

INHALADOR Y MALLA PARA UN INHALADOR

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención hace referencia a un inhalador de polvo seco para la dispensación de medicamento por inhalación.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los inhaladores de polvo seco (IPS) son un método importante y cada vez más investigado de la terapia moderna para un número creciente de enfermedades respiratorias. Los IPS son una opción prometedora para ciertas poblaciones de pacientes y pueden ayudar a superar varias limitaciones asociadas con otros tipos de sistemas de administración por inhalación (por ejemplo, precisión y reproducibilidad de la dosis administrada, problemas de cumplimiento y adherencia o aspectos ambientales). Hoy en día, en el mercado se encuentran más de 20 inhaladores de polvo seco diferentes para la administración de ingredientes farmacéuticos activos (IFA) para terapia local y/o sistémica.

Los dispositivos IPS están diseñados para administrar, de manera reproducible, una dosis predefinida de un medicamento a las vías respiratorias pequeñas y a la región alveolar del pulmón. Está bien informado que las partículas con un diámetro aerodinámico mediano de masa (MMAD) de 1 a 5 μm se depositan efectivamente en los sitios antes mencionados. El MMAD de una partícula depende de su diámetro geométrico, densidad y morfología, y estas propiedades generalmente se manipulan durante el proceso de fabricación. Debido a fuerzas interpartícula, es decir, entrelazamiento mecánico, capilaridad, electrostática y fuerzas van der Waals, los polvos micronizados son muy adhesivos/cohesivos y forman aglomerados de manera espontánea.

Los IPS que utilizan el flujo de aire inspiratorio de un paciente para proporcionar la energía necesaria para superar las fuerzas interpartícula que se mencionan anteriormente se conocen como dispositivos “pasivos”, mientras que aquellos que utilizan otras fuentes de energía se denominan dispositivos “activos”. Una ventaja de utilizar el flujo de aire inspiratorio de un paciente como la principal fuente de energía es que dichos dispositivos se activan mediante la respiración; esto evita inherentemente la necesidad de sincronizar la activación y maniobra de

inspiración por parte del paciente. La desventaja de este enfoque es que los dispositivos disponibles actualmente muestran una resistencia específica del dispositivo al flujo de aire y esto a menudo exige un esfuerzo inspiratorio relativamente alto que podría ser un obstáculo para las poblaciones de pacientes que padecen enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, como asma o EPOC, las personas ancianas o muy jóvenes. La extensión de la deposición pulmonar también depende de la tasa de flujo inspiratoria de cada paciente, lo que causa una diferencia potencial en la dosis administrada efectivamente debido a esta variabilidad.

Las propiedades del polvo, como el tamaño de la partícula, la morfología, la forma y el material, así como los factores ambientales, por ejemplo, la humedad relativa, también juegan un papel importante para la administración de una dosis de inhalación efectiva. Dado que el grado de aglomeración afecta negativamente la fracción del polvo inhalado, que está dentro del rango respirable, estos aglomerados deben desaglomerarse efectivamente antes o durante los procesos de aerosolización e inhalación.

Dado que las propiedades de flujo de los polvos micronizados son a menudo pobres, la mayoría de las formulaciones consisten en mezclas físicas de partículas de fármacos con partículas transportadoras más grandes (30-90 μm) como la lactosa, para ayudar a la desaglomeración y al flujo del polvo. A la luz de las consideraciones antes mencionadas, el IPS ideal administraría de forma reproducible una dosis precisa, independientemente de la condición del paciente.

El documento WO2011/129787 A1 divulga un inhalador de polvo para la administración de medicamentos en forma de polvo seco, caracterizado porque cada componente de dicho dispositivo está recubierto con una sustancia antiestática y/o una sustancia antibacteriana.

El documento WO2002/028368 A1 divulga un dispositivo inhalador que puede comprender una o varias partes hechas de polioximetileno (POM).

El documento US2011/0297151 A1 divulga un dispositivo inhalador con varias partes y los plásticos a partir de los cuales se producen partes individuales del inhalador son polímeros, policondensados termoplásticos, poliaductos, sustancias naturales modificadas o cauchos o mezclas de estos plásticos. Se prefieren poliolefinas, polímeros de cloruro de vinilo,

polímeros de estireno, poliacetales, poliamidas, poliésteres termoplásticos y poliariléteres o mezclas de estos plásticos. Ejemplos de estos plásticos son polietileno, cloruro de polivinilo, polioximetileno, poliacetal, acrilonitrilo/butadieno/estireno (ABS), acrilonitrilo/estireno/éster acrílico (ASA), poliamidas, policarbonato, poli(etilenetereftalato), poli(butilenetereftalato) o éter de poli(fenileno).

El documento WO2015/128789 A1 divulga un dispositivo inhalador y el dispositivo puede estar hecho de cualquier material adecuado. Preferiblemente, el dispositivo está hecho de plástico, por ejemplo ABS (acrilonitrilo butadieno estireno), PC (policarbonato), PA (poliacetal) o PS (poliestireno) o sus mezclas, o de un material antiestático como delrin o acero inoxidable.

La Patente de Estados Unidos No. 9.010.323 divulga un inhalador que tiene una parte de tamiz para administrar medicamento. El dispositivo inhalador que tiene un canal de succión de aire que conduce a una boquilla, un contenedor de suministro de sustancia que se puede mover dentro de una cámara receptora y la parte del tamiz dispuesta en el canal de succión de aire entre la cámara receptora y la boquilla, en donde la parte del tamiz incluye un borde de retención, un área de tamiz contenida en un área de sección transversal dentro del borde de retención y un área sobresaliente que sobresale hacia un lado y tiene una porción plana.

En general, los dispositivos de inhalación en polvo se usan para inhalar una o varias dosis de medicamento en polvo a partir de cápsulas. Los dispositivos están configurados para tener soportes para medicamentos que contienen las cápsulas que contienen el medicamento en polvo. Un mecanismo de perforación provisto con el dispositivo perfora la cápsula y permite que el medicamento se disperse en el aire aspirado por el usuario durante el proceso de inhalación. La fuerza inspiratoria hace que la cápsula vibre o cree una turbulencia que permite que la cápsula que contiene polvos cohesivos se vacíe y dispense a través de la malla y la boquilla. La cápsula vacía permanece en el dispositivo que luego se desecha antes del próximo uso del dispositivo.

Es potencialmente deseable que el dispositivo de inhalación suministre una cantidad suficiente del medicamento al paciente por inhalación. La capacidad de descargar el contenido de la cápsula y la cantidad residual de contenido en el dispositivo de inhalación determina la eficiencia del dispositivo de inhalación. También es potencialmente deseable que la parte de malla, ubicada en el canal de flujo dispensador sostenido por el soporte de

mallas, en el dispositivo de inhalación, ofrezca una fracción mejorada de partículas finas para la inhalación y un diámetro aerodinámico mediano de masa disminuido. La parte de malla y el soporte de malla pueden moldearse en un solo componente para facilidad del fabricante. Al mismo tiempo, ayuda al movimiento de rotación de la cápsula en el soporte de medicamento para proporcionar aerosol de alta calidad que contiene una gran cantidad de partículas finas.

Los inhaladores de polvo seco demuestran niveles de rendimiento variables dependiendo del mecanismo de desaglomeración, aerosolización, precisión de dosificación de dosis y variabilidad entre pacientes.

Con la gran variedad de aplicaciones relacionadas con los IPS específicos, existe una gama de dispositivos diferentes con características distintas.

La presente invención divulga un dispositivo inhalador con una parte de malla hecha de polioximetileno (POM) para inhalar el medicamento en polvo de una cápsula con una dispersión y desaglomeración mejorada de la formulación de polvo seco.

RESUMEN DE LA INVENCION

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un dispositivo inhalador para la dispensación de medicamento que comprende: un canal de flujo dispensador (10) que conduce a una boquilla (4), un soporte de medicamento (5) y una parte de malla (7) ubicada en el canal de flujo dispensador (10) entre el soporte de medicamento (5) y la boquilla (4), en donde dicha parte de malla (7) está hecha de un polioximetileno.

En otro aspecto de la invención, el dispositivo inhalador para la dispensación de tiotropio o sales farmacéuticamente aceptables del mismo comprende: un canal de flujo dispensador (10) que conduce a una boquilla (4), un soporte de medicamento (5) y una parte de malla (7) ubicada en el canal de flujo dispensador (10) entre el soporte de medicamento (5) y la boquilla (4), en donde dicha parte de malla (7) está hecha de un polioximetileno.

En una realización específica de la invención, el dispositivo inhalador para la dispensación de bromuro de tiotropio comprende: un canal de flujo dispensador (10) que conduce a una boquilla (4), un soporte de medicamento (5) y una parte de malla (7) ubicada en el canal de

flujo dispensador (10) entre el soporte de medicamento (5) y la boquilla (4), en donde dicha parte de malla (7) está hecha de un polioximetileno.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra una vista en sección transversal de un inhalador que tiene una parte de malla dispuesta en el canal de flujo dispensador.

La figura 2 muestra una vista en sección transversal de la parte de malla.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención hace referencia a un dispositivo inhalador para la dispensación de medicamento que comprende: un canal de flujo dispensador (10) que conduce a una boquilla (4), un soporte de medicamento (5) y una parte de malla (7) ubicada en el canal de flujo dispensador (10) entre el soporte de medicamento (5) y la boquilla (4), en donde dicha parte de malla (7) está hecha de un polioximetileno.

En general, se debe absorber una cantidad suficiente de medicamento en los pulmones para una inhalación efectiva. La administración y absorción de una cantidad suficiente de medicamento en los pulmones del paciente es posible cuando el medicamento en polvo seco que se inhala tiene una distribución de tamaño de partícula uniforme y homogénea. En la inhalación de polvo seco, se forman aglomerados del medicamento en polvo seco en la cápsula debido a factores como la tasa de humedad de la cápsula, las fuerzas electrostáticas, el intercambio de energía entre las partículas de polvo seco, etc. Estas aglomeraciones afectan la distribución de tamaño de partícula del medicamento en polvo seco en la cápsula. La inhalación de un medicamento en polvo seco que no tiene una distribución de tamaño de partícula uniforme u homogénea no permite que se administre una cantidad suficiente de medicamento al paciente.

Las partículas de medicamento en polvo adecuadas para la administración a la región bronquial o alveolar del pulmón tienen un diámetro aerodinámico de menos de 10 micrómetros, preferiblemente menos de 6 micrómetros. Las partículas gruesas, es decir, las partículas que tienen un diámetro aerodinámico más grande, pueden quedar atrapadas en

otras partes del tracto respiratorio, como la cavidad nasal, la boca o la garganta antes de llegar a los pulmones del paciente durante la inhalación. Dado que los aglomerados formados en el medicamento en polvo seco en la cápsula pueden ser de gran tamaño, puede que no administren una cantidad suficiente de medicamento al paciente. A este respecto, estos aglomerados formados en el medicamento en polvo seco deben desagregarse en el inhalador antes de la administración al paciente.

Sorprendentemente, se ha encontrado que la turbulencia efectiva creada en el soporte de medicamento durante la inhalación conduce a una dispersión mejorada del fármaco y a una mayor fracción de partículas finas e inhalación efectiva en el caso de que la parte de malla esté hecha de polioximetileno.

Con referencia a la figura 1, se muestra en sección transversal un inhalador de polvo como se conoce básicamente del documento WO2015/128789 A1 mencionado anteriormente. Para obtener más detalles, consulte la publicación mencionada anteriormente cuyos contenidos se incorporan aquí por referencia, incluida la información sobre la incorporación de características de la publicación mencionada anteriormente en una reivindicación de la presente solicitud.

En detalle, los componentes básicos en el dispensador de medicamentos tienen una carcasa (1), una tapa (2), un botón de accionamiento (3), una boquilla (4), un soporte de medicamento (5), un eje (6), una parte de malla (7), una aguja (8), un resorte (9), un canal de flujo dispensador (10) y un soporte de malla (11).

Además, junto a la boquilla (4) en el interior se encuentra un canal de flujo dispensador (10) que se une a un soporte de medicamento (5) en el que hay un portador de medicamento. Entre el soporte de medicamento (5) y el canal de flujo dispensador (10) se proporciona una parte de malla (7) sostenida en el canal de flujo dispensador (10) por el soporte de malla (11).

La presente invención proporciona una parte de malla, en el dispositivo divulgado en el documento WO2015/128789, está hecha de **polioximetileno**. La malla compuesta de polioximetileno mejora la dispersión y desaglomeración de la formulación de polvo seco durante la inhalación. También contribuye al movimiento continuo de rotación de la cápsula en el soporte de medicamento alineado a la dirección del flujo de aire.

El polioximetileno es un material de energía superficial baja y el uso de mallas formadas por polioximetileno mejora la fracción de partículas finas (FPF) y disminuye la MMAD del aerosol emitido al reducir la atracción electrostática.

El inhalador funciona tal como se divulga en la publicación que se menciona anteriormente para perforar la cápsula, durante la cual el aire externo ingresa al soporte de medicamento a través de la entrada de aire tras la inhalación por parte del paciente para crear turbulencia en el flujo de aire que arrastra el medicamento en polvo seco en el inhalador.

El inhalador de polvo seco, como se divulga en el presente documento, tiene una variedad de configuraciones estructurales y puede usarse para dispensar polvos o cápsulas o mezclas de los mismos para administración pulmonar u oral.

En algunas realizaciones, el inhalador de polvo seco comprende un soporte de medicamento (5) para alojar el portador de medicamento. En una realización más específica, el portador de medicamento que lleva la porción de medicamento tiene la forma de una cápsula.

En algunas realizaciones, la parte de malla (7) se mantiene en el canal de flujo dispensador (10) mediante un soporte de malla (11). En otra realización, la parte de malla (10) se coloca entre el soporte de medicamento (5) y la boquilla (4).

En algunas realizaciones, el canal de flujo dispensador (10) puede estar en forma de un canal de salida si el portador de medicamento está en forma sólida tal como cápsulas.

El término “boquilla” se emplea para significar un elemento a través del cual un paciente puede inhalar un medicamento. En un aspecto, la inhalación es por vía oral con el paciente colocando la boquilla en la boca.

El término “turbulencia efectiva” se refiere a la turbulencia que asegura la desagregación de cualquier aglomerado formado en el medicamento en forma de polvo seco arrastrado por el flujo de aire que ingresa a la cámara de la cápsula del inhalador tras la inhalación por parte del paciente.

El término “inhalación efectiva” se refiere a una inhalación en la que se administra una cantidad suficiente de medicamento requerida para un tratamiento efectivo a los pulmones del paciente.

La salida del soporte de medicamento de un inhalador de la presente invención asegura la creación de flujo de aire turbulento, facilitando la desagregación de los aglomerados formados en el medicamento en polvo seco y proporcionando una administración efectiva al paciente. La turbulencia creada en el flujo de aire que arrastra el medicamento en polvo seco conduce a un aumento de presión en la salida del soporte de medicamento, en el área donde la cámara de la cápsula se encuentra en el centro. Entonces, la presión aquí es más alta en comparación con la presión en la salida de la boquilla y esta diferencia de presión facilita el suministro de flujo de aire que arrastra el medicamento en polvo seco, ya que el medicamento en polvo seco pasa de presión alta a presión baja. Además, debido a la turbulencia creada en el flujo de aire que arrastra el medicamento en polvo seco, los aglomerados en el medicamento en polvo seco se desagregan y el medicamento en polvo seco arrastrado por el flujo de aire se administra al paciente.

La parte de malla hecha de polioximetileno evita la acumulación de partículas de medicamento en la salida del soporte de medicamento y, por lo tanto, en la entrada del canal de flujo dispensador causada por fuerzas electrostáticas, además de proporcionar la desagregación de los aglomerados en el medicamento en polvo seco arrastrado por el flujo de aire que ingresa al soporte de medicamento. Después de que el flujo de aire que arrastra el medicamento en polvo seco sale del soporte de medicamento, pasa a través del canal de flujo dispensador y de la boquilla del inhalador y llega al paciente para administrar medicamento en polvo seco con una distribución de tamaño de partícula uniforme y homogénea.

El inhalador de la presente invención se compone de varios componentes para asegurar la inhalación del medicamento en polvo seco contenido en la cápsula.

En algunas realizaciones, el medicamento puede administrarse solo o administrarse junto con uno o más excipientes o portadores que son adecuados para inhalación. Los excipientes o portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, excipientes orgánicos tales como polisacáridos (es decir, almidón, celulosa y similares), lactosa, glucosa, manitol, aminoácidos y maltodextrinas y excipientes inorgánicos tales como carbonato de calcio, estearato de

magnesio, fumarato de estearilo de sodio y cloruro de sodio. En una realización preferida, el portador o excipiente es lactosa.

Las partículas de medicamento en polvo y/o excipiente se pueden producir mediante técnicas convencionales, por ejemplo, por micronización, molienda o tamizado. Además, los polvos de medicamentos y/o excipientes se pueden diseñar con densidades, rangos de tamaño o características particulares. Las partículas pueden comprender agentes activos, tensioactivos, materiales formadores de paredes u otros componentes considerados deseables por los expertos en la materia.

El dispositivo inhalador que se describe en el presente documento puede usarse para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades respiratorias, que incluyen, pero no se limitan a, asma, bronquitis o infección torácica por enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

El dispositivo inhalador puede ser un dispensador manual y puede ser operado por una sola mano. El dispositivo inhalador puede ser de forma circular, no circular, alargado, elíptico o de otras formas. El dispositivo inhalador puede incluir una superficie plana o una superficie de base. Al menos una parte del dispositivo inhalador puede tener una forma tal que facilite el agarre por parte del usuario. El dispositivo inhalador puede incluir una carcasa o un conjunto de disquete.

En algunas realizaciones, la carcasa puede incluir al menos un elemento perforador para perforar la cápsula. En una realización más específica, la carcasa puede incluir al menos dos elementos de perforación.

En algunas realizaciones, la cápsula comprende el medicamento solo o administrado junto con uno o más excipientes o portadores que son adecuados para inhalación. En algunas realizaciones, la cápsula comprende un medicamento que comprende un único ingrediente farmacéutico activo. En algunas realizaciones, la cápsula comprende un medicamento que comprende dos o más ingredientes farmacéuticos activos.

En algunas realizaciones, el inhalador está compuesto de varios componentes hechos del mismo material o de diferentes materiales, que incluyen, pero no se limitan a, acrilonitrilo

butadieno estireno (ABS), mezcla terpolímera de policarbonato/acrilonitrilo butadieno estireno (PC/ABS), polioximetileno, nylon y caucho de silicona.

En algunas realizaciones, el término cápsula está destinado a entenderse ampliamente e incluye cualquier receptáculo adecuado para composiciones farmacéuticas en polvo. La cápsula se puede formar a partir de cualquier material adecuado, que incluye gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o plástico.

En algunas realizaciones, la cápsula comprende un medicamento que comprende uno o más ingredientes farmacéuticos activos (IFA) solos o junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los ingredientes farmacéuticos activos y los portadores farmacéuticamente aceptables pueden estar presentes en forma micronizada, no micronizada o sus mezclas.

Uno o más ingredientes farmacéuticos activos (IFA) que pueden usarse en las invenciones se seleccionan de analgésicos, por ejemplo, codeína, dihidromorfina, ergotamina, fentanilo o morfina; preparaciones anginales, por ejemplo, diltiazem; antialérgicos, por ejemplo, cromoglicato (por ejemplo, como la sal de sodio), ketotifeno o nedocromilo (por ejemplo, como la sal de sodio); antiinfecciosos, por ejemplo, cefalosporinas, penicilinas, estreptomicina, sulfonamidas, tetraciclinas y pentamidina; antihistamínicos, por ejemplo, metapirileno; antiinflamatorios, por ejemplo, beclometasona (por ejemplo, como el éster de dipropionato), fluticasona (por ejemplo, como el éster de propionato), flunisolida, budesonida, rofleponida, mometasona, por ejemplo, como el éster de furoato), ciclesonida, triamcinolona (por ejemplo, como el acetónido) o éster S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3-il) del ácido carbotioico 6 α , 9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17 β ; antitusivos, por ejemplo, noscipina; broncodilatadores, por ejemplo, albuterol (por ejemplo, como base libre o sulfato), salmeterol (por ejemplo, como xinafoato), efedrina, adrenalina, fenoterol (por ejemplo, como bromhidrato), formoterol (por ejemplo, como fumarato), isoprenalina, metaproterenol, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol (por ejemplo, como acetato), reproterol (por ejemplo, como hidrocloreuro), rimiterol, terbutalina (por ejemplo, como sulfato), isoetarina, tulobuterol o 4-hidroxi-7-[2-[[[3-(2-feniletoksi)propil]sulfonil]etil]amino] etil-2 (3H) -benzotiazolona; agonistas de adenosina 2a, por ejemplo, 2R, 3R, 4S, 5R) -2- [6-Amino-2- (1S-hidroximetil-2-fenil-etilamino) -purin-9-il] -5- (2-etil-2H-tetrazol-5- il) -tetrahydro-furan-3,4-diol (por ejemplo, como maleato);

inhibidores de integrina $\alpha 4$, por ejemplo, ácido propanoico de (2S) -3- [4 - ({[4- (aminocarbonil) -1-piperidinil] carbonil} oxi) fenil] -2 - [((2S -) - 4-metil-2 - {[2- (2 metilfenoxi) acetil] amino} pentanoil) amino] (por ejemplo, como ácido libre o sal de potasio), diuréticos, por ejemplo, amilorida; anticolinérgicos, por ejemplo, ipratropio (por ejemplo, como bromuro), tiotropio (por ejemplo, como bromuro), atropina u oxitropio; hormonas, por ejemplo, cortisona, hidrocortisona o prednisolona; xantinas, por ejemplo, aminofilina, colina teofilinato, lisina teofilinato o teofilina; proteínas y péptidos terapéuticos, por ejemplo, insulina o glucagón; vacunas, diagnósticos y terapias génicas. Para una persona experta en la materia, estará claro que, cuando sea apropiado, los medicamentos pueden usarse en forma de sales (por ejemplo, como sales de metales alcalinos o de amina o como sales de adición de ácido) o como ésteres (por ejemplo, ésteres de alquilo bajos) o como solvatos (por ejemplo, hidratos) para optimizar la actividad y/o estabilidad del medicamento.

En algunas realizaciones, el medicamento puede ser, en algunos aspectos, un producto de monoterapia (es decir, que contiene un solo medicamento activo) o puede ser un producto de terapia combinada (es decir, que contiene varios medicamentos activos). Los medicamentos o componentes de medicamentos adecuados de un producto de terapia combinada se seleccionan normalmente del grupo que consiste en agentes antiinflamatorios (por ejemplo, un corticosteroide, particularmente, corticosteroide inhalado (ICS) o un AINE), agentes anticolinérgicos (por ejemplo, un antagonista del receptor M1, M2, M1/M2 o M3, particularmente, antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA), otros agonistas receptores adrenérgicos $\beta 2$, particularmente, agonista $\beta 2$ de acción prolongada (LABA), agentes antiinfecciosos (por ejemplo, un antibiótico o un antiviral) y antihistamínicos. Se contemplan todas las combinaciones adecuadas. La presente invención también proporciona un producto de terapia combinada normalmente combinaciones dobles o triples de LAMA, LABA, ICS.

Los agentes antiinflamatorios adecuados incluyen corticosteroides y AINE. Los corticosteroides adecuados son aquellos corticosteroides orales e inhalados y sus profármacos con actividad antiinflamatoria. Ejemplos incluyen metil prednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, éster S-fluorometil del ácido carbotioico 6α , 9α -difluoro- 17α - [(2-furanilcarbonil) oxi] - 11β -hidroxi- 16α -metil -3-oxo- androsta-1,4-dieno- 17β , éster S-(2-oxo-tetrahydro -furan-3S-il) del ácido carbotioico 6α , 9α -difluoro- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo- 17α -propioniloxi-androsta-1,4-dieno- 17β , ésteres de beclometasona (por

ejemplo, el éster de propionato 17 o el éster de dipropionato 17,21), budesonida, flunisolida, ésteres de mometasona (por ejemplo, el éster de furoato), acetónido de triamcinolona, rofleponida, ciclesonida, propionato de butixocort, RPR-106541 y ST-126. Los corticosteroides preferidos incluyen propionato de fluticasona, éster S-fluorometil del ácido carbotioico 6 α , 9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α - [(- 4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil) oxi] -3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β y éster S-fluoro metil del ácido carbotioico 6 α , 9 α -difluoro-17 α - [(2-furanilcarbonil) oxi] -11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β , más preferiblemente, éster S-fluorometil del ácido carbotioico 6 α , 9 α -difluoro-17 α - [(2-furanilcarbonil) oxi] -11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β .

Los AINE adecuados incluyen cromoglicato de sodio, nedocromilo de sodio, inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) (por ejemplo, teofilina, inhibidores de PDE4 o inhibidores de PDE3/PDE4 mixtos), antagonistas de leucotrienos, inhibidores de la síntesis de leucotrienos, inhibidores de iNOS, inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de integrina β 2 y agonistas o antagonistas del receptor de adenosina (por ejemplo, agonistas de adenosina 2a), antagonistas de citocinas (por ejemplo, antagonistas de quimiocinas) o inhibidores de la síntesis de citocinas. Otros agonistas de receptores adrenérgicos β 2 adecuados incluyen salmeterol (por ejemplo, como el xinafoato), salbutamol (por ejemplo, como el sulfato o la base libre), formoterol (por ejemplo, el fumarato), fenoterol o terbutalina y sus sales.

Los agentes anticolinérgicos adecuados son aquellos compuestos que actúan como antagonistas en el receptor muscarínico, en particular aquellos compuestos, que son antagonistas de los receptores M1 y M2. Los compuestos de ejemplo incluyen los alcaloides de las plantas de belladona como se ilustra por los similares de atropina, escopolamina, homatropina, hiosciamina; estos compuestos se administran normalmente como una sal, siendo aminas terciarias.

Los anticolinérgicos particularmente adecuados incluyen ipratropio (por ejemplo, como el bromuro), vendido bajo el nombre de Atrovent, oxitropio (por ejemplo, como el bromuro) y tiotropio (por ejemplo, como el bromuro). También son de interés: metantelina, bromuro de propantelina, bromuro de metilo anisotropina o Valpin 50, bromuro de clidinio, copyrrolato (Robinul), yoduro de isopropamida, bromuro de mepenzolato (patente de EE.UU. No. 2.918.408), cloruro de tridihexetilo y sulfato de hexilciclometilo. Véase también clorhidrato

de ciclopentolato, tropicamida, clorhidrato de trihexifenidilo, pirenzepina, telenzepina o metoctramina y los compuestos divulgados en el documento WO 01/04118.

Los antihistamínicos adecuados (también denominados antagonistas de los receptores H1) incluyen uno o más de los numerosos antagonistas conocidos que inhiben los receptores H1 y son seguros para el uso humano. Todos son inhibidores reversibles y competitivos de la interacción de la histamina con los receptores H1. Ejemplos incluyen etanolaminas, etilendiaminas y alquilaminas. Además, otros antihistamínicos de primera generación incluyen aquellos que pueden caracterizarse como a base de piperizina y fenotiazina. Los antagonistas de segunda generación, que no son sedantes, tienen una relación estructura-actividad similar en el sentido de que retienen el grupo etileno central (las alquilaminas) o imitan el grupo de amina terciario con piperizina o piperidina. Los antagonistas de ejemplo son los siguientes: Etanolaminas: maleato de carbinoxamina, fumarato de clemastina, clorhidrato de difenilhidramina y dimenhidrinato. Etilendiaminas: maleato de pirilamina, tripelenamina HCl y citrato de tripelenamina. Alquilaminas: clorofeniramina y sus sales, como la sal de maleato y la acrivastina. Piperazinas: hidroxicina HCl, pamoato de hidroxicina, ciclizina HCl, lactato de ciclizina, meclizina HCl y cetirizina HCl. Piperidinas: astemizol, levocabastina HCl, loratadina o su análogo descarboetoxi, y terfenadina y clorhidrato de fexofenadina u otra sal farmacéuticamente aceptable.

El clorhidrato de azelastina es otro antagonista del receptor H1 que se puede usar en combinación con un inhibidor de PDE4. Los antihistamínicos particularmente adecuados incluyen metapirileno y loratadina. Con respecto a los productos combinados, la compatibilidad de la coformulación se determina generalmente de forma experimental mediante métodos conocidos y puede depender del tipo elegido de acción del dispensador de medicamentos.

Los componentes del medicamento de un producto combinado se seleccionan adecuadamente del grupo que consiste en agentes antiinflamatorios (por ejemplo, un corticosteroide o un AINE), agentes anticolinérgicos (por ejemplo, un antagonista del receptor M1, M2, M1/M2 o M3), otros agonistas receptores adrenérgicos β_2 , agentes antiinfecciosos (por ejemplo, un antibiótico o un antiviral) y antihistamínicos. Se contemplan todas las combinaciones adecuadas.

Normalmente, los componentes compatibles de la coformulación comprenden un agonista receptor adrenérgico β_2 y un corticosteroide; y el componente incompatible de la coformulación comprende un inhibidor de PDE-4, un anticolinérgico o una mezcla de los mismos. Los agonistas receptores adrenérgicos β_2 pueden ser, por ejemplo, salbutamol (por ejemplo, como la base libre o la sal de sulfato) o salmeterol (por ejemplo, como la sal de xinafoato) o formoterol (por ejemplo, como la sal de fumarato). El corticosteroide puede ser, por ejemplo, un éster de beclometasona (por ejemplo, el dipropionato) o un éster de fluticasona (por ejemplo, el propionato) o budesonida.

En un ejemplo, los componentes compatibles de la coformulación comprenden propionato de fluticasona y salmeterol o una sal del mismo (particularmente la sal de xinafoato) y el componente incompatible de la coformulación comprende un inhibidor de PDE-4, un anticolinérgico (por ejemplo, bromuro de ipratropio o bromuro de tiotropio) o una mezcla de los mismos.

En otro ejemplo, los componentes compatibles de la coformulación comprenden budesonida y formoterol (por ejemplo, como la sal de fumarato) y el componente incompatible de la coformulación comprende un inhibidor de PDE-4, un anticolinérgico (por ejemplo, bromuro de ipratropio o bromuro de tiotropio) o una mezcla del mismo.

Se pretende que el alcance de la presente invención que se divulga en el presente documento no esté limitado por ninguna realización particular descrita en el presente documento. Si bien se han descrito anteriormente diversas formas de realización de la presente invención, debe tenerse en cuenta que se han presentado solo a modo de ejemplo y no como limitación. Se pueden realizar numerosos cambios en las realizaciones divulgadas de acuerdo con la divulgación en este documento sin apartarse del espíritu o alcance de la invención.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar realizaciones particulares de la invención. Los expertos en la materia deben apreciar que las técnicas divulgadas en los ejemplos que siguen representan técnicas descubiertas por los inventores para funcionar bien en la práctica de la invención y, por lo tanto, pueden considerarse modos preferidos para su práctica. Sin embargo, los expertos en la materia deberían, a la luz de la presente divulgación, apreciar que

se pueden hacer muchos cambios en las realizaciones específicas que se divulgan y aún obtener un resultado similar o parecido sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

EJEMPLO 1:

1. Se tamizó la cantidad pesada de bromuro de tiotropio junto con la lactosa monohidrato a través del tamiz 60 # SS.
2. La mezcla del paso 1 se cargó en la mezcladora High Shear Blender (Pharmaconnect TRV) y se mezcló durante 3 minutos.
3. La mezcla del paso 2 se llenó en cápsulas HPMC vacías con el uso de una máquina adecuada para el llenado de cápsulas.

Los perfiles de rotación de la cápsula se generaron con el uso del dispositivo Next Generation Impactor (NGI) después de dos inhalaciones cada una de 5 cápsulas que contenían bromuro de tiotropio, cada una a 39 L/min durante 6,2 segundos (equivalente a 4 L de volumen de aire). Las tablas 1 y 2 demuestran que la rotación continua de cápsulas que contienen bromuro de tiotropio se obtiene usando una malla de polioximetileno. El resultado del análisis en condiciones dadas es el siguiente:

Tabla 1: Comportamiento de la rotación de la cápsula del inhalador con diferentes materiales de malla

Material de malla	Material de la cámara de la cápsula (material de construcción)	# Inhalación	# Cápsula				
			Cap 1	Cap 2	Cap 3	Cap 4	Cap 5
Acrilonitrilo Butadieno Estireno (ABS)	Acrilonitrilo Butadieno Estireno (ABS)	Primera	CR ¹	NCR ²	NCR	NCR	NCR
		Segunda	NCR	NCR	NCR	NCR	NCR
Primera		NCR	NCR	NCR	NCR	NCR	
Segunda		NCR	NCR	NCR	NCR	NCR	
Primera		CR	NCR	NCR	NCR	NCR	
Segunda		NCR	NCR	NCR	NCR	NCR	
Primera		NCR	NCR	NCR	NCR	NCR	
Segunda		NCR	NCR	NCR	NCR	NCR	
Primera		CR	CR	CR	CR	CR	
Segunda		CR	CR	CR	CR	CR	

¹CR: Rotación continua, ²NCR: Rotación no continua

Tabla 2: Comportamiento de rotación de la cápsula del inhalador de malla de polioximetileno (POM) con diferentes materiales de la cámara de la cápsula

Material de la cámara de la cápsula (material de construcción)	Malla (material de construcción)	# Inhalación	# Cápsula				
			Cap 1	Cap 2	Cap 3	Cap 4	Cap 5
Acrilonitrilo Butadieno Estireno (ABS)	Polioximetileno (POM)	Primera	CR ¹	CR	CR	CR	CR
		Segunda	CR	CR	CR	CR	CR
Primera		CR	CR	CR	CR	CR	
Segunda		CR	CR	CR	CR	CR	
Primera		CR	CR	CR	CR	CR	
Segunda		CR	CR	CR	CR	CR	
Primera		CR	CR	CR	CR	CR	
Segunda		CR	CR	CR	CR	CR	
Primera		CR	CR	CR	CR	CR	
Segunda		CR	CR	CR	CR	CR	
Primera		CR	CR	CR	CR	CR	
Segunda		CR	CR	CR	CR	CR	

¹CR: Rotación continua

Tabla 3: Perfil de deposición de bromuro de tiotropio del inhalador con dos materiales de malla diferentes con el uso del dispositivo Next Generation Impactor (NGI)

Los perfiles de la distribución aerodinámica del tamaño de partícula (APSD) se generaron con el uso del dispositivo Next Generation Impactor (NGI), después de dos inhalaciones cada una de 5 cápsulas que contienen bromuro de tiotropio, cada una a 39 L/min durante 6,2 segundos (equivalente a 4 L de volumen de aire). Deposición en etapas individuales del NGI medida mediante la extracción del bromuro de tiotropio depositado por separado en un diluyente adecuado y cuantificado con el uso del método HPLC. Masa clasificada del impactador (ISM), dosis de partículas finas y fracción de partículas finas calculadas con el uso del software CITDAS. A continuación resultados del análisis bajo condiciones específicas:

Perfil de deposición	Inhalador con material de malla de acrilonitrilo butadieno estireno (ABS)	Inhalador con material de malla de polioximetileno (POM)
	Deposición media (n = 3)	
Boquilla y garganta (MP/T) - μg	3,09	4,07
Pre separador (PS) - μg	2,52	2,35
Etapas 1 - μg	0,32	0,37
Etapas 2 - μg	0,68	1,00
Etapas 3 - μg	1,32	1,96
Etapas 4 - μg	1,51	1,88
Etapas 5 - μg	0,59	0,57
Etapas 6 - μg	0,15	0,16
Etapas 7 - μg	0,05	0,07
Colector de micro orificios (MOC) - μg	0,00	0,00
Masa clasificada del impactador (ISM) - μg	4,30	5,64
Masa clasificada del impactador (% LC)	41,3	54,2
Dosis de partículas finas (FPD) - μg	3,34	4,24
Fracción de partícula fina (% LC)	32,1	40,8

% LC: % LC 10,4 μg

El inhalador con material de malla de polioximetileno da como resultado un aumento de la dosis de partículas finas y la fracción de partículas finas en el perfil de deposición.