

**COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE AL MENOS UN POLVO SECO OBTENIDO
POR SECADO POR ATOMIZACIÓN PARA AUMENTAR LA ESTABILIDAD DE
LA FORMULACIÓN**

5

DESCRIPCIÓN

La presente invención se refiere a formulaciones de inhalación de fármacos en forma de polvo seco para administración por inhalación, que se pueden suministrar como tales con un inhalador y proporcionan alta capacidad
10 de liberación, respirabilidad y estabilidad.

La terapia de inhalación con las preparaciones de aerosoles se utiliza para administrar agentes activos a las vías respiratorias, en las regiones mucosas, traqueales y bronquiales. El término aerosol describe una preparación
15 que consiste en partículas o gotas finas transportadas por un gas (generalmente aire) en el sitio de acción terapéutica. Cuando el sitio de acción terapéutica consiste en los alvéolos pulmonares y bronquios pequeños, el fármaco debe dispersarse en forma de gotas o partículas con un
20 diámetro aerodinámico de menos de 5.0 μm .

Cuando el objetivo es la región faríngea, partículas más grandes son las más apropiadas.

Las condiciones adecuadas para estos tratamientos se representan por broncoespasmo, inflamación, edema de la
25 mucosa, infecciones pulmonares y similares.

Actualmente, la administración de fármacos en la región profunda del pulmón se obtiene a través de dispositivos de inhalación tales como:

- nebulizadores, en los cuales el fármaco se disuelve o dispersa en forma de suspensión y se lleva al pulmón como gotitas nebulizadas;

- inhaladores de polvo, capaces de suministrar el fármaco presente en el inhalador como partículas micronizadas secas; o

- inhaladores presurizados, a través del cual el fármaco, otra vez en forma de gotas de solución o suspensión, es llevada a la región profunda del pulmón por un gas inerte se expandió rápidamente en el aire por un recipiente a presión.

En todos estos casos, se han encontrado problemas tecnológicos en el desarrollo de productos eficaces que todavía limitan la administración de fármacos por inhalación.

Desde un punto de vista clínico, un producto de inhalación ideal debería permitir diferentes métodos de administración para ser utilizado por el paciente, ya que los inhaladores descritos generalmente son adecuados para diferentes tipos de pacientes y condiciones de administración. En general, la terapia por nebulizador se utiliza fundamentalmente por pacientes de edad avanzada o

pediátricos, mientras que la terapia con polvo seco o los inhaladores presurizados son más convenientes para los adultos. Sin embargo, el uso de nebulizadores actualmente todavía se considera eficaz, dado que el paciente inhala el fármaco en condiciones de reposo y sin usar la inhalación forzada, que en su lugar se requiere un polvo de inhalación. En cambio, en el caso de un inhalador presurizado, el producto se debe coordinar inspiración con la activación del dispositivo, para evitar que las partículas liberadas impacten en la parte inferior de la garganta y no lleguen al pulmón profundo.

Por estas razones, las formulaciones de inhalación utilizadas en estos tres tipos de dispositivos de inhalación son generalmente esencialmente muy diferentes uno del otro.

En el caso de productos para nebulizadores, las formulaciones sustancialmente están constituidas por soluciones o suspensiones que contienen como excipiente sales, tensioactivos y conservantes para asegurar isotonicidad de la preparación, homogeneidad de la distribución de tamaño de partícula en caso de suspensiones y protección contra contaminación microbiana.

En el caso de preparaciones presurizadas, la composición contiene usualmente tensioactivos, propelentes y co-disolventes. En formulaciones de inhalación en forma

de polvo, los excipientes consisten esencialmente de lactosa con diferente tamaño de partícula, utilizado como diluyente.

Algunas limitaciones de la formulación o estabilidad en algunos casos tienen un desarrollo industrial limitado de productos de inhalación y, aparte de los corticosteroides, que existen sustancialmente en todas las formas de inhalación, en algunos agentes broncodilatadores y anticolinérgicos algunas formas de administración no están disponibles en el mercado. Estas limitaciones son particularmente importantes ya que la terapia respiratoria actual hace uso de combinaciones de fármacos de diferentes tipos como la técnica más eficaz y, a este respecto, ha sido posible desarrollar sólo un pequeño número de combinaciones de corticoesteroides-broncodilatadores, predominantemente en forma de polvo para inhalación.

Con respecto a las formas nebulizadas, se deja al paciente combinar extemporáneamente diferentes productos formulados, que pueden incluso ser incompatibles entre sí.

Desde un punto de vista terapéutico, por lo tanto, es limitante para un paciente no ser capaz de tomar el mismo fármaco en diferentes condiciones, como en casa, en el trabajo, durante el viaje y en una urgencia. En las diferentes situaciones indicadas, un paciente puede estar obligado a utilizar diferentes preparaciones que contengan

diferentes agentes activos.

El más importante de los problemas de formulación encontrados en el desarrollo de productos de inhalación se refiere a la estabilidad química en relación con los
5 agentes atmosféricos, lo que provoca una degradación rápida de la preparación para inhalación y, por consiguiente, disminuye la vida útil del producto que contiene esta preparación.

La estabilidad de un producto de inhalación es
10 particularmente importante, ya que debe ser administrado al pulmón profundo manteniendo sus características físicas para la penetración cuantitativa de las partículas o gotitas a las regiones más profundas de los mismos. Sumado a esto está el hecho de que el número de excipientes
15 actualmente aprobados para la administración por inhalación y, por lo tanto, aceptable en términos de toxicidad para el tejido pulmonar son muy limitados.

La literatura reporta ejemplos de polvos de inhalación seca con alta dispersión en el aire debido a su
20 baja densidad. Estos polvos son generalmente formulados con un alto contenido de fosfolípidos, en especial dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC).

Un polvo de este tipo se describe en la solicitud de patente US2005/0074498 A1, relativa a las partículas de
25 baja densidad, con una morfología internamente hueca,

obtenidas por secado por atomización con el uso de tensioactivos constituidos por fosfolípidos en combinación con un agente de expansión). La estructura hueca se describe como resultado de la combinación precisa del agente de expansión y del tensioactivo fosfolípido. El documento no describe ejemplos de morfología similar obtenida sin fosfolípidos. El uso de fosfolípidos como tensioactivos determina las características principales del producto obtenido y sobre todo su sensibilidad y estabilidad en lo referente a los agentes atmosféricos, que serían particularmente influidos en este caso por la humedad. Por otra parte, la literatura de patentes (US 2001/0036481 A1) indica los valores de la temperatura de transición de fosfolípidos (T_g) con humedad de 41°C de DPPC, 55° C para distearoilfosfatidilcolina(DSPC) y 63°C para dipalmitoilfosfatidiletanolamina (DPPE), los tres fosfolípidos más compatibles con la administración pulmonar.

La temperatura de transición se define como la temperatura requerida para causar un cambio en el estado físico de los lípidos, de la fase de gel ordenado en la cual las cadenas de hidrocarburos descansan de forma plana y estrechamente agrupadas, a la fase cristalina líquida desordenada fase en la que las cadenas hidrocarbonadas están orientadas al azar y fluidas.

Estos valores de Tg son mucho menores que el valor de Tg característico de lactosa amorfa.

Se sabe que cuanto más cerca el Tg está a la temperatura del medio ambiente en el que se almacena la preparación, más fácil será la transición. Se conoce también que en un sistema en el que el excipiente principal es fluido y suelto, la movilidad molecular de los componentes es muy alta y, por lo tanto, tiene una propensión a causar diversas reacciones químicas y la degradación de los agentes activos.

Por lo tanto, la solución de producción de partículas porosas para la administración por inhalación con fosfolípidos no parece estar apoyada por una evaluación científica razonable en relación con la estabilidad a largo plazo del producto.

La solicitud de patente antes mencionada, además de la aplicación como polvo de inhalación, describe también la aplicación de estas partículas en un dispositivo inhalador con un gas propulsor. Esta administración sería imposible con un nebulizador convencional por dispersión de las partículas en agua o en solución acuosa, dada la incompatibilidad de los materiales con agua, sobre todo debido a su tendencia a flotar en la superficie del líquido o disolverse lentamente en ella.

El concepto de "porosidad alta" o "baja densidad" se

ha utilizado de manera sustancialmente equivalente en las citadas solicitudes de patentes.

En particular, se ha utilizado el término "densidad" no para referirse a la densidad absoluta de las partículas, ya que esto, medido con un picnómetro de helio, identificaría la densidad de los materiales sólidos que forman el polvo y las partículas de acuerdo con la ecuación:

$$\rho = P/V \text{ (g/cc)}$$

, pero más bien para referirse a la densidad aparente (en algunos documentos por otros se describe como "densidad de envolvente") de la partícula, teniendo en cuenta su volumen total.

Dada la dificultad técnica de medir este volumen general de cada partícula individual, las solicitudes de patentes citadas se han referido a los parámetros del volumen (y posteriormente a la densidad) del polvo como volumen de carga y volumen comprimido.

La solicitud de patente WO 03/0350030 A1 describe la preparación de un kit para la administración por inhalación que considera la preparación de una forma seca sólida que contiene un fármaco preparada por una solución liofilizada. El proceso, que también se describe a través de ejemplos, presenta grandes dificultades en relación con la producción industrial y, sobre todo, no proporciona garantía alguna de

mejoras sustanciales de la estabilidad del agente activo en el tiempo. De hecho, después de la liofilización el fármaco agregado a la formulación se dispersa en una red de excipiente caracterizada por la alta porosidad que no puede ser modulada o modificada a través del proceso. Aunque es útil desde el punto de vista de la rápida disolución de la forma sólida, esta porosidad aumenta la exposición del fármaco a los agentes atmosféricos y compromete su estabilidad. En el caso concreto, no se proporcionan datos en la porosidad de los productos liofilizados obtenidos en los ejemplos, pero datos de la literatura obtenidos a través de mediciones indirectas colocan la densidad aparente (correspondiente a la densidad aparente de un polvo) de comprimidos liofilizados formulados que contienen azúcares y tensioactivos entre 0.05 y 0.2 g/cc.

La solicitud de patente CA2536319 describe una composición farmacéutica obtenida por secado por atomización, con un contenido de humedad por debajo del 1%. De acuerdo con lo indicado, este muy bajo contenido de humedad es necesario para asegurar la estabilidad de la composición, como un contenido de agua de más del 1% en la formulación causaría degradación de las sustancias farmacológicamente activas, lo que resulta en una pérdida de eficacia de la composición. Para reducir el nivel de humedad, que la composición está constituida por una gran

cantidad de manitol, que, sin embargo, compromete las características físicas del polvo considerablemente, aumentando el tamaño de partícula y disminuyendo la dosis de polvo suministrado por la boquilla del dispositivo de inhalación utilizado.

El problema de producir polvos de inhalación con alta dispersabilidad ha sido resuelto a través del diseño de partículas que contienen el fármaco tan disperso como sea posible.

Brevemente, la técnica utilizada es la de producir partículas esencialmente finas (diámetro medio geométrico superior a 4.0 μm) que consta de pequeñas cantidades de agente activo dispersadas a nivel molecular dentro de una matriz apropiada de excipientes capaces de garantizar, mediante la técnica de preparación de secado por atomización, la formación de una partícula gruesa de baja densidad.

Este enfoque de formulación requiere el uso de altos porcentajes de excipientes en la formulación, pero permite que pequeñas cantidades del agente activo se contengan en la composición.

Por esta razón, aunque estas composiciones solucionan el problema del comportamiento aerodinámico, no llegan a resolver cuestiones importantes en términos de estabilidad química.

La producción de un polvo para inhalación en el que el contenido en % de agente activo es alto utilizando una técnica de secado por atomización debe considerarse, en cambio, ventajosa en términos de estabilidad química.

5 Teniendo en cuenta los agentes activos comunes de la terapia respiratoria, en la mayoría de los casos el contenido de % de agente activo sería demasiado alto para permitir la producción de una forma de polvo para inhalación, dada la cantidad limitada de polvo que
10 constituye una dosis individual del producto.

De hecho, esta cantidad de polvo es demasiado pequeña para ser dosificada de forma reproducible por cualquier dispositivo industrial para producir dosis individuales de polvos para inhalación.

15 Por lo tanto, la producción de un polvo para inhalación que es estable tanto de una sustancia química y el punto de vista físico necesariamente debe conciliar la necesidad de estabilidad de los agentes activos usados con la necesidad para asegurar un rendimiento aerosol adecuado
20 en términos de la deposición en el pulmón profundo.

Desde el punto de vista de estabilidad química, un enfoque ideal está representado por la producción de polvos secos que contienen grandes cantidades de agente activo en combinación con un azúcar capaz de disminuir la movilidad
25 molecular de las partículas de polvo y un excipiente

hidrófobo capaz de limitar la interacción con el ambiente externo y la absorción de agua por el polvo.

Desde el punto de vista del comportamiento de los aerosoles, el polvo mismo debe caracterizarse por un
5 diámetro de partícula adecuado para la administración por inhalación y por una composición capaz de facilitar la desagregación de la partícula en el momento de la inhalación.

Al mismo tiempo, la convergencia de las
10 características de la composición física del polvo debe coincidir con la capacidad de dividir el polvo uniformemente utilizando dispositivos para la preparación industrial de productos en forma de polvo para inhalación en dosis individuales o de inhaladores de dosis múltiples
15 capaces de atraer una cantidad relativamente grande de una cámara de almacenamiento contenida en la misma.

Normalmente, con el fin de suministrar de manera reproducible polvos para inhalación en una dosis individual, se usan portadores y cargas inertes para
20 permitir una dilución rápida y eficaz del agente activo de modo que pueda ser fácilmente dosificado en inhaladores.

La lactosa se ha utilizado como portador en formulaciones de polvo para inhalación (inhaladores de polvo seco - DPI) desde que fue introducido en 1948 en el
25 inhalador de Aerohaler por Abbott.

De hecho, la lactosa representa el único portador aprobado para formulaciones de polvo para inhalación y se utiliza para producir formulaciones homogéneas en combinación con agentes activos micronizados facilitando la
5 precisión de división incluso en el caso de dosis muy pequeñas.

Las formulaciones en forma de polvos para inhalación se producen generalmente como mezclas de partículas portadoras gruesas combinadas con partículas micronizadas
10 de agentes activos generalmente con un diámetro aerodinámico de 1-5 μm .

Las partículas portadoras se usan para aumentar el flujo de las partículas del fármaco, mejorando así la precisión de la división y reduciendo la variabilidad de la
15 dosis observada en las formulaciones que contienen sólo el agente activo. Con este enfoque de formulación, es posible aumentar el tamaño de la dosis de polvo a manipular, lo cual de otro modo no excedería 1 mg total de agente activo, facilitando la manipulación y división de los polvos de
20 carga durante las operaciones de producción.

Con el uso de partículas portadoras, las partículas del fármaco se emiten desde el inhalador (dosis única o multidosis) más fácilmente y, por lo tanto, también aumenta la eficiencia de la entrega del polvo.

25 La presencia de un portador de partículas gruesas

como la lactosa también proporciona al paciente retroalimentación durante la fase de inhalación, ya que se deposita en las papilas gustativas y produce una sensación suave y dulce, confirmando que la dosis del fármaco se ha
5 tomado correctamente. En consecuencia, el portador de lactosa representa un componente importante de la formulación y cualquier cambio en términos químicos y físicos tiene el potencial de alterar el perfil de deposición pulmonar del fármaco. Por lo tanto, el diseño
10 de las partículas portadoras es importante en el desarrollo de formulaciones en polvo para inhalación.

Durante la inhalación, las partículas del fármaco adheridas a la superficie de las partículas portadoras se desprenden como resultado de la energía del flujo de aire
15 inhalado que supera las fuerzas de adhesión entre el fármaco y el portador. Las partículas gruesas del portador impactan en las vías respiratorias superiores mientras que las partículas más pequeñas de fármaco se mueven a través de las vías respiratorias inferiores y se depositan en el
20 pulmón profundo.

La separación insuficiente de las partículas del fármaco de las del portador debido a fuertes energías de interpartículas debe considerarse la principal causa de deposición ineficaz del pulmón de muchos productos de polvo
25 para inhalación. Por lo tanto, debe producirse una

formulación de inhalación eficaz que identifique el equilibrio correcto entre las fuerzas de adhesión y de interpartícula cohesiva para garantizar una adhesión suficiente entre el fármaco micronizado y el portador de lactosa gruesa para proporcionar una formulación estable (con mezclas homogéneas y sin segregación de polvos y uniformidad de contenido adecuado), así como garantizar un desprendimiento eficaz del fármaco del portador durante la inhalación.

En consecuencia, la eficacia de una formulación de polvo depende enormemente de las propiedades del portador y su selección es un elemento clave para el comportamiento del producto para inhalación. La gama de materiales que se pueden proponer como portador en productos farmacéuticos para inhalación es extremadamente limitada por razones toxicológicas. La lactosa y otros azúcares han sido estudiados y utilizados y, en consecuencia, ciertas modificaciones de estos materiales pueden garantizar más optimizaciones de formulación.

Diversos y controvertidos informes se han publicado con respecto a los tamaños más adecuados para un portador para el uso de inhalación. Algunos estudios informan mejoras en las cantidades de fármaco respirable administrado por un inhalador de polvo obtenido mediante la reducción de los tamaños de las partículas portadoras. Se

ha propuesto que ciertos aglomerados pequeños son más sensibles al movimiento turbulento en el flujo de aire inhalado, causando desaglomeraciones más eficientes. Sin embargo, el uso de un portador que es demasiado pequeño
5 provoca empeoramiento de las propiedades de flujo del polvo, que es también una de las principales razones para incorporar un portador grueso en la formulación. Por otro lado, se ha reportado que las partículas portadoras que son normalmente demasiado grandes exhiben discontinuidades
10 superficiales más grandes, que los cristales finos. Esto puede tener la ventaja de ofrecer protección a las partículas del agente activo, evitando la separación durante la etapa de mezcla. Por lo tanto, un tamaño de partícula grande del portador no es necesariamente un
15 elemento negativo desde el punto de vista de deposición del fármaco después de la inhalación. Por lo tanto, las formulaciones con portadores gruesos generalmente exhiben una mejor dispersión del fármaco que las formulaciones similares obtenidas con partículas portadoras de tamaño
20 pequeño. Esto es debido a las fuerzas entre partículas más débiles en el caso de las partículas de mayor tamaño.

Incluso si la influencia de la forma de las partículas portadoras sobre la dispersabilidad del fármaco de una formulación de un polvo para inhalación no está bien
25 definida, se sabe que las fuerzas de atracción entre el

fármaco y las partículas portadoras pueden depender de la morfología, de hecho, las partículas usadas más comúnmente para formulaciones de polvos para inhalación tienen morfología irregular.

5 A la luz de todas las consideraciones anteriormente mencionadas, sería ventajoso poder producir una composición farmacéutica para uso por inhalación en forma de un polvo seco que sea estable y fácil de administrar con dispensadores comunes para inhalación de polvos, mientras
10 que sigue siendo fácil de producir. También sería ventajoso para obtener una composición sólida en forma de polvo seco, la cual puede utilizarse como diluyente de los polvos para inhalación con el fin de permitir la correcta mezcla de los polvos que contienen diferentes agentes activos también en
15 pequeñas cantidades y al mismo tiempo mantienen alta estabilidad de la formulación, previniendo la degradación de los agentes activos.

 Sin embargo, el problema de proporcionar una formulación de fármacos para inhalación que sea estable y
20 administrable con dispensadores de polvos para inhalación comunes, con características de alta capacidad de entrega y respirabilidad, y que puede ser producido con un proceso comercialmente viable, actualmente no se ha resuelto o ha sido resuelto de manera insatisfactoria.

25 Por lo tanto, un primer aspecto de la presente

invención es proporcionar una composición farmacéutica para el uso de la inhalación en forma de polvo, comprende:

- a) un primer polvo que comprende al menos un polvo (a_1) que comprende un agente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad mayor a 1% en peso de dicho polvo, leucina en una cantidad de 5 a 70% en peso de dicho polvo, un azúcar en una cantidad de 20 a 90% en peso de dicho polvo;
 - b) un segundo polvo que comprende una mezcla de una primera lactosa que tiene un X50 de 35 a 75 μm , con una segunda lactosa que tiene una X50 de 1.5 a 10 μm , el contenido de dichas primera y segunda lactosas en dicha mezcla siendo respectivamente del 85% al 96% y del 4% al 15%,
- en donde la relación por peso entre el primero y el segundo polvo incluidos en la composición farmacéutica es de 1/5 a 1/100.

La composición también tiene una fracción de partículas finas (FPF) mayor al 60% y una fracción entregada (DF) mayor al 80%.

Otro aspecto de la invención está representado por un Kit para la administración de un fármaco en polvo para inhalación, que comprende una cantidad medida de la composición de acuerdo con la presente invención y un dispositivo de inhalación.

En una modalidad más de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, el tercer polvo (a2) comprende un polvo (en lo sucesivo también definido como agente de cargacarga) que comprende leucina en una cantidad
5 de 5 a 70% en peso de dicho segundo polvo, un azúcar en una cantidad de 20 a 90% en peso de dicho segundo polvo.

Con una composición farmacéutica como la descrita en esta segunda modalidad, es posible obtener una composición farmacológicamente activa que puede comprender un agente
10 activo que se debe dosificar en cantidades muy pequeñas manteniendo la proporción entre el primero y el segundo polvo de la composición sin cambios y garantizando una alta respirabilidad.

En una modalidad más de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, el primer polvo
15 comprende un cuarto polvo (a3) que comprende un agente activo, en una cantidad mayor a 1% en peso de dicho tercer polvo, leucina en una cantidad de 5 a 70% en peso de dicho tercer polvo, un azúcar en una cantidad de 20 a 90% en peso
20 de dicho tercer polvo.

Con una composición farmacéutica como la descrita en esta segunda modalidad, es posible obtener una composición farmacológicamente activa que puede comprender la combinación de dos o más agentes activos diferentes capaces
25 de actuar de manera sinérgica o simplemente actuar de

manera simultánea en el sitio de aplicación, con el fin de reducir el número de administraciones.

De acuerdo con la presente invención, el término "agente activo" se entiende como cualquier sustancia con
5 una eficacia terapéutica biológica deseada.

Ejemplos de agentes activos que pueden administrarse por inhalación incluyen: agonistas β_2 ; esteroides tales como glucocorticosteroides o corticosteroides (preferiblemente agentes antiinflamatorios); agentes anti-
10 colinérgicos; antagonistas de leucotrieno; inhibidores de la síntesis de leucotrienos; mucolíticos; antibióticos, analgésicos en general como agentes analgésicos y antiinflamatorios (incluyendo agentes antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos); agentes cardiovasculares
15 tales como glucósidos; agentes respiratorios; agentes anti-asma; inhaladores de broncodilatadores de acción prolongada y corta; agentes contra el cáncer; alcaloides (es decir, alcaloides de cornezuelo de centeno) o triptanos como sumatriptán o rizatriptán que puede utilizarse para tratar
20 la migraña; agentes (por ejemplo, sulfonilureas) utilizados para tratar la diabetes y las disfunciones relacionadas; fármacos inductores del sueño tales como agentes sedantes e hipnóticos; energizantes psíquicos; inhibidores de apetito; agentes contra la artritis; agentes contra la
25 malaria; los agentes antiepilépticos; agentes anti-

trombóticos; agentes antihipertensivos; agentes antiarritmicos; agentes antioxidantes; agentes antipsicóticos; ansiolíticos; agentes anti-convulsivante; agentes antieméticos; agentes antiinfecciosos; los
5 antihistamínicos; agentes anti hongos y anti virales; fármacos el tratamiento de disfunciones neurológicas como la enfermedad de Parkinson (antagonistas de la dopamina); fármacos para tratar el alcoholismo y otras formas de adicción; fármacos como vasodilatadores para tratar la
10 disfunción eréctil; relajantes musculares; contractores musculares; opiáceos; agentes estimulantes; tranquilizantes; antibióticos tales como macrólidos; aminoglucósidos; fluoroquinolonas y lactamas- β ; vacunas; citocinas; factores de crecimiento; hormonas incluyendo
15 fármacos anticonceptivos; agentes simpaticomiméticos; diuréticos; agentes reguladores de lípidos; agentes anti-andrógenos; antiparasitarios; anticoagulantes; agentes neoplásicos; agentes antineoplásicos; agentes hipoglucémicos; agentes nutricionales y suplementos;
20 suplementos de crecimiento; agentes anti-entéricos; vacunas; anticuerpos; agentes de diagnóstico y de contraste; o mezclas de las sustancias anteriores (por ejemplo, combinaciones para el tratamiento de asma que contiene esteroides y agonistas- β); heparina y sus
25 derivados tales como heparinas con un peso molecular de 15

a 30 Kda y derivados de heparina semisintéticos; sustancias con acción antioxidante tales como acetilcisteína-N, Carnosina, Melatonina, Resveratrol, Ácido Ascórbico, Alfa-tocoferol, Ácido Fólico, Ácido Transcafénico, Hesperidina, Epigallocatequina-galato, Delfinidina, Ácido Rosmarínico, Myricetina, ácido 5-metiltetrahidrofolico, ácido 5-formiltetrahidrofolato, ácido 5-formil tetrahidrofólico, Astaxantina, Licopeno, Curcumina, Pinostilbeno, Pterostilbeno e Isorhapontigenina.

Los agentes activos antes mencionados pertenecen a una o más clases estructurales, incluyendo, pero no limitado a, moléculas pequeñas (preferiblemente moléculas pequeñas insolubles), péptidos, polipéptidos, proteínas, polisacáridos, esteroides, nucleótidos, oligonucleótidos, polinucleótidos, grasas, electrolitos y similares.

Ejemplos específicos incluyen los agonistas β_2 salbutamol, salmeterol (es decir, salmeterol xinafoato), formoterol y formoterol fumarato, fenoterol, indacaterol, olodaterol, vilanterol, levalbuterol y carmoterol, esteroides tales como beclometasona dipropionato, budesonida y fluticasona (por ejemplo fluticasona propionato o fluticasona furoato), ciclesonida, furoato de mometasona, anticolinérgicos tales como bromuro de glicopirronio, bromuro de aclidinio, umeclidinio, bromuro de ipratropio, oxitropio, bromuro de tiotropio;

Con respecto a péptidos y proteínas, la presente invención también comprende péptidos sintéticos, recombinantes, nativos, glicosilados y no glicosilados y proteínas y fragmentos biológicamente activos y análogos.

5 Los agentes activos para los que una liberación inmediata en el torrente sanguíneo es particularmente ventajosa para obtener un efecto farmacológico rápido incluyen los que se usan para tratar migraña, náuseas, insomnio, reacciones alérgicas (incluyendo reacciones
10 anafilácticas), trastornos neurológicos y psiquiátricos (en particular ataques de pánico y otras psicosis o neurosis así como enfermedad de Parkinson), entre estos agentes activos, la levodopa y los inhibidores de la monoaminoxidasa, incluyendo safinamida, disfunción
15 eréctil, diabetes y enfermedades relacionadas, enfermedades del corazón, agentes anticonvulsivos, broncodilatadores y agentes activos para tratar el dolor y la inflamación. De acuerdo con la presente invención también pueden administrarse vacunas constituidas por anticuerpos,
20 Anticuerpos, células, corpúsculos y porciones celulares.

Otros ejemplos de sustancias activas son los esteroides y sus sales, tales como budesonida, testosterona, progesterona, flunisolida, triamcinolona, beclometasona, betametasona, dexametasona, fluticasona,
25 metilprednisolona, prednisona, hidrocortisona y similares;

péptidos tales como ciclosporina y otros péptidos insolubles en agua; retinoides tales como ácido cisretinoico, ácido 13-trans-retinoico y otros derivados de la vitamina A y de beta-caroteno; vitaminas D, E y K y sus precursores y derivados insolubles en agua; prostaglandinas, leucotrienos y sus activadores e inhibidores, incluyendo prostaciclina, prostaglandinas E1 y E2, tetrahidrocannabinol, lípidos tensioactivos pulmonares; antioxidantes solubles en lípidos; antibióticos hidrófobos y fármacos quimioterápicos tales como anfotericina B, adriamicina y similares.

Otro ejemplo de sustancia activa es la pirfenidona, empleada en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática.

En particular, de acuerdo con la presente invención el agente activo es un agente hidrolizable activo, es decir, una sustancia capaz de sufrir procesos de degradación en función de la cantidad de agua presente en la formulación.

De acuerdo con la presente invención, el término "azúcar" se entiende como monosacáridos con 5 o más átomos de carbono, disacáridos, oligosacáridos o polisacáridos y también polioles con 5 o más átomos de carbono (a menudo también definidos como alcohol de azúcar).

Ejemplos de azúcares que pueden administrarse por

inhalación incluyen: lactosa, trehalosa, sacarosa, maltosa, melibiosa, celobiosa, manitol, dextrinas, maltodextrinas, sorbitol, galactitol, aditol, volemitol, fucitol, inositol, maltitol, lactitol, isomalto, maltotriosa, maltotetraosa, poliglicitol.

La cantidad de azúcar presente en los polvos (a_1 , a_2 , a_3) contenida en el primer polvo de la composición farmacéutica de la presente descripción es del 20 al 90% en peso de cada polvo, preferiblemente en una cantidad del 20 al 80% en peso de cada polvo, aún más preferiblemente en una cantidad del 40 al 80% en peso de cada polvo.

De acuerdo con la presente invención los polvos (a_1 , a_2 , a_3) contenidos en el primer polvo de la composición farmacéutica de la presente descripción incluyen una sustancia hidrofóbica para reducir sensibilidad a la humedad. Esta sustancia hidrofóbica es la leucina, que también facilita la desagregación de partículas. La leucina está presente en una cantidad del 5 al 70% en peso de cada polvo, preferiblemente en una cantidad del 15 al 70% en peso de cada polvo, aún más preferiblemente en una cantidad del 18 al 55% en peso de cada polvo.

De acuerdo con la presente invención, los polvos (a_1 , a_2 , a_3) contenidos en el primer polvo de la composición farmacéutica de la presente descripción incluyen un tensioactivo en una cantidad del 0.2 al 2.0% por peso de

cada polvo, preferiblemente en una cantidad del 0.4 al 0.8% en peso de cada polvo.

El tensioactivo de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede seleccionarse de las
5 distintas clases de agentes tensioactivos para uso farmacéutico.

Los tensioactivos adecuados para ser utilizados en la presente invención son todas aquellas sustancias que se caracterizan por su peso molecular medio o bajo que
10 contienen una fracción hidrofóbica, generalmente fácilmente soluble en un solvente orgánico pero débil o totalmente insoluble en agua y una fracción hidrófila (o polar), débil o totalmente insoluble en un solvente orgánico, pero fácilmente soluble en agua. Los tensioactivos se clasifican
15 de acuerdo con su fracción polar. Por lo tanto, tensioactivos con un grupo polar cargado negativamente se llaman tensioactivos aniónicos, mientras que los tensioactivos catiónicos contienen un grupo polar cargado positivamente. Los tensioactivos sin carga se denominan
20 generalmente no iónicos, mientras que los tensioactivos con una carga positiva y negativa se llaman zwitteriónico. Ejemplos de tensioactivos aniónicos son representados por las sales de los ácidos grasos (mejor conocido como jabones, sulfatos, éteres de sulfato y ésteres de fosfato.
25 Los tensioactivos catiónicos se basan con frecuencia en

grupos polares que contienen grupos aminos. Los tensioactivos no iónicos más comunes se basan en grupos polares que contienen grupos oligo-(óxido de etileno). Los tensioactivos zwitteriónicos se caracterizan generalmente
5 por un grupo polar constituido por una amina cuaternaria y un grupo sulfúrico o carboxílico.

Ejemplos concretos de esta solicitud están representados por los siguientes tensioactivos: cloruro de benzalconio, cetrimida, docusato sódico, monooleato de
10 glicerilo, ésteres de sorbitán, laurilsulfato sódico, polisorbatos, fosfolípidos, sales biliares.

Los tensioactivos no iónicos, como polisorbatos y polioxietileno y copolímeros de bloques de polioxipropileno, conocidos como "Poloxameros", son
15 preferibles. Los polisorbatos se describen en el Diccionario Internacional de Ingredientes Cosméticos de CTFA como mezclas de sorbitol y ésteres de ácido graso de anhídrido de sorbitol condensados con óxido de etileno. Particularmente los tensioactivos no iónicos de la serie
20 conocida como Tween son preferibles, en particular el tensioactivo conocido como Tween 80, un monooleato de polioxietilensorbitán disponible en el mercado.

La presencia de un tensioactivo, y preferiblemente de Tween 80, es necesaria para reducir las cargas
25 electrostáticas encontradas en las formulaciones sin él, el

flujo del polvo y el mantenimiento de un estado sólido homogéneo sin cristalización inicial.

De acuerdo con la presente invención, el término "inhalable" se entiende como un polvo adecuado para la administración pulmonar. Un polvo inhalable puede ser dispersado e inhalado por medio de un inhalador apropiado, de modo que la partícula pueda entrar en los pulmones y alvéolos para proporcionar las características farmacológicas del agente activo del que está formado. Una partícula con diámetro aerodinámico inferior a 5.0 mm normalmente se considera inhalable.

El término "amorfo" de acuerdo con la presente invención se entiende como un polvo que contiene menos del 70% de la fracción cristalina, más preferiblemente menos del 55%. La composición farmacéutica descrita en este texto tiene una relación entre la cantidad de polvo en forma amorfa que constituye la composición expresada en peso y la cantidad de azúcar presente en la composición expresada en peso comprendido entre 0.8 y 2.0. Esta relación indica que el azúcar presente en el polvo es un azúcar sustancialmente amorfo, que, por lo tanto, tiene una fracción cristalina de menos del 50%. Esto permite que el azúcar coordine el agua presente en la composición, impidiendo que esté disponible para hidrolizar el agente activo, haciéndolo de este modo ineficaz.

El término "fracción de partículas finas (FPF)" se entiende como la fracción de polvo, en relación con el total suministrado por un inhalador, que tiene un diámetro aerodinámico (dae) inferior a 5.0 μm . El término "fracción entregada (DF)" se entiende como la fracción de agente activo entregado, con respecto al total cargado. La prueba de caracterización que se realiza para evaluar estas propiedades del polvo es la prueba de Impulsor Líquido de Múltiples Etapas (MSLI), como se describe en la edición actual de la Farmacopea Europea. Las condiciones para la realización de esta prueba consisten en someter el polvo a una inhalación a través de inhalador como para generar un flujo de 60 ± 2 litros/min. Este flujo en el caso del Modelo RS01 Inhaler (Plastiape, Osnago, IT) se obtiene al generar una caída de presión de 2 KPa en el sistema.

El procedimiento de producción preferible del polvo o polvos que constituyen el primer polvo de acuerdo con la invención es el secado por atomización a partir de una solución de leucina, de un azúcar y un tensioactivo en el que el fármaco, si está presente, se disuelve o dispersa como suspensión o emulsión.

El tamaño de partícula preferible para este primer polvo proporciona que al menos el 50% del tamaño de distribución (X50) esté por debajo de 5 μm , preferiblemente por debajo de 3 μm , más preferiblemente por debajo de 2.0

µm, también para aumentar el área superficial optimizando la deposición pulmonar profunda.

De acuerdo con la presente invención, el polvo o polvos que constituyen el primer polvo de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente descripción es un polvo substancialmente seco, es decir, un polvo con un contenido de humedad de menos del 10%, preferiblemente menos del 5%, más preferiblemente por debajo del 3%. Este polvo seco preferiblemente no tiene agua capaz de hidrolizar al agente activo haciéndolo inactivo. La cantidad de humedad presente en la composición es controlada por la presencia de leucina, la cual limita el contenido debido a sus características hidrófilas, tanto en el paso para producir el polvo y en los pasos de manejo posterior y de azúcar, que atrapa el agua en una estructura que se convierte cada vez más rígida con el tiempo, evitando que el agua hidrolice al agente activo.

De acuerdo con la presente invención el segundo polvo incluido en la composición farmacéutica para uso por inhalación comprende una mezcla de dos tipos de lactosa con diferentes tamaños de partícula. Con este polvo es posible obtener una composición que puede dividirse fácilmente en los medios utilizados para la administración, tales como las cápsulas utilizadas en sistemas de inhalación y al mismo tiempo obtener una composición con alta

respirabilidad de modo que el agente o agentes activos utilizados pueden ser depositados en las regiones profundas del pulmón y realizar su acción farmacológica.

De acuerdo con lo descrito anteriormente, una
5 composición que comprende un segundo polvo de lactosa que es demasiado fino o demasiado grueso no es una solución ideal para obtener los resultados de respirabilidad deseados. Por lo tanto, se evaluó la posibilidad de añadir una cantidad de partículas finas de lactosa a las
10 formulaciones de polvos para inhalación que ya contiene polvos gruesos de lactosa con el fin de mejorar la eficiencia de fármacos para inhalación.

Estudios realizados confirmaron que la presencia de lactosa fina bien asociada a la lactosa más gruesa es capaz
15 de realizar un papel clave en el proceso de dispersión del fármaco. En una modalidad preferible, la adición de alrededor del 10% de lactosa fina mezclada con gruesa lactosa demostró que el componente fino ayuda a las partículas incluyendo el agente activo para desprender las
20 partículas gruesas. También se informó que la concentración de lactosa fina agregada debe ser controlada cuidadosamente debido a que la dispersabilidad deseada del fármaco puede alcanzarse sin influir sustancialmente en las propiedades del flujo del fármaco. Por el contrario, la presencia de un
25 exceso de lactosa fina tiende a inhibir el flujo del polvo

ya que esto puede entrar en los huecos entre las partículas de mayor tamaño y promover la compactación y consiguiente engrosamiento del polvo. También se informó que la presencia de un exceso de lactosa fina provoca una
5 disminución de la fracción respirable de un polvo inhalado.

De acuerdo con la presente invención, la mezcla comprende una lactosa con un tamaño de partícula mayor, es decir, con un X50 (al menos el 50% de las partículas) de 35 a 75 μm presentes en una cantidad mayor a una segunda
10 lactosa con tamaño de partícula menor, es decir, con una X50 de 1.5 a 10 μm . En particular, la lactosa con tamaño de partícula mayor está presente en la mezcla en porcentaje en peso de la mezcla del 85 al 96%, mientras que la lactosa con tamaño de partícula menor está presente en la mezcla en
15 porcentaje en peso de la mezcla del 4 al 15%. Preferiblemente, la lactosa con tamaño de partícula mayor está presente en la mezcla en porcentaje en peso de la mezcla del 91 al 95%, mientras que la lactosa con tamaño de partícula menor está presente en la mezcla en porcentaje en
20 peso de la mezcla del 5 al 9%.

Para obtener una composición con propiedades de alta respirabilidad, las partículas del primer polvo que constituyen la composición farmacéutica deben ser en una cantidad que asegura el fácil desprendimiento de sus de las
25 partículas de lactosa que forman el segundo polvo. Por lo

tanto, la relación entre el primero y el segundo polvo formado por la mezcla de lactosas debe ser de 1/100 a 1/5. Esta relación proporciona a la composición alta respirabilidad, garantizando buena respuesta farmacológica del agente activo.

Para algunos agentes activos, cuyas dosis en la composición farmacéutica para ser administrada son muy bajas y, por lo tanto, insuficiente para asegurar una relación adecuada entre el primero y el segundo polvo, el primer polvo comprende también un polvo inerte desde un punto de vista farmacológico capaz de aumentar la cantidad del primer polvo con respecto al segundo polvo para así garantizar un comportamiento aerodinámico que permite que el agente activo llegue al sitio de acción.

El proceso para la preparación de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención substancialmente comprende las operaciones de:

a) proporcionar un primer polvo que comprende al menos un polvo obtenido por secado por atomización que comprende un agente activo en una cantidad mayor al 1% en peso del polvo, leucina en una cantidad que varía del 5 al 70% en peso del polvo, una azúcar sustancialmente amorfa después de obtener el polvo por secado por atomización en una cantidad que varía del 20

al 90% en peso del polvo;

- 5 b) proporcionar un segundo polvo obtenido por la mezcla una primera lactosa que tiene un X50 de 35 a 75 μm , con una segunda lactosa que tiene un X50 de 1.5 a 10 μm , siendo el contenido de la primera y la segunda lactosa en la mezcla del 85% al 96% y del 4% al 15%,
- c) mezcla de los polvos.

10 En particular, el proceso de producción de la composición, en el paso a) obtención del polvo o polvos de secado por atomización, consiste en una serie de operaciones que se ilustran a continuación:

Para el paso a):

- 15 • preparación de una primera fase (A) en la cual un agente activo está presente en un medio líquido apropiado;
- preparación de una segunda fase (B) en la cual la leucina, el azúcar y tensioactivos están disueltos o dispersos en un medio acuoso;
- 20 • mezcla de dichas fases (A) y (B) para obtener una tercera fase (C) en la cual el medio líquido es homogéneo;
- secado de dicha fase (C) en condiciones controladas para obtener un polvo seco con
- 25 partículas que tienen e tamaños de distribución

con un diámetro promedio de menos de 10.0 μm ;

- recolección de dicho polvo seco.

La fase (A) puede ser una suspensión del agente activo en un medio acuoso o no acuoso, o una solución del agente activo en un solvente apropiado.

Es preferible la preparación de una solución y el solvente orgánico es seleccionado de los solubles en agua. En este caso, la fase (C) también es una solución de todos los componentes de la composición deseada.

En cambio, cuando la fase (A) es una suspensión del agente activo hidrofóbico en un medio acuoso, la fase (C) también es una suspensión en un medio acuoso, que contendrá los componentes solubles disueltos como los excipientes y tensioactivos.

La operación de secado consiste en la eliminación del medio líquido, solvente o dispersante, de la fase (C), para obtener un polvo seco con las características dimensionales deseadas. Este secado se obtiene preferentemente por secado por atomización. Las características de la boquilla y los parámetros del proceso se seleccionan para que el medio líquido se evapore de la solución o suspensión (C) y se forme un polvo con el tamaño de partícula deseado.

El proceso de producción de la composición, en el paso b) obtención de la mezcla de lactosa, consiste en la mezcla física de lactosas con diferentes tamaños de

partículas obtenidas de acuerdo con técnicas de mezcla normales. En una modalidad preferible de la invención, las lactosas utilizadas son Respitose® SV003 (DFE Pharma, Goch, D) y Lacto-Sphere® MM3 (microesfera SA, Ponte Cremenaga, 5 Lugano CH).

El paso c) del proceso para elaborar la composición farmacéutica, en cambio, consiste en una mezcla física de los polvos obtenidos por secado por atomización y de la mezcla de lactosa utilizando las técnicas de mezcla más 10 comunes, es decir, mezcladores de rotación como Turbula, V-mixer, cilindro, doble cono, mezcladores de cubo o mezcladores estacionarios utilizados sólo para mezclar, como planetarios, nautamix, sigma, mezcladores de cinta o mezcladores-granuladores, como Diosna. Además de estos 15 mezcladores, los polvos también podían ser mezclados con dispositivos para mezclar líquidos, tales como Ultra Turrax o Silverson utilizados normalmente y, en última instancia, también en aparatos de granulación de lecho fluido.

Como ya se ha indicado anteriormente, el primer polvo 20 que constituye la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede comprender un polvo, denominado agente de carga (BA), que comprende leucina en una cantidad del 5 al 70% en peso del polvo; un azúcar en una cantidad del 20 al 90% en peso del polvo, en el que la composición 25 tiene una fracción de partícula fina (FPF) mayor al 60% y

un porcentaje de la dosis suministrada desde la boquilla (DF) mayor al 80%.

Esta composición puede utilizarse para aumentar la cantidad del primer polvo con respecto al segundo polvo
5 formado por la mezcla de lactosa, garantizando la correcta relación entre los dos polvos, manteniendo propiedades de alta respirabilidad de la composición de acuerdo con la invención.

El proceso de producción del agente de carga es
10 sustancialmente similar al proceso para preparar el polvo que contiene el agente activo (paso a), en particular, este proceso consta de las siguientes operaciones:

- preparación de una primera fase (A) en que la leucina, el azúcar y tensioactivos están
15 disueltos o dispersos en un medio acuoso;
- secado de dicha fase (A) en condiciones controladas para obtener un polvo seco con partículas con un tamaño de distribución con un diámetro promedio de menos de 10.0 μm ;
- 20 • recolección de dicho polvo seco.

EJEMPLOS

Ahora se describirán los métodos para la preparación de los polvos que constituyen la composición farmacéutica y para la preparación de la composición sólida para el uso
25 como diluyente (en adelante agente de carga) de la presente

invención.

Preparación de polvos individuales.

Los polvos que contienen los agentes activos y el agente de carga fueron obtenidos por secado por
5 atomización, una técnica de secado para obtener polvos con partículas amorfas y uniformes de soluciones de agentes activos y excipientes en solvente apropiado o mezcla de solventes.

Para las formulaciones descritas los solventes
10 utilizados son agua y alcohol etílico en una proporción fija de 70/30. La concentración de sólidos disueltos es 1% w/v para formulaciones que contienen el activo agente y 2% w/v del agente de carga.

En el caso de polvo que contiene como agente activo
15 Fumarato de Formoterol, el bromuro de tiotropio y agente de carga, todos los componentes del polvo fueron disueltos en agua y la solución así obtenida fue agregada a la porción de alcohol etílico lentamente a 25°C, teniendo cuidado de no causar precipitación de algunos de los componentes.

20 Para la formulación que contiene Budesonida como agente activo, el agente activo fue disuelto por separado en la porción de alcohol al cual se añadió la solución acuosa de los excipientes para obtener una única solución hidroalcohólica.

25 La solución hidroalcohólica así obtenida fue

procesada mediante un Mod. Buchi. El secador por atomización B290, usando un ciclo abierto con los siguientes parámetros:

- diámetro de la boquilla 0.7 mm
- 5 - gas de atomización nitrógeno
- presión de atomización 4 bar
- secado de aire de gas
- aspiración 100% (35 m³/h)
- temperatura de entrada 170°C
- 10 - velocidad de alimentación 8% (2.4 ml/min)

Sistema de recolección del polvo: separador ciclónico con recipiente de vidrio para recolección

Filtro de salida: manga de poliéster.

Al final del proceso de secado se realizó el paso de recolección de polvo en condiciones controladas de temperatura y humedad: temperatura <25°C, humedad relativa <35%.

Los polvos fueron envasados inmediatamente después de la producción en frascos de vidrio de borosilicato insertado en una bolsa del papel de aluminio doble sellada en caliente al vacío parcial (30%).

Estudio de las condiciones de almacenamiento para estabilidad acelerada.

El polvo producido por secado por atomización, dividido y envasado en frascos de vidrio de borosilicato,

sellados dentro de una bolsa de papel aluminio doble sellada en caliente al vacío parcial (30%) se almacenaron para un estudio de estabilidad acelerada en un horno a una temperatura de 40°C y humedad relativa del 13%.

5 En cada intervalo de tiempo establecido por el estudio, se tomaron muestras correspondientes al punto de estabilidad, se dejaron enfriar hasta llegar a temperatura ambiente, se abrieron en condiciones controladas en una guantera (temperatura <20°C, HR <35%) y se analizaron de
10 acuerdo con lo establecido en el protocolo.

Caracterización del polvo: análisis de tamaño de partícula.

Los polvos obtenidos después de secado por atomización se caracterizaron en términos del tamaño de partícula seca usando un dispositivo de dispersión de la
15 luz de Sympatec Helos que analiza el tamaño de partícula de acuerdo con la teoría de Fraunhofer y equipado con dispersor RODOS.

El instrumento se calibró adecuadamente con material de referencia y preparado siguiendo las instrucciones del
20 manual de usuario del instrumento.

Después de la limpieza adecuada antes del análisis, se analizó una cantidad de polvo por cada lote producido sin ninguna preparación preliminar de la muestra.

El gas de dispersión utilizado fue aire comprimido
25 convenientemente limpiado de partículas.

Por lo tanto, el método de prueba especificado proporciona el cumplimiento de las siguientes medidas en relación con la muestra, el dispersor de polvo y el analizador de dispersión de luz.

5 *Muestra*

- tamaño: alrededor de 100 mg
- procedimiento de alimentación: con una espátula
- tratamiento previo de la muestra: ninguno

Dispersor RODOS

- 10 - Modelo M ID-NR 230 V/Hz 24Va
- Presión de dispersión: 3 bar

Analizador de dispersión de luz

- Modelo: Helos
- Métodos de prueba: Fraunhofer
- 15 - Versión del software: Windox 4.0
- Lente de prueba: R1 (0.1-35 μm)
- Concentración óptica mínima: 1%
- Umbral de Activación: concentración óptica mínima detectable 1% máximo 30 segundos de tiempo y con
- 20 menos de 100 ms de la exposición de la muestra.

Todas las pruebas se realizaron en ambientes de humedad y temperatura controlados, la temperatura $<25^{\circ}\text{C}$ y humedad relativa $<50\%$ HR.

- 25 El análisis de tamaño proporciona valores de diámetro promedio volumétrico (VMD) de la población de partículas en

la muestra de polvo.

Caracterización del polvo: contenido de humedad residual.

El contenido de humedad residual en el polvo obtenido por secado por atomización se midió utilizando el método de
5 sistema coulométrico de Karl Fischer.

El Titulador de C20 Compact Karl Fischer Coulométrico Mettler Toledo fue utilizado para este propósito, Coulomat HYDRANAL® AG se utiliza como reactivo.

Los polvos de muestra se pesaron con precisión en una
10 cantidad de alrededor de 15-20 mg y el peso se registró en los parámetros de la muestra. La titulación se inició inmediatamente después de añadir la muestra al baño reactivo.

Al final de la prueba, el instrumento indica
15 directamente el porcentaje de agua contenida en la muestra.

Caracterización del polvo: determinación del título y afines.

Tres diferentes métodos HPLC (Cromatografía Líquida de Alta Resolución) fueron utilizados para determinar el
20 contenido de agentes activos en las muestras de pruebas MSLI y en las formulaciones, así como de sus sustancias afines, tal como se establecen a continuación:

Método 1: Determinación de formoterol y budesonida en
muestras MSLI

25 Determinación del título de formoterol y

budesonida

Determinación de los productos de degradación de
formoterol y budesonida

Método 2: Determinación del tiotropio en muestras MSLI
5 (también en presencia de formoterol y/o
budesonida)

Método 3: Determinación de la concentración de tiotropio
(también en presencia de formoterol y budesonida)
Determinación de los productos de degradación
10 (también en presencia de formoterol y/o
budesonida)

Método 1

El método de ensayo utilizado para determinar el
contenido en muestras MSLI, títulos y productos de
15 degradación para formulaciones que contienen
Formoterol/Budesonida, se caracteriza por los siguientes
parámetros:

Solvente: 50/50 metanol/tampón de fosfato pH 2.7 25 mM

Fase móvil: acetonitrilo/tampón de fosfato pH 2.9 2.82 mM
20 gradiente en elución

Tiempo (min)	% ACN	% de tampón pH 2.9	Flujo (ml/min)
0	22	78	0.5
2.5	22	78	0.5
3.0	41	59	0.7
8.0	41	59	0.7
10.0	70	30	0.7
12.0	22	78	0.6
15.0	22	78	0.6

25

Volumen de inyección: 20 µL

Columna de análisis: Agilent Poroshell 120 EC-C18, 100 mm x 3.0 mm, 2.7 µm

Temperatura de la columna: 30°C

5 Longitud de onda: 220 nm (fumarato de Formoterol) y 240 nm (Budesonida)

Tiempo de retención : 2.4 min (Fumarato de Formoterol) y 8.0 min (Budesonida)

Se utilizó HPLC Agilent modelo 1200 con un tipo de
10 detector de red de diodos, modelo G1315C para la prueba.

Las muestras para análisis se obtuvieron disolviendo en el solvente una cantidad de polvo tal como para obtener una concentración de 160 µg/ml para la Budesonida y 4.5 µg/ml para el Fumarato de Formoterol, como solución de
15 referencia.

La solución de referencia se inyectó tres veces consecutivas antes de la muestra para determinar la precisión del sistema expresado como porcentaje de desviación estándar relativa (RSD%), que debe ser inferior
20 al 2%.

El contenido del agente activo se obtiene calculando la relación de las áreas con respecto a la solución de referencia en una concentración conocida. La degradación del producto se calcula como relación entre la suma de las
25 áreas de todos los picos de los análisis correspondientes a

los productos de degradación y el agente activo que se toma como referencia. Todos los picos de análisis cuya área del cromatograma fue mayor al 0.1% del área del agente activo se cuentan en la suma de los productos de degradación.

5 Método 2

El método de ensayo utilizado para determinar el contenido de Tiotropio en muestras MSLI, solos o en combinación con Formoterol y/o Budesonida, se caracteriza por los siguientes parámetros:

10 Solvente: 40/60 metanol/tampón de fosfato pH 2.7 25 mM

Fase móvil: acetonitrilo/tampón de fosfato pH 2.9 2.82 mM
elución por gradiente

15

Tiempo (min)	% ACN	% de tampón pH 2.9	Flujo (ml/min)
0	22	78	0.5
2.9	22	78	0.5
3.3	22	78	1.0
4.0	22	78	1.0
4.1	41	59	0.7
9.0	41	59	0.7
11.0	80	20	0.6
13.0	22	78	0.6
16.0	22	78	0.6

Volumen de inyección: 20 µL

20 Columna de análisis: Agilent Poroshell 120 EC-C18, 100 mm x 3.0 mm, 2.7 µm

Temperatura de la columna: 30°C

Longitud de onda: 220 nm (fumarato de Formoterol) y 240 nm (Tiotropio-Budesonida)

25 Tiempo de retención : 2.3 min Formoterol Fumarato; 3.5 min

Tiotropio; 9.0 min Budesonida.

Se utilizó HPLC Agilent modelo 1200 con un tipo de detector de red de diodos, modelo G1315C para la prueba.

La solución de referencia se inyectó tres veces consecutivas antes de la muestra para determinar la precisión del sistema expresado como porcentaje de desviación estándar relativa (RSD%), que debe ser inferior al 2%.

El contenido del agente activo se obtiene calculando la relación de las áreas con respecto a la solución de referencia en una concentración conocida.

Método 3

El método de prueba utilizado para determinar el título de los productos de degradación para formulaciones que contienen Tiotropio se caracteriza por los siguientes parámetros:

Solvente: 40/60 metanol/tampón de fosfato pH 2.7 25 mM

Fase móvil: acetonitrilo/ tampón de fosfato pH 2.9 2.82 mM

elución por gradiente

20

Tiempo (min)	% ACN	% Tampón pH 2.9	Flujo (ml/min)
0	20	80	0.7
6	20	80	1.0
15	25.6	74.4	1.0
15.5	25.6	74.4	1.2
18	32	68	1.2
25	40	60	1.2
28	60	40	1.2
29	60	40	1.4
33	70	30	1.4
35	70	30	0.7
40	20	80	0.7
60	20	80	0.7

25

Volumen de inyección: 20 µL

Columna de análisis: Agilent Poroshell 120 EC-C18, 100 mm x 3.0 mm, 2.7 µm

Temperatura de la columna: 30°C

5 Longitud de onda: 240 nm - Tiotropio; 315 imp.F Tiotropio.

Tiempo de retención : 9 min Tiotropio;

Se utilizó HPLC Agilent modelo 1200 con un tipo de detector de red de diodos, modelo G1315C para la prueba.

10 Las muestras para análisis se obtuvieron disolviendo en el solvente una cantidad de polvo tal como para obtener una concentración de 6 µg/ml para el Bromuro de Tiotropio, como solución de referencia.

La solución de referencia se inyectó tres veces consecutivas antes de la muestra para determinar la
15 precisión del sistema expresado como porcentaje de desviación estándar relativa (RSD%), que debe ser inferior al 2%.

El contenido en agentes activos se obtiene calculando la relación de las áreas con respecto a la solución de
20 referencia en una concentración conocida. La degradación del producto se calcula como relación entre la suma de las áreas de todos los picos de los análisis correspondientes a los productos de degradación y el agente activo que se toma como referencia. Todos los picos de análisis cuya área del
25 cromatograma fue mayor al 0.1% del área del agente activo

se cuentan en la suma de los productos de degradación.

Caracterización del polvo: calorimetría de barrido diferencial

La calorimetría de barrido diferencial o DSC es una
5 técnica termoanalítica para determinar fenómenos físicos y
químicos con efecto endotérmico o exotérmico en una
muestra, tales como las variaciones de fase, pérdida de
agua, reacciones químicas.

En la DSC la muestra se calienta con la velocidad de
10 calentamiento constante y la cantidad de calor necesaria
para elevar su temperatura es una función de su capacidad
térmica. Cada fenómeno endotérmico o exotérmico produce un
cambio reversible o irreversible en la capacidad térmica
del material y puede ser detectado como una variación de la
15 línea de referencia de la termografía.

Las formulaciones que contienen lactosa amorfa
muestran, durante el calentamiento, una disminución típica
de la capacidad térmica correspondiente a la transición
vítrea de la lactosa desde el estado sólido amorfo a un
20 estado metaestable que conduce rápidamente a su
cristalización, caracterizado por un pico exotérmico.

La temperatura correspondiente a estos fenómenos
varía en función de la composición de la muestra y de las
condiciones ambientales en las cuales la muestra es
25 almacenada y preparada.

Las muestras se preparan en un ambiente controlado (temperatura $<20^{\circ}\text{C}$, humedad relativa 35-30%). Se llenaron 40 μl de crisoles estándar de aluminio para la DSC con una cantidad pesada de polvo entre 1 mg y 3 mg y se sellaron
5 con una tapa específica.

Las pruebas de calorimetría de las muestras en cuestión se realizaron sometiendo las muestras a una rampa de calentamiento de 20 a 200°C con un aumento de temperatura de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

10 La prueba da un termograma en el cual los eventos térmicos que acompañan al calentamiento progresivo de la muestra son visibles.

La transición vítrea (T_g) es identificable con un paso decreciente, a veces seguido por un incremento en la
15 línea de referencia causada por la entalpía de relajación. Durante la evaluación de los termogramas se calcula la temperatura de inicio del fenómeno (inicio T_g), independientemente del tamaño de la muestra. La temperatura de transición vítrea es un índice de estabilidad del polvo
20 ya que es un preludio a la cristalización, el cual ocurre por encima de 100°C . El pico de cristalización exotérmica puede integrarse y el área subtendida por la curva es un índice de la fracción amorfa de la muestra.

Preparación de mezclas

25 Las formulaciones utilizadas para las pruebas de

caracterización de aerosoles con MSLI se produjeron mezclando polvos que contenían los agentes activos y el agente de carga con la mezcla de lactosas. Los polvos se mezclaron utilizando un mezclador Ultra Turrax T10 durante
5 un tiempo de mezclado de 5 minutos, considerado suficiente para los 3.5 g de polvo de los lotes producidos. La uniformidad del contenido fue controlada con análisis de título en 10 muestras de diferentes puntos de la masa.

Los polvos se dividieron en frascos sellados y se
10 almacenaron dentro de una bolsa de aluminio doble termosellada con vacío parcial (30%).

Las operaciones de mezcla y división en frascos se llevaron a cabo dentro de una guantera en condiciones controladas de humedad y temperatura; temperatura máxima
15 20°C y humedad relativa ambiental <35%.

Caracterización del polvo: prueba de respirabilidad con MSLI.

El Impulsor en Líquido de Etapas Múltiples (MSLI) es un dispositivo que simula la deposición pulmonar *in vitro*
20 de una formulación para inhalación. Una formulación para inhalación, suministrada por un inhalador apropiado y transportada al dispositivo por aspiración, se deposita en las diversas etapas conectadas en serie del impulsor en función de sus características aerodinámicas, tales como
25 tamaño de partícula, densidad, forma. Cada etapa del MSLI

corresponde a un intervalo de tamaños de partículas aerodinámicas del polvo depositado en el mismo y la distribución de tamaño aerodinámico del polvo se obtiene usando un ensayo de HPLC para determinar la cantidad de
5 agente activo en cada etapa, lo que permite calcular el valor promedio de diámetro aerodinámico y la fracción respirable, considerados de acuerdo con la Farmacopea Europea con diámetro aerodinámico de $<5.0\ \mu\text{m}$.

Para el ensayo de respirabilidad, los polvos de las
10 formulaciones de los ejemplos se dividieron en cápsulas de HPMC de tamaño 3 y se cargaron del inhalador de polvo RS01 - modelo 7 de dosis única, código 239700001AB (Plastiape S.p.A.).

El dispositivo fue montado siguiendo las
15 instrucciones de uso y las indicaciones de la Farmacopea Europea.

Para propósitos de la prueba, es necesario entregar
10 cápsulas de polvo para cada prueba de respirabilidad. Las pruebas pueden realizarse en caídas de presión diferentes.
20 En el caso del inhalador RS01, la caída de presión de 2 KPa corresponde a un flujo de $60 \pm 2\ \text{l/min}$ durante 4 segundos y la presión gota de 4 registros de KPa flujo de $96 \pm 2\ \text{l/min}$ para 2.4 s. derivado de una caída de presión de 2 Kpa en el sistema.

25 Los siguientes cortes de diámetro aerodinámico

corresponden a este valor de flujo de cada etapa.

5	Etapa	Rango de diámetro aerodinámico 2 KPa (60 ± 2 l/min)	Rango de diámetro aerodinámico 4 KPa (96 ± 2 l/min)
		> 13 µm	> 10.3 µm
		13.0 - 6.8 µm	10.3 - 5.4 µm
		6.8 - 3.1 µm	5.4 - 2.5 µm
		3.1 - 1.7 µm	2.5 - 1.3 µm
		5 (filtro): < 1.7 µm	< 1.3 µm

La fracción respirable (Fracción de Partícula Fina) comprende partículas con un promedio de diámetro aerodinámico de menos de 5 µm y se calcula utilizando un software específico (CITDAS Copley).

Los parámetros aerodinámicos de una formulación para inhalación sometida a análisis MSLI se expresan en términos de:

- Fracción suministrada (DF): es decir, el porcentaje de la dosis de agente activo liberado desde la boquilla del inhalador
- Fracción de Partículas Finas (FPF): fracción respirable (diámetro aerodinámico <5.0 µm) de agente activo expresado como porcentaje de la cantidad suministrada.

La determinación cuantitativa del agente activo en cada etapa se realizó por HPLC usando el método de ensayo para el título y los relacionados.

25 EJEMPLO 1

El Ejemplo 1 se llevó a cabo produciendo formulaciones que contienen Fumarato de Formoterol o Bromuro de Tiotropio, los cuales son dos agentes activos sensibles a la presencia de agua libre en la formulación.

5 En el caso del formoterol, se produjeron formulaciones que contenían diferentes cantidades de leucina y lactosa o manitol.

El ejemplo resalta el efecto protector de la lactosa frente al formoterol, este efecto protector se explica
10 considerando que la lactosa es capaz de producir un efecto eliminador contra el agua libre presente en la formulación.

Para demostrar esto, se produjeron fórmulas de 3 tipos:

- Un polvo que contiene exclusivamente formoterol y
15 leucina
- 2 polvos con diferentes contenidos de lactosa junto con formoterol y leucina
- 2 polvos que contienen formoterol y leucina en los cuales la lactosa se sustituyó por un azúcar diferente:
20 manitol

Las formulaciones con lactosa tienden a adquirir humedad con el tiempo, con consiguiente disminución de la Tg, pero la degradación con el tiempo es limitada. Esta degradación limitada se debe presumiblemente a un efecto
25 eliminador producido por la lactosa contra el agua, la cual

queda así atrapada en una estructura rígida y se le impide reaccionar con los otros componentes. De manera diferente, la formulación sin lactosa la cual ya era cristalina sufre degradación química.

- 5 De las dos formulaciones que contienen lactosa, la una con el 50% es mejor, ya que es más estable en el tiempo.

Las formulaciones con tiotropio, leucina y lactosa en diferentes concentraciones de tiotropio también fueron
10 producidos para determinar la mínima concentración de agente activo en la formulación para obtener un polvo estable.

TABLA 1A

EJ.	Formoterol (%)	Tiotropio (%)	Leucina (%)	Lactosa (%)	Manitol (%)	Tween 80 (%)	Cont., de agua (%)	
							T0	T28 días
1	5.00		95.00				0.9	0.9
2	5.00		70.00	25.00			1.4	1.8
3	5.00		45.00	50.00			2.1	2.7
4	5.00		70.00		25.00		0.9	0.9
5	5.00		45.00		50.00		1.0	0.9
6		0.06	50.00	49.44		0.50	1.2	2.0
7		3.00	50.00	46.50		0.50	3.0	2.5
8		6.00	50.00	43.50		0.50	2.4	1.3

TABLA 1B.

Ej.	Tg (°C)		Tamaño de partícula (VMD)		Productos de degradación (%)	
	T0	T28 días	T0	T28 días	T0	T28 días
1	No detectado	No detectado	2.6	2.7	0.6	0.9
2	62.7	56.9	2.0	1.9	0.4	0.4
3	66.3	57.5	1.6	1.6	0.3	0.3
4	No detectado	No detectado	2.3	2.2	0.2	1.6
5	No detectado	No detectado	1.6	1.6	0.1	1.4
6	72.7	62.2	2.7	2.8	0.7	1.5
7	58.5	60.5	1.7	1.7	0.1	0.5
8	No detectado	No detectado	1.7	1.7	0.3	0.5

EJEMPLO 2

El ejemplo se llevó a cabo produciendo formulaciones que contenían como agente activo Budesonida, definido como HLSA Bud, formulado con lactosa y leucina (Tabla 3), formulaciones que contenían como agente activo Fumarato de Formoterol, definido como HLSA FF, formulado con lactosa y leucina (Tabla 2).

Los polvos de lactosa utilizados fueron Respitose® SV003 (DFE Pharma, Goch, D) y Lacto-Sphere® MM3 (Microsphere SA, Ponte Cremenaga, Lugano CH).

La identificación de la relación óptima de grueso/fino de lactosa se basó en la producción de formulaciones con cantidades crecientes de LactoSphere MM3 en formulaciones que contienen HLSA FF, brote de HLSA y Respitose SV003 debido a la caracterización aerodinámica de cada formulación única. Los parámetros evaluados mediante la prueba MSLI fueron la Fracción de Partículas Finas (FPF

%) y la Fracción Suministrada (% DF) en condiciones con la caída de presión de 4 KPa utilizando el inhalador RS01 (Plastiape, Osnago Lecco, I).

Los resultados obtenidos muestran que una relación de 91:9 Respitose SV003 (lactosa gruesa) y MM3 (lactosa fina) garantiza altos valores de la Dosis Suministrada (%) y alta respirabilidad de Fracción de Partícula Fina (%), asegurando al mismo tiempo que la mezcla permanece homogénea con el tiempo.

10

Tabla 2

Polvo que contiene Fumarato de Formoterol (HLSA FF 2.25%)	
Fumarato de Formoterol	2.25%
Leucina	20.0%
Lactosa	77.25%
Tween 80	0.5%

15

Tabla 3

Polvo que contiene Budesonida (HLSA Bud 8%)	
Budesonida	8.0%
Leucina	50.0%
Lactosa	41.5%
Tween 80	0.5%

20

25

Tabla 4

Polvo que contiene Lactosa		
Ej.	Respitosa SV003	Lactosfera MM3
9	100.0%	0.0%
10	98.0%	2.0%
11	94.0%	6.0%
12	91.0%	9.0%
13	90.0%	10.0%
14	85.0%	15.0%
15	80.0%	20.0%
16	70.0%	30.0%

5

Tabla 5

EJ.	HLSA FF	HLSABDS	Mezcla de Lactosa de la Tabla 4
17	0.5%	2.5%	Del ejemplo 9 97%
18	0.5%	2.5%	Del ejemplo 10 97%
19	0.5%	2.5%	Del ejemplo 11 97%
20	0.5%	2.5%	Del ejemplo 12 97%
21	0.5%	2.5%	Del ejemplo 13 97%
22	0.5%	2.5%	Del ejemplo 14 97%
23	0.5%	2.5%	Del ejemplo 15 97%
24	0.5%	2.5%	Del ejemplo 16 97%

10

15

20

25

Tabla 6

EJ.	DF% Formoterol	DF% Budesonida	FPF% Formoterol	FPF% Budesonida
17	81.4%	85.3%	59.8%	51.5%
18	81.3%	87.0%	59.7%	49.1%
19	86.3%	91.3%	69.2%	68.7%
20	88.3%	90.6%	67.6%	69.6%
21	89.2%	92.8%	65.6%	63.8%
22	95.5%	97.4%	63.0%	66.5%
23	80.8%	79.6%	53.9%	66.8%
24	80.6%	80.5%	48.2%	63.1%

EJEMPLO 3

El Ejemplo 3 se llevó a cabo produciendo formulaciones que contenían como agente activo Budesonida (definida como HLSA Bud en la tabla), formulada con lactosa y leucina, las formulaciones que contenían como agente activo Fumarato de Formoterol (definido como HLSA FF en la tabla) formuladas con lactosa y leucina y las formulaciones contenían Tiotropio como agente activo (definido como HLSA Tio en la tabla) formulado con lactosa y leucina. Estas formulaciones se mezclaron con un polvo de lactosa que contenía una mezcla de Repitose SV003 y de LactoSphere MM3.

Algunas formulaciones contenían Formoterol y

tiotropio en bajos porcentajes también se mezclaron con un polvo que contenía lactosa y leucina, en la cuales la lactosa se utilizó como relleno para formar a un Agente de carga (definido como BA en la tabla) o un polvo que

5 contenía leucina y lactosa, pero sin el agente activo.

Los polvos contenidos en la composición de acuerdo con la invención son los siguientes:

Tabla 7

10	Polvo que contiene Fumarato de Formoterol (HLSA FF 2.25%)	
	Fumarato de Formoterol	2.25%
	Leucina	20.0%
	Lactosa	77.25%
	Tween 80	0.5%

Tabla 8

15	Polvo que contiene Fumarato de Formoterol (HLSA FF 4.5%)	
	Fumarato de Formoterol	4.5%
	Leucina	20.0%
	Lactosa	75.0%
	Tween 80	0.5%

Tabla 9

20	Polvo que contiene Budesonida (HLSA Bud 8%)	
	Budesonida	8.0%
	Leucina	50.0%
	Lactosa	41.5%
	Tween 80	0.5%

Tabla 10

25	Polvo que contiene Tiotropio (HLSA Tio 1.5%)	
	Tiotropio	1.5%
	Leucina	50.0%
	Lactosa	48.0%
	Tween 80	0.5%

Tabla 11

Polvo que contiene Tiotropio (HLSA Tio 3%)	
Tiotropio	3.0%
Leucina	50.0%
Lactosa	46.5%
Tween 80	0.5%

5

Tabla 12

Polvo que contiene Tiotropio (HLSA Tio 6%)	
Tiotropio	6.0%
Leucina	50.0%
Lactosa	43.5%
Tween 80	0.5%

Tabla 13

10

Mezcla de Lactosa	
Respitosa® SV003	91%
LactoSfera® MM3	9%

Tabla 14

Agente Aparente (BA)	
Leucina	50%
Lactosa	49.5%
Tween 80	0.5%

15

Los polvos se mezclaron de acuerdo con los métodos descritos anteriormente, con el fin de obtener formulaciones que contenían Budesonida y Formoterol, Tiotropio y mezclas de los mismos, en una dosis de polvo de 15 mg.

20

Los parámetros evaluados mediante la prueba MSLI fueron la Fracción de Partículas Finas (FPF %) y la Fracción Suministrada (% DF) en condiciones con la caída de presión de 2 KPa utilizando el inhalador RS01 (Plastiape, Osnago Lecco, I).

25

Tabla 15

Ej	HLSA FF 2.25%	HLSA FF 4.5%	HLSA Tio 1.5%	HLSA Tio 3%	HLSA Tio 6%	HLSA Bud 8%	BA	Mezcla de Lactosa	DF %	FPF %
17	0.80%	-	-	-	-	-	-	99.20%	87.1%	40.8%
18	0.80%	-	-	-	-	-	10.00%	89.20%	93.3%	60.4%
19	0.80%	-	-	-	-	8.00%		91.20%	88.4% Formoterol 89.9% Budesonida	70.8% Formoterol 73.1% Budesonida
20	-	0.40%	-	-	-	-	-	99.60%	86.4%	50.5%
21	-	0.40%	-	-	-	-	10.00%	89.60%	85.0%	82.5%
22	-	-	-	-	-	8.00%	-	92.00%	89.0%	74.4%
23	-	-	2.67%	-	-	-	-	97.33%	88.3%	77.2%
24	-	-	-	1.33%	-	-	-	98.67%	85.6%	70.7%
25	-	-	-	1.33%	-	-	10.00%	88.67%	93.9%	79.6%
26	-	-	-	1.33%	-	8.00%	-	90.67%	89.2% Tiotropio 93.0% Budesonida	73.3% Tiotropio 74.0% Budesonida
27	-	-	-	-	0.67%	-	-	99.33%	82.4%	48.2%
28	-	-	-	-	0.67%	-	10.00%	89.33%	92.8%	69.4%
29	-	-	-	-	0.67%	8.00%	-	91.33%	89.2% Tiotropio 93.0% Budesonida	73.3% Tiotropio 74.0% Budesonida
30	0.80%	-	-	1.33%	-	8.00%	-	89.87%	89.9% Tiotropio 95.0% Budesonida 89.8% Formoterol	76.2% Tiotropio 76.3% Budesonida 74.0% Formoterol

20 EJEMPLO 4

El ejemplo se llevó a cabo analizando algunos productos actualmente en el mercado que contienen Formoterol, Budesonida, Tiotropio o combinaciones de los mismos (Tabla 16). También se analizaron mezclas cristalinas de budesonida y formoterol (es decir, no

formuladas de acuerdo con la presente invención por secado por atomización) con mezclas de lactosa con diferentes tamaños de partícula de acuerdo con la presente invención (Tabla 17A y 17B).

5 Los productos disponibles en el mercado utilizados para la comparación fueron:

- Symbicort® - producido por Astrazeneca con relación de Budesonida/Fumarato Formoterol relación expresada en µg de 160/4.5.
- 10 - Miflonide® - Budesonida 400 mcg, Novartis Farma S.p.A.
- 21040 Origgio (VA), Italia
- Foradil® - fumarato de Formoterol 12 mcg, Novartis Farma S.p.A.- 21040 Origgio (VA), Italia
- Spiriva® - Bromuro de Tiotropio 18 mcg, Boehringer
- 15 Ingelheim, Italia S.p.A., (MI), Italia

Se evaluó el comportamiento aerodinámico de los productos comerciales con la prueba MSLI llevada a cabo con una caída de presión de 4KPa.

El ejemplo se llevó a cabo para evaluar el

20 comportamiento en aerosol de la composición de acuerdo con la presente invención, haciendo hincapié en cómo se puede administrar esta composición (ver el Ejemplo 3) manteniendo una dosis alta de fármaco suministrado a través de la boquilla y un porcentaje de partículas finas capaces de

25 asegurarse de que la cantidad de fármaco depositado en el

sitio de acción es capaz de realizar la acción farmacológica correcta.

Se evaluó el comportamiento aerodinámico de una dosis de 15 mg de cada formulación que contenía agentes activos cristalinos con la prueba MSLI llevada a cabo con una caída de presión de 2 KPa y 60 l/min.

Tabla 16

	FPF% Formoterol	FPF% Budesonida	FPF% Tiotropio
Symbicort® 160/4.5	35.6%	38.4%	-
Foradil®	33.8%	-	-
Miflonide®	-	26.1%	-
Spiriva®	-	-	54.8%

Tabla 17A.

Polvo de cristalino de Budesonida, Formoterol y Tiotropio				
	C1	C2	C3	C4
5 Budesonida Micronizada Ph.Eur., Industriale Chimica, S.r.l, Saronno, VA, Italia	0.64%	0.64%	-	-
10 Dihidrato de Fumarato de Formoterol, Ph Eur. 7ª Ed., Luscochimica, S.p.A., Lomagna, LC, Italia	0.018%	-	0.018%	-
15 Bromuro de Tiotropio, Euroasian Chemicals PVT LTD, Bombay - 400001 India	-	-	-	0.04%
Mezcla de Lactosa (de acuerdo con la Tabla XX)	99.342%	99.36%	99.982%	99.94%

Tabla 17B

	FPF% Formoterol	FPF% Budesonida	FPF% Tiotropio
C1	2.1%	42.8%	-
C2	-	45.8 %	-
C3	3.7%	-	-
C4	-	-	1.7%

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para su uso por inhalación en forma de polvo, caracterizada porque comprende:

5 a) un primer polvo que comprende al menos un polvo (a_1) que comprende un agente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad mayor al 1% en peso de dicho polvo, leucina en cantidad del 5 al 70% en peso de dicho polvo, un
10 azúcar en una cantidad del 20 al 90% en peso de dicho polvo;

b) un segundo polvo que comprende una mezcla de una primera lactosa la cual tiene un X50 de 35 a 75 μm , con una segunda lactosa la cual tiene un X50 de 1.5 a
15 10 μm , el contenido de dichas primera lactosa y segunda lactosa en dicha mezcla son del 85% al 96% y del 4% al 15% respectivamente,

en donde la relación en peso de dicho primer polvo y dicho segundo polvo es de 1/5 a 1/100, y dicha composición tiene
20 una fracción de partículas finas (FPF) mayor al 60% y una fracción suministrada (DF) mayor al 80%.

2. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque dicho primer polvo comprende un tercer polvo (a_2) que comprende leucina en una cantidad del 5 al
25 70% en peso de dicho tercer polvo y lactosa en una cantidad

del 20 al 90% en peso de dicho tercer polvo.

3. La composición de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque dicho primer polvo comprende un cuarto polvo (a_3) que comprende un agente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad mayor al 1% en peso de dicho cuarto polvo, leucina en una cantidad del 5 al 70% en peso de dicho cuarto polvo y azúcar en una cantidad del 20 al 90% en peso de dicho cuarto polvo.
- 10 4. La composición de conformidad con una o más de las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque dicho agente activo es un agente activo hidrolizable.
5. La composición de conformidad a una o más de las reivindicaciones anteriores, caracterizadas en que dicho agente activo es seleccionado del grupo consistente en:
15 inhaladores broncodilatadores de acción corta y larga, corticosteroides, anticolinérgicos, antibióticos, mucolíticos, heparina y sus derivados, sustancias con acción antioxidante.
- 20 6. La composición de conformidad con una o más de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicha azúcar está seleccionada del grupo consistente en: lactosa, trehalosa, sacarosa y maltodextrina.
7. La composición de conformidad con una o más de las
25 reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque dicha

leucina está en una cantidad del 18 al 55% en peso.

8. La composición de conformidad con una o más de las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque dicha azúcar está en una cantidad del 40 al 80% en peso.

5 9. La composición de conformidad con una o más de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque dichos polvos que comprenden leucina comprenden un tensioactivo en una cantidad del 0.2 al 2% en peso del polvo.

10 10. La composición de conformidad con una o más de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque dicho tensioactivo es seleccionado del grupo que consiste en cloruro de benzalconio, cetrimida, docusato sódico, monooleato de glicerilo, ésteres de sorbitán, laurilsulfato de sodio, polisorbatos, fosfolípidos, sales biliares,
15 copolímeros de bloque de polioxietileno y polioxipropileno.

11. La composición de conformidad con una o más de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque dicho tensioactivo está en una cantidad del 0.4 al 0.8% en peso.

12. La composición de conformidad con una o más de las
20 reivindicaciones anteriores, caracterizada porque dicho primer polvo tiene un X50 de menos de 5 μm , preferiblemente de menos de 3 μm .

13. La composición de conformidad con una o más de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el
25 contenido de dichas primera lactosa y segunda lactosa en

dicha mezcla comprendida en dicho segundo polvo comprenden del 91 al 95% y del 5 al 9% respectivamente.

14. El kit para la administración de un fármaco como polvo para inhalación, caracterizada porque comprende una
- 5 cantidad dosificada de la composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un dispositivo para la inhalación.

RESUMEN

La presente invención se refiere a formulaciones de inhalación de fármacos en forma de polvo seco para administración por inhalación, que se pueden suministrar
5 como tales con un inhalador y proporcionan alta capacidad de liberación, respirabilidad y estabilidad. En particular, la invención se refiere a una composición farmacéutica para uso por inhalación en forma de polvo que comprende un primer polvo que comprende al menos un polvo (a_1) que
10 comprende un agente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad mayor a 1% en peso del polvo, leucina en una cantidad del 5 al 70% en peso de dicho polvo, un azúcar en una cantidad del 20 al 90% en peso del polvo;

15 y un segundo polvo que comprende una mezcla de una primera lactosa que tiene un X50 de 35 a 75 μm , con una segunda lactosa que tiene un X50 de 1.5 a 10 μm , el contenido de las primera y segunda lactosas en la mezcla es del 85% al 96% y del 4% al 15% respectivamente. La relación
20 en peso entre el primer polvo y el segundo polvo es de 1/5 a 1/100, y la composición tiene una fracción de partículas finas (FPF) superior al 60% y una fracción entregada (DF) superior al 85%.