la formulación de polvo seco de furoato de fluticasona. De este modo, por ejemplo, los compuestos individuales de la combinación se pueden administrar de manera simultánea, pero se almacenan por separado, por ejemplo, en composiciones farmacéuticas separadas.

En una realización, un dispositivo de administración que permite la contención separada de activos es un dispositivo inhalador que tiene dos paquetes de medicamentos en forma de tira de blísteres pelables, cada paquete contiene dosis premedidas en los bolsillos de blíster dispuestos a lo largo de su longitud. Dicho dispositivo tiene un mecanismo de indexación interno que, cada vez que se activa el dispositivo, pela y abre un bolsillo de cada tira y coloca los paquetes de manera que cada dosis recién expuesta de cada paquete sea adyacente a un colector que se comunica con una boquilla del dispositivo. Cuando el paciente inhala por la boquilla, cada dosis se extrae simultáneamente de su bolsillo asociado hacia el colector y se arrastra a través de la boquilla al tracto respiratorio del paciente. De este modo, cada vez que se utiliza el dispositivo, se administra al paciente una terapia combinada que consiste en una dosis de cada paquete de medicamento.

La presente invención da a conocer, además, un producto farmacéutico que comprende una combinación de vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente trifenilacetato de vilanterol, y propionato de fluticasona en el que, como mínimo, el vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se formula con estearato de magnesio. El furoato de fluticasona se formula también con un vehículo, preferentemente, un vehículo fino y grueso, opcionalmente con estearato de magnesio.

En otra realización de la presente invención, la presente invención da a conocer un producto farmacéutico que comprende como una formulación separada:

(a) una formulación de polvo seco que comprende vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención, y

(b) una formulación de polvo seco para inhalación que comprende éster S-fluorometílico del ácido 6α,9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17β-carbotioico (furoato de fluticasona), vehículo y/o aditivo farmacéuticamente aceptable.

La sal de trifenilacetato de vilanterol se utiliza, preferentemente, como agente activo en la formulación de polvo seco (a) del producto farmacéutico mencionado anteriormente.

Según la presente invención, el vehículo farmacéuticamente aceptable utilizado en la formulación de polvo seco de furoato de fluticasona (b) se selecciona del grupo que comprende lactosa, manitol, glucosa, trehalosa, celobiosa, sorbitol, maltitol o una combinación de dos o más de ellos, por ejemplo, una combinación de manitol y glucosa, o manitol y trehalosa, o manitol y sorbitol, o manitol y celobiosa, o manitol y maltitol, o lactosa y manitol, o lactosa y glucosa, o lactosa y trehalosa, o lactosa y sorbitol, o lactosa y celobiosa, lactosa y maltitol. Preferentemente, se utiliza lactosa como un vehículo farmacéuticamente aceptable en la formulación de polvo seco de furoato de fluticasona. En una realización de la presente invención, la lactosa es lactosa anhidra o lactosa monohidrato. Por otro lado, si la formulación de polvo seco de furoato de fluticasona comprende un aditivo, el aditivo se selecciona de un grupo que comprende estearato de magnesio, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, alcohol estearílico y benzoato de sodio. Preferentemente, se utiliza el estearato de magnesio como aditivo en dicha formulación.

Otra realización de la divulgación es un procedimiento para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades inflamatorias o del tracto respiratorio, cuyo procedimiento comprende administrar de forma secuencial o simultánea, a un paciente que lo necesite, un producto farmacéutico que comprende la formulación de polvo seco de vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente trifenilacetato de vilanterol y furoato de fluticasona, tal como se ha definido anteriormente.

En una realización de la presente invención, la enfermedad respiratoria se selecciona entre el grupo que consiste en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, asma, obstrucción respiratoria crónica, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar y rinitis alérgica.

En otra realización de la presente invención, el producto farmacéutico se puede utilizar para el tratamiento de enfermedades respiratorias, y más específicamente, el tratamiento del asma y/o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), mediante la administración simultánea o sucesiva de vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y furoato de fluticasona.

La presente invención se explica en detalle en los siguientes ejemplos. Estos ejemplos no limitan el alcance de la presente invención y deben considerarse a la luz de la descripción detallada anterior.

Ejemplo

No. de formulación	Vilanterol (como base libre)	Lactosa gruesa	Lactosa fina	Estearato de Mg	VMD_{FLt}:VMD_{MgSt}	Cantidad total
1	0,10 %-1,5 %	85 %-98 %	1 %-15 %	0,05 %-0,25 %	1:1	3-25 mg
2	0,10 %-1,5 %	85 %-98 %	1 %-15 %	0,05 %-0,25 %	3:1	3-25 mg
3	0,10 %-1,5 %	85 %-98 %	1 %-15 %	0,05 %-0,25 %	1:10	3-25 mg
4	0,10 %-1,5 %	85 %-98 %	1 %-15 %	0,05 %-0,25 %	5:1	3-25 mg
5	0,10 %-1,5 %	85 %-98 %	1 %-15 %	0,05 %-0,25 %	1:5	3-25 mg

En la tabla, VMD_{FLt} es la abreviatura del diámetro de la mediana del volumen de la lactosa fina, VMD_{MgSt} es la abreviatura del diámetro de la mediana del volumen del estearato de magnesio.
VMD_{FLt}:VMD_{MgSt} es la abreviatura de la proporción del diámetro de la mediana del volumen de la lactosa fina respecto al diámetro de la mediana del volumen del estearato de magnesio. El intervalo de cantidad porcentual de cada componente (que se muestra en la tabla) se calcula en función de la cantidad total del peso total de la formulación.

Preparación de la formulación-l

Para la preparación de la formulación-1 en la tabla, se pesan inicialmente los componentes de la formulación-1 a la cantidad que queda dentro del intervalo que se muestra en la tabla para cada componente. Si es necesario, cualquiera de los componentes de la formulación se microniza en un micronizador (por ejemplo, micronizador de molino de chorros de aire) para obtener dicho componente con el diámetro de la mediana del volumen deseado, definido en la descripción antes del procedimiento de mezcla. Para la preparación de la formulación-1, la cantidad total de lactosa gruesa se divide en cinco fracciones y la primera fracción de la lactosa gruesa se coloca en un recipiente de mezcla y se mezcla durante un período de tiempo para cubrir el interior de la pared del recipiente de mezcla. Posteriormente, se añaden la lactosa fina, el estearato de magnesio y el trifenilacetato de vilanterol completamente a la primera fracción de la lactosa en la etapa a) y se mezclan durante un período de tiempo (premezcla A). Se añaden respectivamente la segunda, tercera y cuarta fracción de la lactosa gruesa a la premezcla A (premezcla B); después de cada adición de una fracción de lactosa gruesa a la mezcla, se mezcla durante un período de tiempo. Finalmente, se añade la última fracción de lactosa gruesa a la premezcla B y se mezcla durante un período de tiempo para obtener la formulación de polvo seco (formulación-1). La formulación-1 obtenida es la formulación de polvo seco para inhalación en la que la proporción del diámetro de la mediana del volumen de la lactosa fina respecto al diámetro de la mediana del volumen del estearato de magnesio (VMD_{FLt}:VMD_{MgSt}) es 1:1. Cada uno de los procedimientos de mezcla durante la preparación de la formulación de polvo seco se realiza utilizando una mezcladora de alta cizalla o una mezcladora de volteo de baja cizalla, según sea apropiado.

La fórmula-2, la fórmula-3, la fórmula-4 y la fórmula-5 proporcionadas en la tabla se prepararon utilizando el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de la fórmula-1.

REIVINDICACIONES

1. Formulación en polvo seco para inhalación que comprende:

- vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- vehículo grueso,
- vehículo fino, y
- estearato de magnesio,

caracterizada por que la proporción entre el diámetro de la mediana de volumen del vehículo fino y el diámetro de la mediana del volumen del estearato de magnesio es 1:1 y el diámetro de la mediana del volumen del estearato de magnesio está entre 1 μm y 120 μm.

2. Formulación de polvo seco para inhalación, según la reivindicación 1, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de vilanterol es la sal de trifenilacetato.

3. Formulación de polvo seco para inhalación, según la reivindicación 1, en la que el vehículo fino y el vehículo grueso se seleccionan entre el grupo que comprende lactosa, manitol, glucosa, trehalosa, celobiosa, sorbitol, maltitol o una combinación de dos o más de ellos.

4. Formulación de polvo seco para inhalación, según la reivindicación 3, en la que el tipo del vehículo fino es el mismo o diferente del tipo del vehículo grueso.

5. Formulación de polvo seco para inhalación, según la reivindicación 4, en la que tanto el vehículo fino como el vehículo grueso son lactosa.

6. Formulación de polvo seco para inhalación, según la reivindicación 1, en la que la cantidad de estearato de magnesio es inferior al 1,0% en peso, basada en la cantidad total de la formulación de polvo seco.

7. Formulación de polvo seco para inhalación, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la cantidad de partículas de vehículo fino es inferior al 25% en peso, basada en la cantidad total de la formulación de polvo seco.

8. Procedimiento para la preparación de la formulación de polvo seco para inhalación, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende:

a) se divide en cinco fracciones la cantidad total de lactosa gruesa y se coloca la primera fracción de lactosa gruesa en un recipiente de mezcla y se mezcla durante un período de tiempo para cubrir el interior de la pared del recipiente de mezcla,
b) posteriormente, se añaden la lactosa fina, el estearato de magnesio y el trifenilacetato de vilanterol completamente a la primera fracción de la lactosa en la etapa a) y se mezclan durante un período de tiempo (premezcla A),
c) se añaden, respectivamente, la segunda, tercera y cuarta fracción de lactosa gruesa a la premezcla A (premezcla B); después de cada adición de una fracción de lactosa gruesa a la mezcla, se mezcla durante un período de tiempo,
d) finalmente, se añade la última fracción de la lactosa gruesa a la premezcla B y se mezcla durante un período de tiempo para obtener la formulación de polvo seco de la presente invención.

9. Formulación de polvo seco para inhalación, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable está en combinación con uno o más agentes terapéuticos que se seleccionan entre un grupo que comprende un agente antiinflamatorio, un agente anticolinérgico, otro agonista de los receptores adrenérgicos β2, un agente antiinfeccioso o un antihistamínico, para la preparación de la formulación en polvo seco.

10. Formulación de polvo seco para inhalación, según las reivindicaciones 1-7, para su utilización en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades inflamatorias o del tracto respiratorio, en la que el vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable está en combinación con uno o más agentes terapéuticos seleccionados entre un grupo que comprende un agente antiinflamatorio, un agente anticolinérgico, otro agonista de los receptores adrenérgicos beta-2, un agente antiinfeccioso o un antihistamínico, y en la que el vilanterol o una sal farmacéuticamente aceptable y uno o más agentes terapéuticos se administran por separado, de manera secuencial o simultánea en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas en forma de polvo seco.

11. Producto farmacéutico que comprende:

- la formulación de polvo seco para inhalación, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7,
- una formulación de polvo seco para inhalación que comprende éster S-fluorometílico del ácido 6α,9α-difluoro-17α-

[(2-furanilcarbonilo)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17β-carbotioico (furoato de fluticasona) y un vehículo y/o aditivo farmacéuticamente aceptable.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citada por el solicitante es únicamente para mayor comodidad del lector. No forman parte del documento de la Patente Europea. Incluso teniendo en cuenta que la compilación de las referencias se ha efectuado con gran cuidado, los errores u omisiones no pueden descartarse; la EPO se exime de toda responsabilidad al respecto.

Documentos de patentes citados en la descripción

- WO 03024439 A1
- WO 2010097115 A1
- GB 2242134 A