

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE BUDESONIDA Y FORMOTEROL

DESCRIPCIÓN

5 La presente invención se refiere a formulaciones
de inhalación de fármacos en forma de polvo seco para
administración por inhalación e indicada para el
tratamiento de enfermedades obstructivas de las vías
respiratorias, tales como asma y enfermedad pulmonar
10 obstructiva crónica (EPOC). En particular, para el
tratamiento del asma estas formulaciones están indicadas
tanto para terapia de mantenimiento como para en función de
las necesidades.

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

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

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

Actualmente, la administración de fármacos en la
5 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 transporta al pulmón como gotitas nebulizadas;
- 10 • inhaladores en polvo, capaces de suministrar el fármaco presente en el inhalador como partículas micronizadas secas;
- inhaladores a presión, a través de los cuales el fármaco - otra vez en forma de gotas de solución o
15 suspensión - es transportado a la región profunda del pulmón por un gas inerte expandido rápidamente en el aire por un depósito a presión.

En todos estos casos, se han encontrado problemas tecnológicos en el desarrollo de productos eficaces que, en
20 algunos casos y para algunos tipos de pacientes, siguen limitando hoy en día la administración de fármacos por inhalación.

Desde un punto de vista clínico, un producto para inhalación ideal debería permitir diferentes métodos de
25 administración para ser utilizados por el paciente, ya que

los inhaladores descritos generalmente son adecuados para diferentes tipos de pacientes y condiciones de administración. En general, la terapia con nebulizador se utiliza fundamentalmente por pacientes de edad avanzada o pediátricos, mientras que la terapia con fármacos administrados mediante polvo o inhaladores presurizados es más conveniente para los adultos o adolescentes. Sin embargo, el uso de nebulizadores actualmente se sigue considerando eficaz, dado que el paciente inhala el fármaco bajo condiciones de reposo y sin usar inhalación forzada, que en su lugar se requiere para un fármaco formulado en un polvo de inhalación.

En cambio, en el caso de un inhalador presurizado, el producto se debe usar coordinando la inspiración con la activación del dispositivo, para evitar que las partículas suministradas impacten en la parte inferior de la garganta y no lleguen al pulmón profundo.

Desde un punto de vista terapéutico, es por lo tanto limitante para un paciente el no ser capaz de tomar el mismo fármaco en diferentes condiciones, tales como en casa, en el trabajo, durante viajes y en una emergencia. En las diferentes situaciones indicadas, un paciente puede ser obligado a utilizar diferentes fármacos y/o formulaciones que contienen 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 agentes atmosféricos, lo que provoca una degradación rápida de la preparación para inhalación y, por consiguiente,
5 disminuye la vida útil del producto que contiene esta preparación.

La estabilidad de un fármaco formulado para la inhalación es particularmente importante debido a que se debe distribuir en toda la superficie del pulmón incluyendo
10 la región alveolar (pulmón profundo) manteniendo sus propiedades físicas. Sumado a esto, está el hecho de que el número de excipientes actualmente aprobados para administración por inhalación y, por lo tanto, que no son tóxicos para el tejido pulmonar son muy limitados.

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

20 Un polvo de este tipo se describe en la solicitud de patente US2005/0074498 A1, que se refiere a las partículas de baja densidad, con una morfología internamente hueca, obtenidas por secado por aspersión con el uso de surfactantes que consisten en fosfolípidos en
25 combinación con un agente de expansión. La estructura hueca

se describe como resultado de la combinación precisa del agente de expansión y del fosfolípido surfactante. El documento no describe ejemplos de morfología similar obtenida sin fosfolípidos. El uso de fosfolípidos como surfactantes determina las características principales del producto obtenido y sobre todo su sensibilidad y estabilidad en relación con los agentes atmosféricos, lo que sería particularmente influido en este caso por la humedad. Por otra parte, la literatura de patente (US 2001/0036481 A1) indica los valores de la temperatura de transición vítrea-caucho de los fosfolípidos (Tg) con humedad de 41°C de DPPC, 55°C para diestearoilfosfatidilcolina (DSPC) y 63°C para dipalmitoilfosfatidiletanolamina (DPPE), los tres fosfolípidos más compatibles con la administración pulmonar.

La temperatura de transición (Tg) se define como la temperatura requerida para provocar un cambio en el estado físico de los lípidos, de la fase de gel ordenado en la cual las cadenas de hidrocarburos yacen de forma plana y estrechamente agrupadas, a la fase desordenada líquida-cristalina en la que las cadenas de hidrocarburos son orientadas y fluidas al azar.

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

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

Por lo tanto, la solución de producir partículas porosas para su 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 su 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 dispersando las partículas en agua o en solución acuosa, tanto debido a la incompatibilidad de los materiales con agua como debido a su tendencia a flotar en la superficie del líquido o a disolverse lentamente en el mismo.

El concepto de "alta porosidad" o "baja densidad" se ha utilizado de manera sustancialmente equivalente en las solicitudes de patente citadas.

En particular, el término "densidad" se ha utilizado 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 constituyen el polvo y las partículas de acuerdo con la ecuación:

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

sino más bien para referirse a la densidad aparente (en algunos documentos descrita por otros como "densidad envolvente") de la partícula, considerando 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 aparente y volumen utilizado, que proporcionan una indicación algo imprecisa de la densidad de las partículas que constituyen un polvo.

La solicitud de patente CA2536319 describe una composición farmacéutica obtenida por secado por aspersión, con un contenido de humedad menor al 1%. De acuerdo con lo indicado, este contenido de humedad muy bajo es necesario para garantizar la estabilidad de la composición, ya que un contenido de agua de más del 1% en la formulación causaría la degradación de las sustancias farmacológicamente

activas, lo que resulta en una pérdida de eficacia de la composición. Para reducir el nivel de humedad, la composición consiste de una gran cantidad de manitol, que, sin embargo, compromete considerablemente las características físicas del polvo, aumentando el tamaño de partícula y disminuyendo la dosis de polvo suministrado por la boquilla (es decir, dosis inhalada) 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 inferior a 4.0 μm) que consiste 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 aspersión, la formación de una partícula gruesa de baja densidad.

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

Por esta razón, aunque estas composiciones

solucionan el problema del desempeño aerodinámico, no llegan a resolver cuestiones importantes en términos de estabilidad química.

La producción de un polvo para inhalación en el que el contenido porcentual de agente activo es alta utilizando una técnica de secado por aspersión debe considerarse en cambio ventajosa en términos de estabilidad química. Teniendo en cuenta los agentes activos más comunes de la terapia respiratoria, en la mayoría de los casos el contenido porcentual de agente activo sería demasiado alto para permitir la producción de una forma de polvo para inhalación, dada la cantidad limitada de polvo que 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.

En consecuencia, la producción de un polvo para inhalación que es estable tanto desde el punto de vista químico como físico debe garantizar lo siguiente:

- la estabilidad de los agentes activos usados;
- el rendimiento de aerosol adecuado o deposición pulmonar adecuada de los agentes activos.

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 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 desempeño de los aerosoles, el polvo mismo debe caracterizarse por un diámetro de partícula adecuado para la administración por inhalación y por una composición capaz de facilitar la disgregación de la partícula en el momento de la inhalación.

Al mismo tiempo, la convergencia de las características de la composición física del polvo debe coincidir con la capacidad de dividir el polvo uniformemente utilizando dispositivos inhaladores de dosis única (para productos en forma de polvo para inhalación en dosis individuales) y de inhaladores multidosis capaces de extraer de manera regular una dosis relativamente grande de una cámara de almacenamiento contenida en el mismo.

Normalmente, con el fin de suministrar de manera reproducible polvos para inhalación en una dosis individual, se usan portadores y cargas inertes para 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 para inhalación en polvo (inhaladores de polvo seco - DPI por sus siglas en inglés) desde que fue introducida en 1948 en el inhalador *Aerohaler* por Abbott.

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

Las formulaciones en forma de polvos se producen generalmente como mezclas de partículas portadoras gruesas combinadas con partículas micronizadas 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 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 aparentes durante las operaciones de producción.

Con el uso de partículas portadoras, las partículas del fármaco se emiten desde el inhalador (dosis única o dosis múltiples) más fácilmente y, por lo tanto,

también aumenta la eficiencia del suministro del polvo.

La presencia de un portador grueso tal 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 tomado correctamente. En consecuencia, el portador de lactosa representa un componente importante de la formulación y cualquier cambio al mismo en términos químicos y físicos tiene el potencial de cambiar el perfil de deposición pulmonar del fármaco. Por lo tanto, el diseño de las partículas portadoras es importante en el desarrollo de formulaciones de polvo para inhalación.

Durante la inhalación, las partículas del fármaco que se adhieren a la superficie de las partículas portadoras se desprenden como resultado de la energía del flujo de aire 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 pulmón profundo.

La separación insuficiente de las partículas del fármaco de las del portador debido a fuertes energías entre partículas debe considerarse la principal causa de

deposición ineficaz del pulmón de muchos productos para inhalación en polvo. Por lo tanto, debe producirse una formulación de inhalación eficaz que identifique el equilibrio correcto entre las fuerzas de adhesión y cohesivas entre partículas 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 adecuada), 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 desempeño general del producto para inhalación. El rango de materiales que se pueden proponer para uso 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 uso en inhalación. Algunos estudios informan mejoras en las cantidades de fármaco respirable

suministrado por un inhalador en 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, provocando desaglomeración más eficiente. Sin embargo, el uso de un portador que es demasiado pequeño 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 normalmente son demasiado grandes muestran discontinuidades 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 mezclado. Por lo tanto, un tamaño de partícula grande del portador no es necesariamente un elemento negativo desde el punto de vista de deposición del fármaco después de la inhalación. Por lo tanto, las formulaciones con portadores gruesos generalmente muestran una mejor dispersión del fármaco que las formulaciones similares obtenidas con partículas portadoras de tamaño 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 para inhalación en polvo no está bien definida, se sabe que las fuerzas de atracción entre el fármaco y las partículas portadoras pueden depender de la morfología, de hecho, las partículas más comúnmente usadas para formulaciones para inhalación en polvo tienen morfología irregular.

El uso de preparaciones para inhalación está ampliamente descrito en la literatura para su uso en el tratamiento de muchas enfermedades que afectan las vías respiratorias. En particular, la administración de fármacos para uso en inhalación es el tratamiento preferencial para el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias. La principal característica del asma consiste en la obstrucción episódica de las vías respiratorias, con la consiguiente reducción del flujo espiratorio. A veces, los cambios estructurales pueden asociarse con esta inflamación de las vías respiratorias.

La prevalencia del asma es alta y progresivamente creciente; se estima que a nivel mundial varía del 1% al 18% de la población en diferentes países, con un estimado de 300 millones de personas afectadas. Las muertes causadas por asma en el mundo cada año se estiman en 250,000 y la mortalidad no parece estar relacionada proporcionalmente

con la prevalencia. Incluso si desde el punto de vista del paciente y de la sociedad el costo de controlar el asma parece alto, el costo relacionado del no tratamiento es aún mayor. El objetivo del tratamiento es mantener el asma bajo control, para que se optimice la función pulmonar y los síntomas, las exacerbaciones y la necesidad de hospitalización y tratamiento médico agudo se reduzcan al mínimo. Cuando se controlan los síntomas del asma, las recurrencias de los síntomas y las exacerbaciones graves se observan sólo en raras ocasiones.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por limitación crónica persistente al flujo de aire y un amplio rango de cambios patológicos de los pulmones, junto con algunos efectos extrapulmonares significativos que pueden contribuir a la gravedad de la enfermedad en pacientes individuales. La limitación del flujo de aire en la EPOC no es totalmente reversible y se asocia con una respuesta inflamatoria anormal del pulmón a contaminantes inhalados tales como partículas nocivas o gases. La EPOC generalmente es una enfermedad progresiva, sobre todo si la exposición del paciente a los agentes nocivos se prolonga con el tiempo.

La EPOC es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo y se traduce en una sustancial y creciente carga económica y social.

La prevalencia de la EPOC es considerablemente mayor en los fumadores y ex-fumadores que en los no fumadores, en aquellos mayores de 40 años de edad que en aquellos menores de 40, y en hombres que en mujeres.

5 La estimación de la prevalencia de la EPOC es de 15 millones de pacientes de más de 40 años en los Estados Unidos.

Las estimaciones de prevalencia de la EPOC en rangos de países europeos varía de 1.5 millones de personas con EPOC en España a 3 millones en el Reino Unido, con
10 estimaciones de 2.7 millones personas con EPOC en Alemania, 2.6 millones de personas en Italia y 2.6 millones de personas en Francia.

En los estimados de la EPOC, que se ubicó en
15 sexto lugar en las enfermedades que provocaron la muerte en 1990, las estimaciones indican que se convertirá en la tercera causa de muerte en el mundo en el año 2020. Este aumento en la mortalidad está vinculado a la expansión epidémica de fumar, a los contaminantes y a los cambios
20 demográficos en la mayoría de los países, con poblaciones que viven más tiempo.

El principal enfoque farmacológico en el asma y la EPOC se basa en el uso de corticosteroides sistémicos (CS) o inhalados (ICS) en monoterapia o en asociación con
25 broncodilatadores inhalados (beta-agonistas de acción

prolongada: LABA), antagonistas de muscarina de larga (LAMA), xantina y otros.

El uso de LABAs como monoterapia en pacientes con asma ha demostrado aumentar el riesgo de eventos adversos relacionados con el asma, incluyendo la muerte; por lo tanto, su uso no es recomendable en la monoterapia. El riesgo de eventos adversos es menos frecuente con la combinación de corticosteroides inhalados (ICS) y LABAs. Por lo tanto, el uso de ICS en combinación con LABA seguirá representando un tratamiento estándar para las enfermedades de las vías respiratorias.

Las ventajas clínicas logradas con terapia de combinación pueden basarse en las interacciones moleculares entre glucocorticoides y β 2-adrenoreceptores. Los glucocorticoides pueden aumentar el número de β 2-adrenoreceptores, mientras que los β 2-agonistas pueden causar traslocación nuclear de los receptores glucocorticoides (GR) y su activación.

En el caso de asma persistente, las directrices internacionales recomiendan el uso de corticosteroides inhalados (ICS) en la dosis más baja para garantizar el control de los síntomas, combinado opcionalmente con un β 2-agonista de acción prolongada cuando los síntomas del asma no son controlados por CSI solo. La adición de terapia de LABA a ICS aumenta la eficacia de los efectos integrados en

el asma moderado y severo.

Es información consolidada que, en adultos sintomáticos y en monoterapias con bajas o también con altas dosis de ICS, la adición de un LABA al ICS reduce la frecuencia de las exacerbaciones que requieren la administración de esteroides orales, mejora los síntomas y la función pulmonar. Por otra parte, también reduce la necesidad de utilizar a β 2-agonistas de acción corta como tratamiento de emergencia.

En el caso de la EPOC, las directrices internacionales actuales reportan que ningún fármaco existente ha demostrado ser capaz de modificar la disminución a largo plazo en la función pulmonar, que es la característica distintiva de esta enfermedad. El tratamiento farmacológico para la EPOC, por tanto, se usa para reducir los síntomas o complicaciones.

Los broncodilatadores son clave para la gestión de los síntomas de la EPOC, administrados de forma regular o cuando sea necesario para prevenir o reducir los síntomas y las exacerbaciones.

La adición de un tratamiento regular con ICS a broncodilatadores es apropiada para pacientes con EPOC sintomática con VEF1 previsto de <50% (etapa III: EPOC grave y etapa IV: EPOC muy grave) y repetidas exacerbaciones.

Aunque el uso de ICS/LABA (en formulaciones DPI o pMDI) está bien consolidado en la práctica clínica y los efectos colaterales de ICS son menos frecuentes y menos severos que los de los esteroides administrados por vía oral, serían recomendables algunas consideraciones sobre su seguridad, sobre todo ya que cualquier investigación adicional en este campo tendría que tratar de resolver una parte de éstos.

Los problemas de seguridad relacionados con el uso de los corticosteroides inhalados se explicará a continuación.

El efecto terapéutico global del ICS depende su deposición en las vías respiratorias. Sin embargo, la mayoría de las dosis administradas, y esto depende tanto del inhalador utilizado como de la técnica de inhalación, se depositan en las vías aéreas superiores (boca, laringe y faringe) e ingresa en el tracto gastrointestinal.

Ambas vías de absorción (gastrointestinales y pulmonares) contribuyen a la biodisponibilidad sistémica, responsable de los posibles efectos secundarios sistémicos. La dosis depositada en las vías respiratorias inferiores es absorbida directamente en la circulación sistémica y la parte absorbida por el tracto gastrointestinal se somete al metabolismo hepático de primer paso.

Efectos en la orofaringe y el esófago.

Una fracción importante (de hasta un 90%) de la dosis administrada puede ser depositada en la boca y la faringe. Esto genera la posibilidad de efectos adversos locales tales como: candida oral y del esófago, disfonía y tos. Para limitar los efectos adversos locales del ICS, sería útil reducir la cantidad de ICS depositada en la orofaringe.

10 *Supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA)*

La exposición sistémica a largo plazo a glucocorticoides exógenos suprime la producción de glucocorticoides endógenos, por lo que el retiro repentino del agente exógeno puede resultar en insuficiencia adrenal aguda y crisis adrenal.

Efectos en la piel y equimosis:

El uso de ICS está asociado con la síntesis reducida de colágeno en la piel. Altas dosis de ICS conducen a una disminución del grosor de la piel y equimosis, combinado con cicatrización lenta de cortes en la piel y úlceras.

Efectos en el crecimiento y la densidad mineral ósea.

25 Aunque los efectos de ICS son polémicos, se

conoce que los corticosteroides tienden a influir en la densidad mineral ósea, en particular de la columna vertebral.

Otros problemas importantes relacionados con el uso de ICS son las interacciones farmacológicas potenciales que pueden ocurrir con otros agentes activos.

Todos los ICS disponibles en la actualidad están sujetos a conversión metabólica considerable en el hígado principalmente debido a las enzimas de la familia de CYP3A4. En este sentido, en la práctica clínica, deberían usarse dosis reducidas de ICS en administración concomitante con inhibidores de CYP3A4.

El papel de ICS en las cataratas, glaucoma y sus efectos potenciales sobre la resistencia a la insulina todavía son controversiales.

Por otra parte, aunque los efectos secundarios del ICS son menos frecuentes y menos severos que los de los esteroides orales, todavía hay preocupaciones sobre su seguridad.

Por ejemplo, aproximadamente 5-10% de los pacientes con asma no responde adecuadamente a los esteroides orales.

Con respecto a la EPOC, el tratamiento con ICS aumenta la probabilidad de neumonía y no reduce la mortalidad total. La relación dosis-respuesta y seguridad a

largo plazo de ICS en la EPOC no son conocidas. Sólo se han usado dosis moderadas o altas en estudios clínicos a largo plazo.

La *US Food and Drug Administration* (FDA) ha publicado recientemente recomendaciones restrictivas sobre el uso de LABA en el tratamiento del asma.

Por estas razones, el desarrollo de una nueva formulación que limita la carga sistémica de ICS y LABA parece justificada y dirigida a cubrir áreas de necesidad terapéutica.

Como se indicó anteriormente, el enfoque farmacológico principal para la curación y el tratamiento del asma y la EPOC se basa actualmente en el uso de corticosteroides inhalados (ICS) en asociación con los broncodilatadores beta-agonistas de acción prolongada (LABA). En particular, la asociación entre budesonida y fumarato de formoterol formulados en tres dosis diferentes constituye la referencia farmacológica presente actualmente en el mercado.

La budesonida es un corticoesteroide anti-inflamatorio que muestra una fuerte actividad glucocorticoide y una débil actividad mineralocorticoide. Su absorción en los tejidos de las vías respiratorias no parece estar influida por la función pulmonar con las concentraciones plasmáticas comparables alcanzadas después

de la administración en los pulmones de sujetos sanos y asmáticos. Una vez absorbida a nivel intracelular, la budesonida se somete a conjugación reversible con ácidos grasos intracelulares, que extienden su retención dentro de las vías respiratorias y su rango de acción. El fumarato de formoterol es un agonista selectivo del receptor beta-2 adrenérgico de acción prolongada (LAB) con rápido inicio de acción. Su solubilidad en agua y lipofilia moderada garantiza la rápida difusión hacia los β 2-adrenoreceptores en las células del músculo liso de las vías respiratorias con un efecto de broncodilatador rápidos. La patente EP0613371 describe una formulación sólida para uso en inhalación que comprende budesonida y formoterol. La formulación se obtiene mediante la micronización de los agentes activos, que son posteriormente suspendidos o disueltos en un líquido propelente adecuado. Sin embargo, esta solución tiene algunas limitaciones tecnológicas, debido tanto a la naturaleza de los agentes activos en forma sólida micronizada, como al método de administración usando inhaladores presurizados. De hecho, cuando los agentes activos son micronizados y dispersos en un propulsor en estado sólido, son incapaces de llegar a las partes más profundas de los pulmones. De hecho, durante el almacenamiento del producto, tienden a ser compactados y aglomerados, formando aglomerados de partículas de tamaños

inadecuados para la administración en los pulmones. Por esta razón, en este tipo de formulación los dos agentes activos están contenidos en una gran cantidad, con el fin de compensar la pequeña cantidad de fármaco depositada en el sitio de acción (debido a las aglomeraciones de partículas de tamaño inadecuado). De esta manera, las cantidades de agentes activos depositados fuera de los pulmones aumentan, con un consecuente incremento potencial de los efectos secundarios típicos de los corticosteroides y los β 2-agonistas. Por otra parte, en estas formulaciones las dosis de polvo y agente activo administrados por el inhalador son a veces apenas reproducibles, ya que los aglomerados de partículas que se desarrollan durante la administración comprometen la administración del polvo.

A la luz de todas las consideraciones anteriormente mencionadas, sería ventajoso poder producir una composición farmacéutica para uso en inhalación para el tratamiento del asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en forma de polvo seco que sea estable y fácil de administrar con dispositivos comunes para polvos de inhalación, mientras sigue siendo fácil de producir.

En la técnica previa, el problema de proporcionar una formulación inhalable que contiene fármacos para el tratamiento del asma y la EPOC que permita la obtención de una respuesta farmacológica satisfactoria al mismo tiempo

que reduzca notablemente las cantidades de ISC y LABA contenidas en la formulación permanece total o parcialmente sin resolver. Esto podría reducir potencialmente los problemas descritos anteriormente.

5 Por otra parte, sería útil tener un polvo inhalable para el tratamiento del asma y la EPOC que: permita obtener dosis reproducibles tanto de ICS como LABA cuando se administra mediante inhaladores de polvo comunes,

 - sea fácil de inhalar para todos los pacientes,
10 incluyendo aquellos con dificultades inspiratorias debido a debilidad de músculos respiratorios. De hecho, estos pacientes serían incapaces de usar un inhalador en polvo con alta resistencia y por lo tanto, quedaría comprometida la eficacia de los fármacos.

15 Por lo tanto, un primer aspecto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para uso en inhalación que comprende:

 a) un primer polvo que comprende budesonida o una sal farmaceuticamente aceptable de la misma, en una
20 cantidad mayor a 5% en peso del primer polvo, leucina en una cantidad de 5 a 70% en peso del primer polvo, lactosa en una cantidad de 20 a 90% en peso del primer polvo;

 b) un segundo polvo que comprende formoterol o una sal farmaceuticamente aceptable del mismo, en una
25 cantidad mayor a 1% en peso del segundo polvo, leucina en

una cantidad de 5 a 70% en peso del segundo polvo, lactosa en una cantidad de 20 a 90% en peso del segundo polvo;

5 c) un tercer 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 dichas primera lactosa y segunda lactosa en dicha mezcla siendo del 85% al 96% y del 4% al 15% respectivamente;

10 la relación en peso entre la suma del primer y segundo polvo y de la mezcla de una primera y una segunda lactosa es de 1/5 a 1/100.

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

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

20 En particular, la budesonida en el primer polvo de la composición según la presente invención está presente en una cantidad superior a 7% en peso del polvo en el que está contenida.

25 El formoterol en el segundo polvo de la composición según la presente invención está presente en

una cantidad superior a 2% en peso del polvo en el que está contenida.

Con respecto a las relaciones molares entre los dos agentes activos de la composición de la presente invención, la relación ponderada entre budesonida y formoterol es preferiblemente de 5:1 a 120:1, preferiblemente de 8:1 a 71:1 y aún más preferiblemente de 17:1 a 36:1.

Al analizar la composición en términos de cantidades en la formulación como se describió anteriormente, la budesonida está presente en una cantidad de 30 a 200 µg mientras que el formoterol está presente en una cantidad de 1.5 a 6 µg por dosis de unidad inhalada. Dosis de unidad inhalada se entiende como la dosis administrada de la boquilla del inhalador con cada inhalación única.

En particular, en una primera modalidad preferida de la composición para inhalación, la budesonida está presente en una cantidad desde 30 a 50 µg y el formoterol está presente en una cantidad de 1.5 a 3 µg por dosis de unidad inhalada.

En una segunda modalidad preferida, la budesonida está presente en una cantidad desde 60 a 100 µg y el formoterol está presente en una cantidad de 1.5 a 3 µg por dosis de unidad inhalada.

En una tercera modalidad preferida, la budesonida está presente en una cantidad desde 140 a 200 µg y el formoterol está presente en una cantidad de 3 a 6 µg por dosis de unidad inhalada.

5 De acuerdo con la presente invención los polvos contenidos en la composición farmacéutica de la presente descripción incluyen una sustancia hidrofóbica para reducir la sensibilidad a la humedad. Esta sustancia hidrofóbica es leucina, que también facilita la disgregación de
10 partículas. La leucina está presente en una cantidad de 5 a 70% en peso de cada polvo. Preferiblemente la cantidad de leucina presente en los polvos contenidos en la composición farmacéutica es de 18 a 55% en peso de cada polvo.

Según la presente invención el primero y el
15 segundo polvo contenidos en la composición farmacéutica de la presente descripción también contienen un azúcar, preferiblemente lactosa, un azúcar disacárido, en una cantidad de 20 a 90%, preferiblemente en una cantidad de 40 a 80% en peso de cada polvo.

20 De acuerdo con la presente invención, el primero y el segundo polvo que constituyen la composición comprenden un surfactante en una cantidad de 0.2 al 2 % en peso de cada polvo, preferiblemente en una cantidad de 0.4 a 0.8% en peso de cada polvo.

25 El surfactante de la composición de acuerdo con

la invención puede seleccionarse de las distintas clases de surfactantes para uso farmacéutico.

Los surfactantes considerados adecuados para ser utilizados en la presente invención son todas aquellas sustancias que se caracterizan por un peso molecular medio o bajo que contiene una fracción hidrofóbica, generalmente fácilmente soluble en un disolvente orgánico pero débilmente soluble o totalmente insoluble en agua y una fracción hidrofílica (o polar), débilmente soluble o totalmente insoluble en un disolvente orgánico, pero fácilmente soluble en agua. Los surfactantes se clasifican de acuerdo con su fracción polar. Por lo tanto, los surfactantes con un grupo polar cargado negativamente se llaman surfactantes aniónicos, mientras que los surfactantes catiónicos contienen una fracción polar cargada positivamente. Los surfactantes sin carga se denominan generalmente no iónicos, mientras que los surfactantes con una carga positiva y negativa se llaman zwitteriónicos. Ejemplos de surfactantes aniónicos se representan por las sales de los ácidos grasos (mejor conocidas como jabones), sulfatos, éteres de sulfato y ésteres de fosfato. Los surfactantes catiónicos se basan con frecuencia en grupos polares que contienen grupos aminos. Los surfactantes no iónicos más comunes se basan en grupos polares que contienen grupos oligo-(óxido de

etileno). Los surfactantes zwitteriónicos se caracterizan generalmente por un grupo polar que consiste de una amina cuaternaria y un grupo sulfúrico o carboxílico.

5 Ejemplos específicos de esta aplicación están representados por los siguientes surfactantes: cloruro de benzalconio, cetrimida, docusato sódico, monooleato de glicerilo, ésteres de sorbitán, laurilsulfato de sodio, polisorbatos, fosfolípidos, sales biliares.

10 Los surfactantes no iónicos, tales como polisorbatos y polioxietileno y copolímeros de bloque de polioxipropileno, conocidos como "poloxámeros", son preferibles. Los polisorbatos se describen en el Diccionario Internacional de Ingredientes Cosméticos de CTFA como mezclas desorbitol y ésteres de ácido graso de 15 anhídrido de sorbitol condensados con óxido de etileno. Particularmente preferidos son los surfactantes no iónicos de la serie conocida como "Tween", en particular el surfactante conocido como "Tween 80", un monooleato de sorbitán de polioxietileno disponible en el mercado.

20 La presencia de un surfactante, y preferiblemente de Tween 80, es necesaria para reducir las cargas electrostáticas encontradas en las formulaciones sin éste, el flujo del polvo y el mantenimiento de un estado sólido homogéneo sin cristalización inicial.

25 De acuerdo con la presente invención, el tercer

polvo comprendido en la composición farmacéutica para uso en 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

5 fácilmente en los medios utilizados para administración, tales como las cápsulas utilizadas en sistemas de inhalación y al mismo tiempo obtener una composición con propiedades de alta respirabilidad de modo que el agente o agentes activos utilizados puedan ser depositados en las

10 regiones profundas del pulmón y realizar su acción farmacológica. De acuerdo con lo descrito anteriormente, una composición que comprende una mezcla de lactosas que es demasiado fina o demasiado gruesa no es una solución ideal para obtener los resultados de respirabilidad deseados. Por

15 lo tanto, se evaluó la posibilidad de añadir una cantidad de partículas finas de lactosa a las formulaciones de polvos para inhalación que ya contienen polvos de lactosa gruesa con el fin de mejorar la eficiencia de fármacos para inhalación.

20 Los estudios realizados confirmaron que la presencia de lactosa fina bien asociada con lactosa más gruesa es capaz de realizar un papel clave en el proceso de dispersión del fármaco. La adición de alrededor del 10% de lactosa fina en mezclas de agentes activos y lactosa gruesa

25 demostró que el componente fino ayuda al agente activo a

separarse de las partículas gruesas. También se informó que la concentración de lactosa fina añadida debe ser controlada cuidadosamente debido a que la dispersabilidad deseada del fármaco puede alcanzarse sin influir sustancialmente en las propiedades de flujo del fármaco. Por el contrario, la presencia de un 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 consecuente engrosamiento del polvo. También se informó que la presencia de un exceso de lactosa fina provoca una disminución de la fracción respirable de un polvo para inhalación.

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 lactosa con tamaño de partícula menor, es decir, con un X50 de 1.5 a 10 μm . En particular, la lactosa con mayor tamaño de partícula 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 un porcentaje en peso de la mezcla del 4 al 15%.

Según la presente invención, con el fin de obtener una composición que tiene propiedades de alta respirabilidad, la proporción entre la suma del primer y el

segundo polvo que contiene budesonida y formoterol y el tercer polvo que comprende la mezcla de lactosas, es de 1/100 a 1/5. Esta proporción se basa en el hecho de que si la suma del primer y segundo polvo cae por debajo de 1/100, el desempeño de la composición farmacéutica en términos de respirabilidad no es el adecuado y por lo tanto no cumple con las propiedades deseadas.

De acuerdo con la presente invención, el término "inhalable" se entiende como un polvo adecuado para 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 propiedades farmacológicas del agente activo del que está formado. Una partícula con diámetro aerodinámico menor a 5.0 μ m normalmente se considera inhalable.

El término "amorfo" de acuerdo con la presente invención se entiende como un polvo que contiene menos del 70% de fracción cristalina, más preferiblemente menos del 55%. La composición farmacéutica descrita en este texto tiene una proporción 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 desde 0.8 a 2.0. Esta proporción 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
5 ineficaz.

El término "fracción de partículas finas (FPF)" se entiende como la fracción de polvo, con respecto al total suministrado por un inhalador, que tiene un diámetro aerodinámico (dae) inferior a 5.0 μm . La prueba de
10 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
15 una inhalación a través del inhalador tal como para producir una caída de presión de 4 KPa en el sistema.

El término "fracción suministrada (DF)" pretende ser el porcentaje de agente activo, respecto al total cargado, suministrado por un inhalador en polvo en
20 condiciones de inhalación estándar.

La prueba de caracterización realizada para evaluar estas propiedades del polvo es la prueba de DUSA, como se describe en la edición actual de la Farmacopea Europea. Las condiciones para la realización de esta prueba
25 consisten en someter el polvo a una inhalación a través del

inhalador tal como para producir una caída de presión de 4 KPa en el sistema. El procedimiento de producción preferido del polvo de acuerdo con la invención es el secado por aspersión de una solución de leucina, de un azúcar y un surfactante en los que el fármaco, si está presente, se disuelve o dispersa como suspensión o emulsión.

El tamaño de partícula preferido para este polvo proporciona que por lo menos el 50% del tamaño de distribución (X50) es inferior a 5 μm , preferiblemente inferior a 3 μm , más preferiblemente inferior a 2.0 μm , también para aumentar el área superficial optimizando la deposición pulmonar profunda.

De acuerdo con la presente invención, el polvo que constituye la composición farmacéutica es un polvo sustancialmente seco, es decir, un polvo con un contenido de humedad menor al 10%, preferiblemente menor al 5%, más preferiblemente menor al 3%. Este polvo seco preferiblemente no tiene agua capaz de hidrolizar al agente activo haciéndolo inactivo. La cantidad de humedad presente en la composición se controla:

- por la presencia de leucina que limita su contenido debido a sus propiedades hidrofóbicas, tanto durante la producción del polvo como durante los pasos de manipulación posteriores,
- y por el azúcar que, al atrapar la humedad en

una estructura que se vuelve cada vez más rígida con el tiempo, impide que el agua está disponible para hidrolizar el agente activo.

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

a) proporcionar un primer polvo obtenido por secado por aspersión que comprende budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una cantidad mayor al 5% en peso del polvo, leucina en una cantidad del 5 al 70% en peso del polvo, un azúcar sustancialmente amorfo después de obtener el polvo por secado por aspersión en una cantidad del 20 al 85% en peso del polvo;

b) proporcionar por lo menos un segundo polvo obtenido por secado por aspersión que comprende formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad mayor al 1% en peso del polvo, leucina en una cantidad del 5 al 70% en peso del polvo, un azúcar sustancialmente amorfo después de obtener el polvo por secado por aspersión en una cantidad del 20 al 85% en peso del polvo;

c) proporcionar un tercer polvo obtenido al mezclar 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 , en donde el contenido de la primera lactosa y la segunda

lactosa en la mezcla es respectivamente del 85% al 96% y del 4% al 15%;

c) mezclar los polvos.

5 En particular, el proceso de producción de la composición, en el paso a) y b) para obtener los polvos mediante secado por aspersión, consiste en una serie de operaciones que se ilustran a continuación.

Estas operaciones son:

- 10 - preparar una primera fase (A) en la que un agente activo está presente en un medio líquido apropiado;
- preparar una segunda fase (B) en la que la leucina, la lactosa y los surfactantes están disueltos o dispersos en un medio acuoso;
- 15 - mezclar dichas fases (A) y (B) para obtener una tercera fase (C) en la que el medio líquido es homogéneo;
- secar de dicha fase (C) en condiciones controladas para obtener un polvo seco con partículas que tienen una distribución de tamaño con un diámetro medio inferior a 10.0 μm ;
- 20 - recolectar 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 disolvente apropiado.

25 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 c) de obtener 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 preferida de la invención, las lactosas utilizadas son Respitose® SV003 (DFE Pharma, Goch, D) y Lacto-Sphere® MM3 (microesfera SA, Ponte Cremenaga, Lugano CH).

El paso d) del proceso para preparar la

composición farmacéutica en cambio consiste en una mezcla física de los polvos obtenidos por secado por aspersión y de la mezcla de lactosa utilizando las técnicas de mezclado más comunes, es decir, mezcladores de rotación tales como 5 Turbula, mezclador en V, cilindro, doble cono, mezcladores de cubo o mezcladores fijos utilizados sólo para mezclar, tales como mezcladores planetarios, de nautamix, de sigma, de cinta o mezcladores-granuladores, tales como Diosna. Además de estos mezcladores, los polvos también podían ser 10 mezclados con dispositivos utilizados normalmente para mezclar líquidos, tales como Ultra Turrax o Silverson y, en última instancia, también dentro de dispositivos de granulación de lecho fluido.

Según la presente invención la formulación 15 farmacéutica para uso en inhalación que comprende budesonida y formoterol se utiliza principalmente para el tratamiento del asma (tanto en tratamiento de mantenimiento como en función de la necesidad) y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. (EPOC)

20 Debido al rendimiento aerodinámico de la composición farmacéutica para uso en inhalación según la presente invención, principalmente debido a la morfología de los polvos y a su proceso de preparación, que permite la alta deposición de este polvo en el sitio requerido de 25 acción (pulmones), es posible reducir la cantidad de agente

activo a ser administrado mientras se sigue logrando una actividad terapéutica efectiva con base en la enfermedad a tratar.

5 En particular, con una composición farmacéutica para uso en inhalación según la presente descripción, es posible reducir a la mitad las dosis de agente activo que requiere ser administrado, en comparación con las dosis de agente activo actualmente administradas para el tratamiento de ciertas enfermedades.

10 La reducción del contenido de los agentes activos es capaz, en consecuencia, de reducir los efectos secundarios típicos de la administración de corticosteroides y los β 2-agonistas.

15 **EJEMPLOS**

A continuación se describen métodos para la preparación de los polvos que constituyen la composición farmacéutica de la presente invención.

20 Preparación de los polvos individuales.

Los polvos que contienen los agentes activos fueron obtenidos por secado por aspersión, una técnica de secado utilizada para obtener polvos con partículas amorfas y uniformes de soluciones de agentes activos y excipientes
25 en disolvente o mezcla de disolventes apropiados.

Para las formulaciones descritas los disolventes utilizados son agua y alcohol etílico en una proporción fija de 70/30. La concentración de sólidos disueltos fue de 1% p/v.

5 En el caso de polvo que contiene Fumarato de Formoterol como agente activo, 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
10 algunos de los componentes.

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

 La solución hidroalcohólica así obtenida fue procesada mediante un secador por aspersion Buchi Mod. B290, usando un ciclo abierto con los siguientes parámetros:

- 20 - diámetro de la boquilla 0.7 mm
- gas de atomización nitrógeno
- presión de atomización 400000 pascales (4
bares)
- aire de gas de secado
- 25 - aspiración 100% (35 m³/h)

- temperatura de entrada 170°C
- velocidad de alimentación 8% (2.4 ml/min)

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

5 Filtro de salida: funda 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%.

10 Los polvos fueron envasados inmediatamente después de la producción en ampollitas de vidrio de borosilicato insertadas en una bolsa de papel aluminio doble soldada en caliente bajo vacío parcial (30%).

15 Estudio de las condiciones de almacenamiento para estabilidad acelerada.

Los polvos producidos por secado por aspersión, divididos y envasados en ampollitas de vidrio de borosilicato, selladas dentro de una bolsa de papel aluminio doble soldada en caliente bajo vacío parcial (30%)
20 se almacenaron para un estudio de estabilidad acelerada en un horno a una temperatura de 40°C y humedad relativa de 13%.

En cada intervalo de tiempo establecido por el
25 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 $<20^{\circ}\text{C}$, HR $<35\%$) y se analizaron de acuerdo con lo establecido en el protocolo.

5

Caracterización del polvo: análisis de tamaño de partícula.

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

El instrumento se calibró adecuadamente con material de referencia y se preparó siguiendo las instrucciones en el manual del 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 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.

25

Muestra

- tamaño: aproximadamente 100 mg
- procedimiento de alimentación: con una espátula
- 5 - tratamiento previo de la muestra: ninguno
- Dispersor de RODOS
- Modelo M ID-NR 230 V/Hz 24Va
- Presión de dispersión: 300000 Pascales (3
- bares)

10

Analizador de dispersión de luz

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

20

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

El análisis de tamaño proporciona valores de diámetro medio volumétrico (VMD) de la población de

25 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 aspersión se midió utilizando el
5 método de sistema coulométrico de Karl Fischer.

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

10 Los polvos de muestra se pesaron con precisión en una cantidad de aproximadamente 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 de reactivo.

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

Caracterización del polvo: determinación de título y afines.

20 El método de ensayo de HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento) se utilizó para determinar el contenido de los agentes activos y sus sustancias afines.

El método de prueba se caracteriza por los siguientes parámetros:

25 Disolvente: 50/50 de tampón de metanol/fosfato pH

2.7 25 mM

Fase móvil: tampón de acetonitrilo/fosfato pH 2.9

2.82 mM

elución en gradiente

5

Tiempo (min)	% de CAN	% 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

10

Volumen de inyección: 20 µL

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

15

Temperatura de columna: 30

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)

20

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

25

Las muestras para análisis se obtuvieron disolviendo en el disolvente 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 para la solución de referencia.

La solución de referencia se inyectó tres veces consecutivas antes de la muestra para determinar la
5 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 proporción de las áreas con respecto a la
10 solución de referencia en una concentración conocida. La degradación del producto se calcula como la proporción 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. La suma de
15 los productos de degradación incluyó todos

los picos analíticos con un área en el cromatograma superior al 0.1% del área del agente activo.

Caracterización del polvo: calorimetría de barrido
20 diferencial

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

En la DSC, la muestra se calienta con velocidad de 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
5 cambio reversible o irreversible en la capacidad térmica del material y puede ser detectado como una variación de la línea de referencia del termograma

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

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

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

Las pruebas de calorimetría de las muestras en cuestión se realizaron sometiendo las muestras a una rampa
25 de calentamiento de 20 a 200°C con un aumento de

temperatura de 10°C/min.

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

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

Preparación de las mezclas

Las formulaciones utilizadas para la prueba de caracterización de aerosol con MSLI, descrita en los
20 ejemplos, se produjeron mezclando polvos que contienen los agentes activos y un polvo que contiene la mezcla de lactosa. Independientemente de las relaciones cuantitativas entre los polvos iniciales, un capa-sabio mezcla técnica fue utilizada, depositando el polvo que contiene al agente
25 activo entre dos capas de mezcla de lactosa, preparado de

antemano, en el recipiente de mezcla. Los polvos se mezclaron utilizando un mezclador Ultra Turrax T10 durante un tiempo de mezclado de 5 minutos, considerado suficiente para los 3.5 g de polvo de los lotes producidos. La
5 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 almacenaron dentro de una bolsa de aluminio dobleo termosellada con vacío parcial (30%).

10 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 20°C y humedad relativa ambiental <35%.

15 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 de una formulación para inhalación. Una formulación
20 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 tamaño de partícula, densidad, forma. Cada paso de la MSLI
25 corresponde a un intervalo de tamaños de partícula

aerodinámica del polvo depositado en la misma. La distribución de tamaño aerodinámico del polvo se obtiene usando una prueba de HPLC para determinar la cantidad de agente activo en cada paso, lo que permite calcular el valor diámetro medio aerodinámico y la fracción respirable, considerados de acuerdo con la Farmacopea Europea con diámetro aerodinámico de $<5.0\text{ }\mu\text{m}$.

Para la prueba de respirabilidad, los polvos de las formulaciones de los ejemplos se dividieron en cápsulas de HPMC de tamaño 3 y se cargaron del inhalador en polvo RS01 - modelo 7 de dosis única, código 239700001AB (Plastiapae S.p.A., Osnago, Lecco, I).

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

Para propósitos de prueba, es necesario suministrar 10 cápsulas de polvo para cada prueba de respirabilidad. Las pruebas se realizaron a un flujo de 96 lpm durante 2.4 segundos derivado de una caída de presión de 4 KPa en el sistema.

Los siguientes cortes de diámetro aerodinámico corresponden a este valor de flujo para cada etapa.

- etapa 1: $> 10.3\text{ }\mu\text{m}$
- etapa 2: de $10.3\text{ }\mu\text{m}$ a $5.4\text{ }\mu\text{m}$
- etapa 3: de $5.4\text{ }\mu\text{m}$ a $2.5\text{ }\mu\text{m}$

- etapa 4: de 2.5 μm a 1.3 μm
- etapa 5 (filtro): < 1.3 μm

La fracción respirable (Fracción de Partícula Fina) comprende partículas que tienen un diámetro medio aerodinámico menor a 5 μm y se calcula utilizando un software específico (CITDAS Copley).

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

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

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

20 EJEMPLO 1

El Ejemplo 1 se llevó a cabo produciendo formulaciones que contienen Fumarato de Formoterol, el cual es un agente activo sensible a la presencia de agua libre en la formulación.

25 Junto con el 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 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 leucina
- 2 polvos con diferentes contenidos de lactosa junto con formoterol y leucina
- 2 polvos en los que la lactosa se sustituyó por un azúcar diferente: 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 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 que ya era cristalina se somete a degradación química.

De las dos formulaciones que contienen lactosa,

la que tiene el 50% es mejor, ya que es más estable con el tiempo.

Tabla 1A

Ej.	Activo	Formoterol (%)	Leucina %	Azúcar	Contenido de Agua (%)	
					T0	T28 (días)
1	Formoterol	5	95	SIN Azúcar	0.9	0.9
2	Formoterol	5	70	Lactosa	1.4	1.8
3	Formoterol	5	45	Lactosa	2.1	2.7
4	Formoterol	5	70	Manitol	0.9	0.9
5	Formoterol	5	45	Manitol	1	0.9

Tabla 1B

Ej.	Tg (°C)		Tamaño de P. (µm)		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	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

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 y LactoSphere MM3.

La identificación de la proporción óptima de lactosa gruesa/fina se basó en la producción de formulaciones con cantidades crecientes de LactoSphere MM3 en formulaciones que contienen HLSA FF, HLSA Bud 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 caída de presión de 4 KPa utilizando el inhalador RS01 (Plastiape, Osnago Lecco, I).

Los resultados obtenidos muestran que una proporción de 91: 9 de 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 permanezca homogénea con el tiempo.

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%

Tabla 3

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

5

Tabla 4

Polvo que Contiene Mezcla de Lactosa		
Ej.	Respitose SV003	Lactosphere MM3
6	100.0%	0.0%
7	98.0%	2.0%
8	94.0%	6.0%
9	91.0%	9.0%
10	90.0%	10.0%
11	85.0%	15.0%
12	80.0%	20.0%
13	70.0%	30.0%

10

Tabla 5

Ej.	HLSA FF	HLSABDS	Mezcla de Lactosa de Tabla 4
14	0.5%	2.5%	Del ejemplo 6 97%
15	0.5%	2.5%	Del ejemplo 7 97%
16	0.5%	2.5%	Del ejemplo 8 97%
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%

15

20

25

Tabla 6

Ej.	DF%	DF%	FPF%	FPF%
	MSLI Formoterol	MSLI Budesonida	MSLI Formoterol	MSLI Budesonida
14	81.4%	85.3%	59.8%	51.5%
15	81.3%	87.0%	59.7%	49.1%
16	86.3%	91.3%	69.2%	68.7%
17	88.3%	90.6%	67.6%	69.6%
18	89.2%	92.8%	65.6%	63.8%
19	95.5%	97.4%	63.0%	66.5%
20	80.8%	79.6%	53.9%	66.8%
21	80.6%	80.5%	48.2%	63.1%

EJEMPLO 3

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

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

Tabla 7A.

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

5

Tabla 7B

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

10

Tabla 7C

Mezcla de Lactosa	
Repitose SV003 and	91%
LactoSphere MM3	9%

15

Los tres polvos se mezclaron según los métodos descritos anteriormente, para obtener tres formulaciones que contienen Budesonida y Formoterol en un dosis en polvo de 15 mg. Las tres formulaciones obtenidas contienen una cantidad de agente activo que se puede referir a tres composiciones disponibles en el mercado, precisamente la cantidad de polvos es la mitad de la cantidad normalmente administrada.

20

El rendimiento aerodinámico de las tres formulaciones preparadas como se describió anteriormente se

25

evaluó con la prueba de MSLI a la caída de presión de 4 KPa con el inhalador RS01.

La prueba de DUSA como se describió también se realizó al mismo tiempo.

Tabla 8

Composición de Formulaciones a 15 mg (Budesonida/Formoterol µg)			
	A1 (160/4.5)	A2 (80/2.25)	A3 (40/2.25)
HLSA FF	1.6%	0.8%	0.8%
HLSA Bud	16%	8%	4%
Mezcla de Lactosa	82.4%	91.2%	95.2%

Tabla 9

Ej.	DF% DUSA Formoterol	DF% DUSA Budesonida	FPF% MSLI Formoterol	FPF% MSLI Budesonida
A1	87.1	89.2	72.2	73.7
A2	81.5	84.9	74.2	75.3
A3	85.6	87.3	66.6	67.3

EJEMPLO 4

El ejemplo se realizó analizando los productos actualmente en el mercado en diferentes formulaciones (Tabla 10) y analizando las mezclas cristalinas de budesonida y formoterol (es decir, no formuladas según la presente invención por secado por aspersión) con mezclas de lactosa con diferentes tamaños de partículas según la

presente invención (Tablas 11 y 12).

El producto disponible en el mercado utilizado para la comparación fue Symbicort®, producido por Astrazeneca, que está presente en tres composiciones
5 diferentes con una proporción de Budesonida/Formoterol/Fumarato expresada en µg de 320/9, 160/4.5 y 80/4.5.

El ejemplo se realizó para evaluar el desempeño del aerosol de la composición según la presente invención,
10 enfatizando en cómo esta composición (ver Ejemplo 3) puede ser administrada a la mitad de la dosis de la formulación de referencia anterior actualmente en el mercado. La reducción de la dosis administrada se lleva a cabo:

- manteniendo una alta dosis de fármaco
15 suministrado a través de la boquilla y un porcentaje de partículas finas capaces de garantizar que la cantidad de fármaco depositada en el sitio de acción es capaz de realizar la acción farmacológica correcta; - al mismo tiempo reduciendo los efectos secundarios característicos
20 de los fármacos administrados.

El rendimiento aerodinámico de las tres formulaciones preparadas se evaluó como se describió anteriormente con la prueba de MSLI realizada a 4 KPa.

Tabla 10

	FPF% MSLI Formoterol	FPF% MSLI Budesonida
Symbicort 320/9	60.2	57.2
Symbicort 160/4.5	52.7	54.8
Symbicort 80/4.5	60.4	61.4

Tabla 11

Polvo Cristalino de Budesonida y Formoterol C1	
Budesonida Micronizada <i>Ph.Eur., Industriale Chimica, S.r.l, Saronno, VA, Italia</i>	0.64%
Dihidrato de Fumarato de Formoterol, <i>Ph Eur. 7a Ed., Luscochimica, S.p.A., Lomagna , LC, Italia</i>	0.018%
Mezcla de Lactosa (según la Tabla 2C)	99.342%

Tabla 12

Ej.	DF% DUSA Formoterol	DF% DUSA Budesonida	FPF% MSLI Formoterol	FPF% MSLI Budesonida
C1	70.4%	65.7%	3.7%	46.6%

REIVINDICACIONES

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

a) un primer polvo que comprende budesonida o una sal farmaceuticamente aceptable de la misma, en una cantidad mayor a 5% en peso de dicho primer polvo, leucina en una cantidad de 5 a 70% en peso de dicho primer polvo,
10 lactosa en una cantidad de 20 a 90% en peso de dicho primer polvo;

b) un segundo polvo que comprende formoterol o una sal farmaceuticamente aceptable del mismo, en una cantidad mayor a 1% en peso de dicho segundo polvo, leucina
15 en una cantidad de 5 a 70% en peso de dicho segundo polvo, lactosa en una cantidad de 20 a 90% en peso de dicho segundo polvo;

c) un tercer polvo que comprende una mezcla de una primera lactosa que tiene un X50 de 35 a 75 μm , con una
20 segunda lactosa que tiene un X50 de 1.5 a 10 μm , el contenido de dichas primera y segunda lactosas en dicha mezcla siendo del 85% al 96% y del 4% al 15% respectivamente;

en donde la proporción en peso del total de
25 dichos primero y segundo polvos y una mezcla de una primera

y segunda lactosa es de 1/5 a 1/100, y dicha composición tiene 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 dichos primero y segundo polvos comprenden un surfactante en una cantidad desde 0.2 a 2% en peso de cada polvo.

3. La composición de conformidad con una o más de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque dicha leucina está en dichos primero y segundo polvos en una cantidad del 18 al 55% en peso.

4. La composición de conformidad con una o más de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque dicha leucina está en dichos primero y segundo polvos en una cantidad del 40 al 80% en peso.

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

6. La composición de conformidad con una o más de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque

dicho surfactante está presente en una cantidad del 0.4 al 0.8% en peso.

7. La composición de conformidad con una o más de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque dichos primero y segundo polvos tienen un X50 menor a 5 μm , preferiblemente menor a 3 μm .

8. La composición de conformidad con uno o más de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la budesonida está en una cantidad de 30 a 200 μg y el formoterol está en una cantidad de 1.5 a 6 μg por dosis unitaria de inhalación.

9. Un kit para la administración de un fármaco como polvo para inhalación, que comprende una cantidad dosificada de la composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un dispositivo para inhalación.

20

25

RESUMEN

La presente invención se refiere a formulaciones para inhalación de fármacos en forma de polvo seco para administración por inhalación, adecuadas para el tratamiento de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En particular, la invención se refiere a una composición farmacéutica para inhalación que comprende un primer polvo que comprende budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una cantidad mayor a 5% en peso de dicho primer polvo, leucina en una cantidad de 5 al 70% en peso de dicho primer polvo, lactosa en una cantidad de 20 a 90% en peso de dicho primer polvo; un segundo polvo que comprende formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad superior a 1% en peso de dicho segundo polvo, leucina en una cantidad de 5 a 70% en peso de dicho segundo polvo, lactosa en una cantidad de 20 a 90% en peso de dicho segundo polvo y un tercer 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 dicha primera y segunda lactosa en dicha mezcla es, respectivamente, de 85% a 96% y de 4% a 15%. Dicha composición tiene una fracción de partículas finas

(FPF) mayor al 60% y una fracción suministrada (DF) mayor al 80%.

5

10

15

20

25