



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 334 137**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/72 (2006.01)

A61M 15/00 (2006.01)

A61J 1/00 (2006.01)

A61K 31/46 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 11/08 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04801711 .5**

(96) Fecha de presentación : **02.12.2004**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1691783**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **23.08.2006**

(54) Título: **Inhalador pre-dosificado de polvo seco para medicamentos sensibles a la humedad.**

(30) Prioridad: **03.12.2003 SE 2003103269**
22.12.2003 SE 2003103569
03.09.2004 US 933219

(73) Titular/es: **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GmbH**
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.03.2010

(72) Inventor/es: **Myrman, Mattias;**
Calander, Sven y
Niemi, Alf

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.03.2010

(74) Agente: **Isern Jara, Jorge**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhalador pre-dosificado de polvo seco para medicamentos sensibles a la humedad.

- 5 La presente invención se refiere a un inhalador para polvo seco (DPI) que facilita una dosis con un elevado y estable número de partículas finas. El inhalador utiliza un contenedor con cierre estanco con altas características barrera lleno de, como mínimo, una dosis medida de una formulación que comprende, como mínimo, un excipiente y un medicamento de tiotropium.
- 10 Otras ventajas y características de la presente invención se indicarán a continuación parcialmente en la descripción siguiente, y parcialmente quedarán evidentes para los técnicos ordinarios en la materia al examinar lo siguiente, o también se puede aprender por la práctica de la presente invención. Las ventajas de la presente invención pueden ser observadas y conseguidas, tal como se indica específicamente en las reivindicaciones adjuntas. Tal como se observará, la presente invención es capaz de otras realizaciones distintas, y sus múltiples detalles son capaces de modificaciones
15 en diferentes aspectos evidentes, todo ello sin salir del alcance de la presente invención. La descripción se tiene que considerar ilustrativa por su naturaleza, y no restrictiva.

Antecedentes de la invención

20 Los inhaladores de polvo seco (DPI) se están extendiendo progresivamente a causa de su facilidad de utilización y eficacia médica. Los DPI pueden ser divididos en dos categorías principales: dispositivos a granel y pre-dosificados. Los dispositivos pre-dosificados están consiguiendo cada vez una mayor participación de mercado debido a la capacidad de controlar el producto y el proceso por la medición o dosificación de una dosis correcta para el usuario. Los DPI con dosis pre-dosificadas son, a causa de lo que se ha indicado, más fiables que los inhaladores a granel que dosifican
25 la dosis de material en polvo dentro del inhalador. Un DPI pre-dosificado desplaza la fase crítica de dosificar una dosis a un proceso de producción farmacéutico.

30 El asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) afectan a más de 30 millones de personas en los Estados Unidos. Más de 100.000 muertes anuales son atribuibles a estas enfermedades. La obstrucción del flujo de aire que pasa por los pulmones es característico de estas enfermedades de las vías aéreas, y los medicamentos utilizados en su tratamiento son frecuentemente similares. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) es una enfermedad crónica de los pulmones, muy extendida, que comprende bronquitis crónica y enfisema. Las causas de la COPD no están completamente aclaradas. La experiencia muestra que la causa más importante de la bronquitis crónica y del enfisema es fumar cigarrillos. La contaminación del aire y la exposición a peligros profesionales pueden desempeñar
35 también un cierto papel, especialmente cuando se combina con fumar cigarrillos. La herencia provoca también ciertos casos de enfisema debido a la deficiencia de alfa1 antitrepsina.

40 La administración de medicamentos contra el asma por vía de inhalación oral se encuentra ampliamente en estudio en la actualidad a causa de las ventajas que ofrece, tales como una acción inicial rápida y predictible, la efectividad de costes y un alto nivel de comodidad para el usuario. Los inhaladores de polvo seco (DPI) son especialmente interesantes como dispositivo de administración, en comparación con otros inhaladores, a causa de la flexibilidad que ofrecen en términos de gama de dosificación nominal, es decir, cantidad de sustancia activa que puede ser suministrada en una sola inhalación.

45 El tiotropium, y en especial las sales de bromuro del mismo, es un broncodilatador eficaz. El tiotropium tiene un inicio de acción relativamente rápido y una larga duración de acción, la cual puede durar 24 horas o más. El tiotropium reduce el tono vago colinérgico de los músculos lisos, que es el componente principal reversible de COPD. El tiotropium se ha demostrado que provoca efectos secundarios insignificantes en pruebas clínicas, de los que la sequedad de la boca y el estreñimiento son quizás los síntomas más habituales. Dado que es frecuentemente muy difícil diagnosticar asma y COPD correctamente y dado que ambas enfermedades pueden coexistir, es ventajoso tratar a los pacientes que sufren de obstrucción bronquial temporal o continua, con el resultado de disnea, con una pequeña pero eficaz dosis de tiotropium de larga duración, preferentemente bromuro de tiotropium, a causa de su inicio de acción rápido, larga duración y reducidos efectos secundarios. En la actualidad, un medicamento broncodilatador, tal como el tiotropium, es co-recetado frecuentemente y administrado en combinación con los dos medicamentos contra el asma a efectos de proporcionar terapia combinada, por ejemplo, combinando tratamientos broncodilatadores y anti-inflamatorios.

50 Métodos para la administración de materiales en polvo por inhalación que contienen bromuro de tiotropium se describen, por ejemplo, en el documento WO 03/084502, que da a conocer en la figura 1 el inhalador de cápsula utilizado para la terapia de COPD con bromuro de tiotropium. En este inhalador, las cápsulas que contienen el polvo para inhalación que contiene tiotropium son situadas en el inhalador, perforadas y el material en polvo se libera a efectos de inhalación.

55 La eficacia de la dosis depende en gran medida del suministro de una dosis estable y con gran número de partículas finas (FPD) mediante el inhalador de polvo seco. El FPD es la masa de dosis respirable procedente del inhalador de polvo con un tamaño de partículas aerodinámico por debajo de 5 μm . Por lo tanto, cuando se inhala una dosis de cualquier tipo de medicamento en polvo, es importante obtener, en cuanto a masa, una fracción elevada de partículas finas (FPF) con un tamaño aerodinámico preferentemente menor de 5 μm en el aire de inspiración. La mayor parte de

partículas más grandes ($>5 \mu\text{m}$) no sigue la corriente de aire hacia dentro de las múltiples bifurcaciones de las vías aéreas, sino que quedan retenidas en la garganta y vías aéreas superiores, en las que el medicamento no proporciona el efecto deseado, sino que por el contrario puede ser perjudicial al usuario. También es importante mantener la dosis para el usuario lo más exacta posible para mantener una eficacia estable a lo largo del tiempo y que la dosis del medicamento

5 no se deteriore durante su normal almacenamiento. Por ejemplo, Boehringer Ingelheim KG (BI) comercializa bromuro de tiotropium bajo la designación de su propiedad Spiriva®. Sorprendentemente, en una investigación reciente de dicho producto Spiriva®, los inventores han descubierto que el sistema Spiriva®/HandiHaler® de BI para la administración por inhalación de dosis contenidas en cápsulas de gelatina muestra un comportamiento poco satisfactorio y tiene una reducida estabilidad en su utilización.

10 Existen diferentes métodos de la técnica anterior, aplicables al tiotropium, para la fabricación de formulaciones de medicamentos adecuadas para inhalación mediante un dispositivo inhalador de polvo seco. En uno de dichos métodos se suspende el tiotropium y un excipiente en un líquido y a continuación se agita, y después de obtener una mezcla el líquido es evaporado. Mezclar sustancias con diferentes tamaños de partículas es otro método que indica la forma 15 como se fabrica una mezcla de polvo uniforme mediante un procedimiento especial de mezcla. Otro método indica la forma de llevar a cabo una dosificación continua en un mezclador para obtener una formulación de polvo uniforme. Otros métodos, que se pueden utilizar para producir una formulación de polvo uniforme del excipiente o excipientes y la sustancia de tiotropium, comprende la utilización de aire u otro gas farmacéuticamente aceptable como medio de suspensión en un lote o proceso continuo de mezcla para preparar una mezcla uniforme de las partículas del excipiente 20 o excipientes y tiotropium, y opcionalmente uno o varios ingredientes farmacológicamente activos (API).

La preparación de una formulación de tiotropium y un excipiente, en el que la cantidad de tiotropium es muy 25 reducida (por ejemplo, $<1:100$ de la cantidad del excipiente), es de la mayor importancia para el FPD. Varios métodos anteriormente conocidos están destinados a la mejora de la preparación de excipientes a efectos de mejorar el FPD del ingrediente activo, por ejemplo, recubriendo el excipiente para presentar una superficie de partículas fluorada. Otras modificaciones superficiales y tratamientos superficiales son posibles para mejorar el comportamiento FPD de la formulación.

30 No es habitual en esta técnica incorporar un secante en el material del contenedor o en el dispositivo o en el envase externo del dispositivo. La cantidad de secante es normalmente muy reducida en este tipo de construcción y las exigencias sobre la estanqueidad del contenedor para proteger el medicamento en polvo son iguales si el secante no se destruye antes de abrir el producto.

35 Los métodos de formación de dosis de formulaciones de tiotropium comprenden la dosificación, así como dispositivo y aparatos bien conocidos en la industria farmacéutica para el llenado de recipientes blister, por ejemplo, para la dosificación convencional en masa, gravimétrica o volumétrica. También se pueden consultar los documentos WO 03/27617 A1, WO 03/66437 A1, WO 03/66436 A1, WO 03/26965 A1, WO 02/44669 A1 y DE 100 46 127 A1, DE 202 09 156 U1, en cuanto a ejemplos de métodos de dispositivos de la técnica anterior de tipo volumétrico y/o de masa para producir dosis de medicamentos en forma de polvo. También se pueden utilizar métodos de formación 40 electroestáticos, por ejemplo, tal como se da a conocer en los documentos US 6.007.630 y US 5.699.649.

45 Un método adecuado para depositar cantidades de microgramos y de miligramos de materiales en polvo seco utiliza tecnología de campos eléctricos (ELFID), tal como se da a conocer en la solicitud de patente de los propios solicitantes US nº 6.592.930 B2, que se incorpora a la presente descripción en su totalidad como referencia. En este método, la capacidad de flujo del material en polvo no es importante porque las partículas de material en polvo son trasportadas desde una fuente de procedencia a granel a un soporte plano de dosis en una capa de formación de dosis que no se basa en la fuerza de gravedad sino en la utilización básicamente de tecnología eléctrica y electroestática para depositar una cantidad medida de material en polvo, es decir, una dosis sobre el soporte plano de dosis que puede estar constituido por un "blister", cápsula o contenedor con alto efecto barrera, tal como se da a conocer en la presente 50 invención. Una ventaja de este proceso de formación de dosis por campo eléctrico es que no es necesario añadir partículas de excipiente de gran tamaño al material en polvo medicamentoso, porque no es importante la capacidad de flujo del material en polvo. Se añaden excipientes al agente activo, particularmente tiotropium, a efectos de diluir el medicamento para tener una dosis pre-dosificada en el inhalador superando los $100 \mu\text{g}$. De manera ventajosa, el excipiente es dividido de forma fina, de manera que el diámetro aerodinámico medio en masa (MMAD) es menor de $10 \mu\text{m}$. Mediante pruebas se ha confirmado que la dosis en partículas finas (FPD) a partir de una dosis formada por el método del campo eléctrico es considerablemente mejor que el FPD a partir de una dosis similar formada por otros métodos habituales en la técnica anterior. El método del campo eléctrico es también muy apropiado para 55 dosis combinadas, tales como tiotropium mezclado con API o formando separadamente y depositando cantidades dosificadas de los medicamentos activos en el mismo contenedor.

60 Los inhaladores de polvo seco que utilizan elementos laminares separables por pelado para la protección de la dosis en la utilización son conocidos en la técnica anterior. El elemento laminar pelable está realizado a base de un laminado con una laca de sellado térmico (HSL) que estanqueiza a la capa de PVC del laminado de base después de que el material en polvo ha sido llenado en la cavidad constituida en el laminado de base. El proceso de llenado es 65 muy importante, porque cualquier cantidad de polvo que permanezca en las superficies estanqueizables térmicamente afectará de manera muy negativa la calidad de la estanqueización. Un HSL separable por pelado es siempre mucho más sensible y difícil de estanqueizar en comparación con elementos laminares de estanqueización convencionales. Frecuentemente es necesario tener un envase externo con altas propiedades de barrera para conservar el inhalador para

el periodo de vida de almacenamiento y tener el HSL pelable para proteger el material en polvo durante el tiempo de utilización solamente. Este tipo de inhalador de la técnica anterior abre la dosis de material en polvo antes de que el inhalador esté preparado para inhalación y la dosis queda expuesta, por lo tanto, al medio ambiente circundante y a la posible exhalación de aire húmedo por parte del usuario.

5 Un objetivo de la presente invención es la conservación y el suministro de una dosis de tiotropium con elevado contenido de partículas finas (FPD) mediante un producto DPI que comprende una dosis medida de medicamento de tiotropium, adaptada para inhalación, envasada en un contenedor seco y estanco, de manera tal que el FPD, cuando es suministrado, no queda afectado por la vida útil del producto medicamentoso por variaciones normales en las 10 condiciones ambientales durante la manipulación, almacenamiento y suministro utilizando el producto DPI. Tal como quedará evidente más adelante, los inventores han conseguido y superado este objetivo.

Resumen de la invención

15 La presente invención da a conocer un producto DPI adaptado para su utilización en el tratamiento de enfermedades respiratorias y comprende un medicamento en forma de polvo seco pre-dosificado que incluye, como mínimo, un excipiente, tiotropium, y opcionalmente, como mínimo, otro ingrediente farmacéuticamente activo (API). Además, la dosis en el DPI es directamente dosificada, cargada y cerrada en un contenedor seco, estanco a la humedad, que actúa como estanqueización con alto efecto barrera contra la humedad.

20 El DPI de la invención comprende una dosis de polvo seco pre-dosificada que tiene un elevado valor de FPD y posibilita la selección de excipientes calificados adecuados para conseguir buenas características de humedad y para la formación de dosis que consiguen un elevado FPD (por ejemplo, tanto desde el punto de vista de tecnología de dosificación por campo eléctrico como por los métodos de llenado volumétricos convencionales). En un diferente 25 aspecto de la invención, uno o varios excipientes quedan incluidos en proporciones seleccionadas con tiotropium en una formulación de polvo seco de manera tal que las funciones del excipiente o excipientes son, entre otras, diluir el potente ingrediente de tiotropium y/o hacer la capacidad de flujo de la formulación de polvo seco aceptable para el proceso de formación de la dosis y/o para optimizar el FPD de la dosis administrada.

30 En otro aspecto de la invención se da a conocer un tipo de inhalador que puede aceptar, como mínimo, un contenedor seco, estanqueizado, resistente a la humedad, que contiene una dosis medida de tiotropium y suministra dicha dosis mediante un FPD estable a lo largo de la vida de almacenamiento esperable del producto.

35 Según otro aspecto de la invención, el tiotropium es mezclado o formulado con uno o varios ingredientes adicionales farmacológicamente activos (API) combinando, de esta manera, el medicamento de tiotropium con otro u otros medicamentos a utilizar en el tratamiento de las enfermedades respiratorias. La presente invención comprende esta utilización de tiotropium en una dosis combinada de medicamentos en formulaciones estables que son medidas de manera directa y dispuestas en un contenedor seco, estanqueizado, resistente a la humedad, para la inserción en un DPI, estando la dosis combinada adaptada para la inhalación por el usuario.

40 Además, la invención da a conocer un método para impedir que el aire húmedo, procedente del usuario, alcance el material en polvo de la dosis antes de la inhalación, y además da a conocer un método para poner la dosis a disposición para la formación de un aerosol en el mismo momento que se interrumpe la estanqueidad del contenedor que comprende la dosis.

Breve descripción de los dibujos

45 La invención, junto con otros objetivos y ventajas de la misma, se podrán comprender mejor haciendo referencia a la siguiente descripción detallada, conjuntamente con los dibujos adjuntos, en los cuales:

50 La figura 1 muestra, en forma de gráficos, los resultados de las pruebas de (S1) a (S5) y de (HBS1) a (HBS3);

La figura 2 muestra características de absorción de excipientes farmacéuticos;

55 La figura 3 muestra, en un diagrama de flujo, un método para el desarrollo de un compuesto farmacéutico con elevado FPD;

60 La figura 4 muestra, según una vista superior y lateral, una primera realización de una dosis depositada en una cubeta de dosificación y estanqueización con alto efecto barrera; y

La figura 5 muestra, según vistas en plana y lateral, una segunda realización de una dosis depositada en una cubeta de dosificación y estanqueización con alto efecto barrera.

Descripción detallada de las realizaciones preferentes

65 La presente invención se refiere a un DPI que comprende un medicamento o medicamentos sensibles a la humedad, comprendiendo tiotropium, y describe dosificaciones y suministro de las mismas para conseguir elevados rendimientos del FPD suministrado. Preferentemente, el DPI es pre-dosificado. Además, la invención soluciona el problema de la

forma en que dichos medicamentos sensibles pueden ser protegidos contra la humedad desde el momento en que se forman las dosis y se cierran de forma estanca hasta el momento en que el usuario efectúa la inhalación de una dosis seleccionada, pasando por todas las etapas de almacenamiento, transporte, distribución, nuevo almacenamiento y finalmente utilización de la dosis.

5 Además, se dan a conocer inhaladores adecuados para polvo seco para dosificaciones sensibles a la humedad.

La presente invención da a conocer un contenedor seco, resistente a la humedad, cargado de forma directa y cerrado de forma estanca que comprende una dosis medida de tiotropium en una formulación de alto FPD, que contiene, como 10 mínimo, un excipiente. El término "tiotropium" es un término genérico para todas sus formas activas, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables (particularmente bromuro), derivados, hidratos, solvatos o mezclas de los mismos. Una dosis medida incluye normalmente, como mínimo, un excipiente. El contenedor utiliza elementos de estanqueización 15 secos, con alto efecto barrera, impermeables a la humedad y otras materias extrañas, que comprenden aluminio y están adaptados para su inserción en un dispositivo inhalador de polvo seco, o bien el contenedor puede estar adaptado de manera que forme parte del dispositivo inhalador.

El término "seco" significa que las paredes del contenedor están fabricadas a partir de materiales seleccionados de manera que dichas paredes, especialmente la superficie interior de las paredes del contenedor, no pueden liberar agua que podría afectar al material en polvo medicamentoso anticolinérgico de la dosis, de manera que se redujera el 20 FPD. Como consecuencia lógica, la construcción del contenedor y los materiales no deberían requerir los procesos sugeridos en la publicación alemana DE 101 26 924 A1. Como ejemplo, la gelatina no es un material seco e incluso después de aplicación de un proceso de secado especial la gelatina todavía contiene agua.

El término "estanqueización con alto efecto barrera" significa una construcción de envase seco o un material, 25 o combinación de materiales, que comprenden aluminio. Una estanqueización con alto efecto barrera tiene lugar representando un alto efecto barrera contra la humedad y que la estanqueización en sí misma es "seca", es decir, no puede dar lugar a cantidades medibles de agua a la carga de material en polvo. Una estanqueización de alto efecto barrera puede quedar constituida, por ejemplo, a base de una o varias capas de materiales, es decir, polímeros técnicos, 30 aluminio u otros metales, cristal, óxidos de silicio, etc. que constituyen conjuntamente el cierre estanco con alto efecto barrera. Si el elemento de estanqueidad con alto efecto barrera es un elemento laminar, la lámina con alto efecto barrera mínimo requerida es un elemento laminar farmacéutico 50 μ m PCTFE/PVC si se debe conseguir estabilidad de utilización de dos semanas. Para estabilidades de utilización más prolongadas, se pueden utilizar láminas metálicas, tales como láminas de aluminio de Alcan Singen.

35 Un "contenedor con alto efecto barrera" es una construcción mecánica realizada para alojar y contener una dosis de, por ejemplo, tiotropium. El contenedor con alto efecto barrera está construido utilizando elementos de estanqueidad de alto efecto barrera que constituyen las paredes del contenedor.

40 Los términos "cargado directamente" significa que la dosis medida es cargada directamente en el contenedor con alto efecto barrera, es decir, sin cargar en primer lugar la dosis, por ejemplo en una cápsula de gelatina, y luego envolviendo uno o varios de los contenedores primarios (cápsulas) en un envase secundario realizado con un material de estanqueización con alto efecto barrera.

45 El tiotropium es un excelente medicamento broncodilatador porque tiene un inicio de actividad rápido y un largo periodo de actuación, incluso mayor de 24 horas, lo que lo hace ideal para muchos asmáticos. Es un medicamento potente y una única administración diaria por inhalación es suficiente para controlar el asma. Si el usuario sufre un ataque agudo de asma, entonces una administración adicional del medicamento de tiotropium permite un nuevo control del ataque de asma. Sin embargo, el tiotropium es extremadamente sensible a la humedad. Este hecho está documentado, por ejemplo, en el informe "COLLEGE TER BEOORDELING VAN GENEESMIDDELEN MEDICINES EVALUATION BOARD; PUBLIC ASSESSMENT REPORT (Informe de evaluación pública del consejo de evaluación de medicinas); Spiriva 18 μ g, polvo de inhalación en cápsulas duras; RVG 26191" (2002-05-21) en la página 6/28 con la designación "Desarrollo del producto y producto terminado" estabilidad muy reducida en la utilización del producto Spiriva[®] (9 días) es puesta en manifiesto, así como la fragilidad de la cápsula del envase blister y un FPD muy bajo: "aproximadamente 3 μ g". Las cápsulas envasadas en un blister realizado en cloruro de polivinilo y una capa 55 de aluminio de protección. Una cápsula tipo blister consiste en blisters de 5 cavidades unidos a lo largo de una línea de perforación. Un elemento laminar de aluminio separable por pelado recubre las cavidades. El blister permite tomar una cápsula a la vez, de manera que las otras cápsulas permanecen protegidas contra el aire húmedo.

60 Esta lámina de cloruro de polivinilo, evidentemente no es adecuada para proteger las cápsulas de SPIRIVA[®] durante más de 9 días en situación de utilización.

65 También se pueden estudiar detalles con respecto a un equipo de inhalación de la técnica anterior que comprende polvo inhalable de tiotropium y la utilización de un inhalador para la administración de tiotropium en la publicación internacional WO 03/084502 A1. Se pueden estudiar detalles con respecto a compuestos de tiotropium, medicamentos basados en dichos compuestos, la utilización de los compuestos y procesos para preparar compuestos en la solicitud de patente europea 0418716 B1.

ES 2 334 137 T3

A la luz de la información indicada en lo anterior en el informe citado se instituyó un programa para pruebas de estabilidad del producto Spiriva®, de acuerdo con las recomendaciones de la Food and Drug Administration (FDA).

5 El Spiriva® es administrado por medio del DPI HandiHaler®. El Spiriva® es una formulación de tiotropium y un excipiente finamente dividido y un excipiente mayor para el llenado volumétrico en una cápsula de gelatina que es secado después de llenado, y a continuación es envasado en un blister tropical realizado en láminas de PVC. El blister es cubierto a continuación con una lámina de aluminio. Durante el tiempo de utilización después de la apertura de la primera cápsula, solamente la cápsula de PVC protege las cuatro cápsulas restantes del blister.

10 Se implementó y se llevó a cabo un programa de pruebas de 3 semanas en condiciones aceleradas ($40 \pm 2^\circ/75 \pm 5$ HR) para el cierre del contenedor del producto Spiriva®, en este caso, la cápsula y el envase blister, así como el impacto de la cápsula y del envase blister en el FPD.

Realización de las pruebas

15 Se introdujeron en el laboratorio una formulación en polvo de Spiriva® a granel y cápsulas de Spiriva®_procedentes de la farmacia local junto con el HandiHaler®. El laboratorio fue dispuesto para llevar a cabo pruebas *in Vitro*, de acuerdo con la farmacopea europea (EP) y la farmacopea US (USP), utilizando dos impactadores Andersen en cascada. Todo el trabajo analítico fue llevado a cabo de acuerdo con métodos normalizados para Pruebas Físicas y Determinaciones 20 para Aerosoles, inhaladores de dosis medida e inhaladores de polvo seco, tales como se describen en las farmacopeas (por ejemplo, USP 2002 <601>) utilizando un sistema de Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento (HPLC).

Pruebas de Spiriva®

Prueba S1

Fracción de partículas aerodinámicas finas de la dosis medida y suministrada mediante HandiHaler® utilizando formulación de Spiriva® de polvo a granel cargado en cápsulas durante una humedad relativa por debajo del 10%. La prueba fue llevada a cabo con una caída de presión de 4 kPa en el HandiHaler® a temperatura ambiente y condiciones ambientales de laboratorio.

Prueba S2

Fracción de partículas aerodinámicas finas de la dosis medida y suministrada mediante HandiHaler® utilizando cápsulas comerciales de Spiriva® adquiridas de la farmacia local. La prueba fue llevada a cabo con una caída de presión de 4 kPa en el HandiHaler® a temperatura ambiente y condiciones ambientales de laboratorio.

Prueba S3

40 Prueba de estabilidad en utilización de la fracción de partículas finas aerodinámicas de la dosis medida y suministrada de HandiHaler® utilizando cápsulas comerciales de Spiriva® adquiridas de la farmacia local. Del blister que contenía 5 cápsulas, una cápsula fue retirada y las otras cápsulas restantes fueron dispuestas 4 días a 40°C y 75% de HR. El blister que contenía las 4 cápsulas fue colocado a continuación en un secador durante 2 horas antes de llevar a cabo las pruebas. La prueba fue llevada a cabo con una caída de presión de 4 kPa en el HandiHaler® a temperatura ambiente y condiciones ambientales de laboratorio.

Prueba S4

50 Prueba de estabilidad en utilización de la fracción de partículas finas aerodinámicas de la dosis medida y suministrada de HandiHaler® utilizando cápsulas comerciales de Spiriva® adquiridas de la farmacia local. Del blister que contenía 5 cápsulas, una cápsula fue retirada y las otras cápsulas restantes fueron dispuestas 13 días a 40°C y 75% de HR. El blister que contenía las 4 cápsulas fue colocado a continuación en un secador durante 2 horas antes de llevar a cabo las pruebas. La prueba fue llevada a cabo con una caída de presión de 4 kPa en el HandiHaler® a temperatura ambiente y condiciones ambientales de laboratorio.

Prueba S5

60 Prueba de estabilidad en utilización de la fracción de partículas finas aerodinámicas de la dosis medida y suministrada de HandiHaler® utilizando cápsulas comerciales de Spiriva® adquiridas de la farmacia local. Del blister que contenía 5 cápsulas, una cápsula fue retirada y las otras cápsulas restantes fueron dispuestas 21 días a 40°C y 75% de HR. El blister que contenía las 4 cápsulas fue colocado a continuación en un secador durante 2 horas antes de llevar a cabo las pruebas. La prueba fue llevada a cabo con una caída de presión de 4 kPa en el HandiHaler® a temperatura ambiente y condiciones ambientales de laboratorio.

ES 2 334 137 T3

Pruebas de estanqueidad con alto efecto barrera

Prueba HBS1

- 5 Prueba de estabilidad en utilización de la fracción de partículas finas aerodinámicas de la dosis medida y suministrada de HandiHaler® utilizando formulación de Spiriva® de material en polvo a granel cargado con humedad relativa por debajo del 10% en contenedores que actuaban como estanqueización con alto efecto barrera, en este caso, láminas de aluminio de Alcan Singen de Alemania y cerradas de forma estanca posteriormente hasta conseguir hermeticidad total. Los contenedores de aluminio fueron dispuestos en un secador durante 2 horas antes de cargar la formulación en polvo de Spiriva® de los contenedores de aluminio en las cápsulas con una humedad relativa por debajo del 10%. La prueba fue llevada a cabo con una caída de presión de 4 kPa en el HandiHaler® a temperatura ambiente y condiciones ambientales de laboratorio.
- 10

Prueba HBS2

- 15 Prueba de estabilidad en utilización de la fracción de partículas finas aerodinámicas de la dosis medida y suministrada de HandiHaler® utilizando formulación de Spiriva® de material en polvo a granel cargado con humedad relativa por debajo del 10% en contenedores que actuaban como estanqueización con alto efecto barrera, en este caso, láminas de aluminio de Alcan Singen de Alemania y cerradas de forma estanca posteriormente hasta conseguir hermeticidad total. Los contenedores estanqueizados de aluminio fueron colocados en cámaras climáticas durante 7 días a 40°C y 75% HR. Los contenedores de aluminio fueron dispuestos en un secador durante 2 horas antes de cargar la formulación en polvo de Spiriva® de los contenedores de aluminio en las cápsulas con una humedad relativa por debajo del 10%. La prueba fue llevada a cabo con una caída de presión de 4 kPa en el HandiHaler® a temperatura ambiente y condiciones ambientales de laboratorio.
- 20

Prueba HBS3

- 25 Prueba de estabilidad en utilización de la fracción de partículas finas aerodinámicas de la dosis medida y suministrada de HandiHaler® utilizando formulación de Spiriva® de material en polvo a granel cargado con humedad relativa por debajo del 10% en contenedores que actuaban como estanqueización con alto efecto barrera, en este caso, láminas de aluminio de Alcan Singen de Alemania y cerradas de forma estanca posteriormente hasta conseguir hermeticidad total. Los contenedores estanqueizados de aluminio fueron colocados en cámaras climáticas durante 14 días a 40°C y 75% HR. Los contenedores de aluminio fueron dispuestos en un secador durante 2 horas antes de cargar la formulación en polvo de Spiriva® de los contenedores de aluminio en las cápsulas con una humedad relativa por debajo del 10%. La prueba fue llevada a cabo con una caída de presión de 4 kPa en el HandiHaler® a temperatura ambiente y condiciones ambientales de laboratorio.
- 30

Pruebas del DPI C-haler

- 40 También se realizó una prueba fuera del programa de pruebas de estabilidad para evaluar el inhalador en polvo seco pre-dosificado de los inventores, el llamado C-haler, en comparación con el HandiHaler®. El cartucho C-haler utilizaba elementos de estanqueidad con alto efecto barrera realizados con elementos laminares de aluminio de Alcan Singen de Alemania, y los contenedores fueron llenados volumétricamente con 5 mg de formulación de Spiriva® en polvo a granel. La prueba fue llevada a cabo utilizando una caída de presión de 4 kPa en el C-haler a temperatura ambiente y condiciones de ambiente de laboratorio. Los resultados de las pruebas del impactador Andersen fueron calculados sobre la fracción de partículas finas basándose en la dosis suministrada y también en la dosis medida, y se convirtieron en FPD. Los resultados se indican en la siguiente tabla 1.
- 45
- 50 Los resultados de las pruebas S1-5 y HBS1-3 están representados en la figura 1. El eje Y se ha indicado en “% de FPD de Spiriva® comercial”. Esto se relaciona con el FPD del HandiHaler®, en el que el 100% es el FPD de una muestra reciente procedente de farmacia.

55

TABLA 1

Dosis de partículas finas inhaladas (FPD) < 5 μ m en %		
Cálculo basado en	Spiriva® en HandiHaler®, Spiriva®	En C-haler, FPD

65

	muestra comercial, FPD	
5	Dosis medida	18 %
10	Dosis suministrada	36 %
15		47 %
20		56 %

10 *Conclusión de las pruebas llevadas a cabo en Spiriva®*

Sorprendentemente, los inventores han descubierto y han llegado a la conclusión en las pruebas, que las dosis pre-medidas de Spiriva® son extremadamente sensibles a la humedad, y que un envase convencional en cápsulas de gelatina que se utilizan extensamente en la actualidad para productos de inhalación, y especialmente productos respiratorios, afectará gravemente al FPD. Los resultados muestran que existe la necesidad de un elemento de cierre barrera de alto efecto, estanco a la humedad, seco, para la dosis pre-medida comprendiendo la formulación de tiotropium para conservar la fracción original de partículas finas y también que la gelatina no es un excipiente o material apropiado junto con la formulación de Spiriva® dentro de un contenedor cerrado con alto efecto barrera. De forma poco sorprendente a la luz de estos hallazgos, los inventores han descubierto también que la formulación de tiotropium debe ser protegida adecuadamente también durante el tiempo de utilización si se desea evitar una reducción adicional del FPD.

Las pruebas llevadas a cabo muestran que el contenido de humedad de la cápsula de gelatina reduce el FPD del HandiHaler® con aproximadamente el 50% desde el momento de la carga en la dosis de la cápsula hasta el momento en el que el producto llega al mercado. Al cargar las dosis de Spiriva® en contenedores secos realizados a base de materiales que presentan propiedades de alto efecto barrera y almacenando, a continuación, los contenedores dotados de carga a 40°C y 75% HR antes de pasar las dosis de Spiriva® a cápsulas de partida y llevando a cabo las mismas pruebas utilizando HandiHaler®, tal como en el caso anterior, no se puede detectar cambio alguno en la dosis de partículas finas FPD, incluso después de prolongados períodos de tiempo. No obstante, el FPD de Spiriva® en cápsulas de gelatina disminuye adicionalmente durante el tiempo de utilización del producto y el FPD se ha demostrado que disminuye otro 20% después de 5 días de almacenamiento a 40°C y 75% HR en una prueba de estabilidad en la utilización debido a la rotura de la barrera contra la humedad del envase tipo blister. La tabla 1 muestra que el C-haler de los inventores utilizando contenedores de alto efecto barrera muestra un rendimiento 2,6 veces superior al HandiHaler® con respecto a FPD basándose en la dosis medida.

35

Estado de la técnica

Las dosis medidas de formulación en polvo de Spiriva® son dispuestas en la actualidad en el lugar de origen de fabricación en cápsulas de gelatina. Una cápsula de gelatina contiene, de manera típica, un 13-14% de agua en peso en la etapa de formación de la dosis y después de que las cápsulas han sido dotadas de carga son secadas en un proceso especial a efectos de minimizar el contenido de agua. Entonces, una serie de cápsulas secas son colocadas en un envase común tipo blister. Se pueden estudiar detalles de materiales del estado de la técnica para las cápsulas y procesos de fabricación en la solicitud de patente alemana DE 101 26 924 A1. La cantidad restante de agua en el material de la cápsula después del secado es, por lo tanto, incluida en el envase tipo blister. El equilibrio entre el aire capturado dentro del envase y la cápsula de gelatina generará una humedad relativa dentro del envase tipo blister que afectará negativamente al FPD del material en polvo de tiotropium procedente del inhalador de polvo seco.

Es interesante observar que la mayor parte de formulaciones de polvo seco de muchos tipos de medicamentos no son afectados gravemente por la humedad comprendida en el material de la cápsula o por variaciones normales de almacenamiento en cuanto a la humedad relativa del aire ambiente. Son ejemplos de sustancias mucho más estables con respecto a la humedad, los esteroides inhalados, por ejemplo budisonida y fluticasona. De manera sorprendente, la investigación realizada por los inventores ha demostrado que el tiotropium es muy diferente. Por algunos mecanismos todavía desconocidos, el FPD resulta menor a lo largo del tiempo cuando se ve afectado por cantidades muy pequeñas de agua. Dado que las cápsulas son utilizadas solamente como portadores prácticos de tipo mecánico de dosis de Spiriva®, entre otros productos, una solución en parte al problema de la humedad consistiría en no utilizar cápsula en absoluto, sino cargar directamente la dosis en contenedores realizados en un material de envasado seco con altas características de efecto barrera durante condiciones de ambiente seco, preferentemente por debajo del 15% HR.

Los contenedores con alto efecto barrera, estancos a la humedad, de acuerdo con la presente invención, cargados con dosis medidas de tiotropium deben ser realizados preferentemente en láminas de aluminio aprobadas para encontrarse en contacto directo con productos farmacéuticos. Las láminas de aluminio que funcionan apropiadamente en estos aspectos consisten en general en polímeros técnicos laminados con hoja de aluminio para conseguir las características mecánicas correctas en el elemento laminar para evitar grietas del aluminio durante la formación. La estanqueización de los contenedores formados se realiza normalmente utilizando una lámina de cubrición más delgada de aluminio puro o de aluminio laminado y polímero. El contenedor y las láminas de cubrición son estanqueizadas a continuación conjuntamente utilizando, como mínimo, uno de varios métodos posibles, por ejemplo:

utilizando una laca de estanqueización por calor, mediante presión y calor;

utilizando calor y presión para fundir los materiales conjuntamente;

5 soldadura por ultrasonidos de los materiales en contacto.

El tiotropium en forma pura es un medicamento potente y, por lo tanto, es diluido antes de la fase de formación de dosis por mezcla con excipientes aceptables, por ejemplo lactosa, en proporciones seleccionadas a efectos de adecuarse a un método preferente de formación de dosis y carga del producto. Por ejemplo, se pueden estudiar detalles con respecto a la inhalación de materiales en polvo que contienen tiotropium en mezclas con excipientes, métodos de fabricación de los materiales en polvo, utilización del material en polvo y cápsulas para el polvo en la publicación internacional WO 02/30389 A1, Bechtold-Peters y otros. La fabricación de una formulación de una cantidad muy pequeña, por ejemplo de tiotropium con una cantidad mucho mayor de excipiente requiere precauciones especiales 10 que se deben tomar para conseguir un método de fabricación final estable y de efecto continuado.

15 De acuerdo con la presente invención, una dosis de partículas finas suministrada (FPD) de tiotropium puro administrada por inhalación no está limitada y puede encontrarse en general en una gama entre 1 y 25 μg , incluyendo 5, 10, 20 20 15 y 20 μg . Las dimensiones de dosis seleccionadas se prescriben habitualmente por el médico y dependen de la edad, peso y sexo del paciente, así como de la gravedad del estado médico. No obstante, el polvo seco de tiotropium existe normalmente como componente químico, por ejemplo, una sal. Dependiendo de la composición química preferente de la sustancia, tal como tiotropium en el ejemplo, la masa de la dosis es modificada usualmente para facilitar el efecto correspondiente de la dosis prevista de tiotropium puro. Por ejemplo, si se tiene que utilizar bromuro de tiotropium monohidratado como ingrediente activo, el FPD típico se encuentra en un gama de 1,25 a 31,25 μg . Además, la dosis medida correcta cargada en el inhalador a utilizar, a efectos de administración, se debe ajustar para las pérdidas 25 previstas, tales como retención y desagregación más o menos eficaz de la dosis inhalada.

Características de flujo del material en polvo

30 Las características de flujo del material en polvo de una formulación son importantes para establecer un método de producción estable utilizando métodos de llenado volumétricos o gravimétricos. Dos propiedades son de mayor importancia:

35 tamaño de las partículas

superficie de las partículas.

40 Las partículas de excipiente que tienen un tamaño medio físico de partículas superior a 25 μm y que tienen una distribución muy estrecha de tamaños de partículas con, en general, menos del 5% de las partículas por su masa por debajo de 10 μm muestran en general buenas características de flujo y son adecuadas especialmente para su utilización en mezclas junto con tiotropium. Las cantidades grandes de excipientes o de API pueden actuar como portadores de partículas pequeñas, en este caso partículas pequeñas de tiotropium: a efectos de inhalación, se seleccionan de manera típica partículas de portador que tienen un tamaño medio en masa comprendido entre 10 y 250 μm , incluyendo 30, 45 50, 70, 100, 130, 160, 190 y 220 μm . El mejor tamaño medio de partículas escogido dentro de esta gama de medidas depende de muchos factores, por ejemplo del tipo de la sustancia portadora, grado de capacidad de flujo del material en polvo a alcanzar, tipo de inhalador y facilidad de la desagregación durante la innovación del medicamento resultante. Se dispone de tipos comerciales de Respitos (monohidrato de lactosa a partir de DMV de diferentes distribuciones de tamaños de partículas hasta 400 μm) adecuados como excipientes específicos a utilizar en formulaciones que 50 contienen tiotropium, por ejemplo, grado SV003. Las formulaciones de polvo de tiotropium homogéneas y uniformes que tienen un tamaño medio de partículas físicas hasta 10 μm pueden proporcionar también buenas características de flujo cuando las partículas han sido modificadas para que tengan una superficie muy suave, mejorando, por lo tanto, las características de flujo de la formulación. Las pruebas de laboratorio muestran que hasta el 20% de partículas finas (peso/peso fino) de API, es decir, menores de 10 μm , son posibles para mezclar con partículas más grandes, es decir, 55 superiores a 25 μm y seguir manteniendo una formulación estable con muy buenas propiedades FPD. De manera general, las partículas grandes representan más del 80% (peso/peso) de la dosis en masa cuando se utilizan métodos de formación de dosis de tipo volumétrico.

60 Un límite inferior práctico para la formación de dosis volumétricas se encuentra en una gama de 0,5 a 1 mg. Las dosis más pequeñas son muy difíciles de producir y mantienen una desviación estándar relativa reducida entre dosis del orden del 10%. No obstante, de manera típica, las masas de las dosis se encuentran en una gama de 1 a 10 mg.

65 Los excipientes adecuados para su inclusión en una formulación de tiotropium comprenden monosacáridos, disacáridos, poliláctidos, oligo y polisacáridos, polialcoholes, polímeros, sales o mezclas de estos grupos, por ejemplo, glucosa, arabinosa, lactosa, monohidrato de lactosa, lactosa anhidra [es decir, sin agua cristalina presente en la molécula de lactosa], sacarosa, maltosa, dextran, sorbitol, manitol, xilitol, cloruro sódico, carbonato cálcico. Un excipiente específico es la lactosa.

En los descubrimientos de los inventores respecto a la sensibilidad a la humedad para los polvos de tiotropium las propiedades de la mezcla de cualquier excipiente propuesto deben ser apropiadas antes de su selección para inclusión en una formulación que comprende tiotropium con independencia de la función del excipiente propuesto. Un excipiente que después de la formación de la dosis facilita mucha agua dentro del contenedor que contiene la dosis de materiales en polvo mezclados puede afectar negativamente al material en polvo activo, de manera que el FPD resultante se deteriora rápidamente después de la formación de la dosis. Por lo tanto, los excipientes al mezclar con el tiotropium deben ser seleccionados principalmente entre excipientes aceptables, que tienen buenas características de humedad en el sentido de que la sustancia no afectará adversamente al excipiente del medicamento activo para la vida útil del producto con independencia de los cambios normales en condiciones ambientales durante el almacenamiento. Los excipientes "secos" adecuados comprenden aquellos de los grupos anteriormente mencionados. En una realización preferente se selecciona lactosa como excipiente seco y de modo más preferente lactosa monohidratada a utilizar en una mezcla con triopropiom. Una razón para seleccionar la lactosa como excipiente es su característica intrínseca de tener una isoterma reducida y constante de absorción de agua. Los excipientes que tienen una isoterma de absorción similar o más baja, pueden ser considerados también para su utilización a condición de que se cumplan también otras características requeridas.

Las condiciones ambientales durante la formación de la dosis, carga y cierre estanco del contenedor, deben ser estrechamente controladas. La temperatura debe encontrarse preferentemente por debajo de 25°C y la humedad relativa debe ser preferentemente inferior al 15% HR. La formulación del polvo se debe mantener lo más seca posible durante el proceso de formación de la dosis. La adopción de estas precauciones asegurará que solamente una pequeña cantidad, en magnitud aceptable de agua queda comprendida en el contenedor junto con la dosis y que no es suficiente para presentar una amenaza a la estabilidad de la sustancia sensible a la humedad y al FPD. La fracción original de partículas finas (FPF) de la dosis de medicamento (por ejemplo, triotropium) que se manifiesta en una dosis elevada de partículas finas (FPD) del material dosificado del producto medicamentoso en la etapa de envasado se conserva en el contenedor con cierre estanco con altas características barrera. De este modo, cuando la dosis previamente medida es suministrada mediante un DPI, no es afectada por la vida de almacenamiento del producto medicamentoso, por las variaciones normales en condiciones ambiente durante la manipulación, almacenamiento y suministro.

Según otro aspecto de la invención, el triotropium puede ser mezclado o formulado con uno o varios otros ingredientes farmacológicamente activos (API), además de los excipientes seleccionados, con el objetivo de combinar el agente anticolinérgico con otros medicamentos a utilizar en el tratamiento, por ejemplo, de enfermedades respiratorias. La presente invención comprende dicha utilización del triotropium en la que una combinación de tiotropium con otros medicamentos constituye una formulación de la que se produce a continuación, dosis medidas que se llenan y cierran de forma estanca en contenedores con cierre estanco de alto efecto barrera, estancos a la humedad, secos, destinados a inserción en un DPI para su administración, de acuerdo con un régimen de dosificación específico o según sea necesario para el usuario. En una realización específica, como mínimo, un API seleccionado puede sustituir uno o varios excipientes seleccionados, de manera tal que la suma de la dosis de tiotropium y los API añadidos satisfaga todas las exigencias con respecto a compatibilidad, características de humedad, estabilidad FPD, potencias y masa total de la dosis. Entre los ejemplos de combinaciones de interés de sustancias junto con tiotropium se incluyen:

Esteroides inhalados: por ejemplo, budesonida, fluticasona, rofleponida, mometasona, ciclosonida.

Anti-histamínicos: por ejemplo, epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, mizolastina, ketotifeno, emedastina, dimetindena, clemastina, bamipina, cexclorfeniramina, teniramina, doxilamina, clorfenoxamina, dimenhidrinato, difenhidramina, prometazina, ebastina, desloratadina y meclozina.

Beta-miméticos: por ejemplo, formoterol, salmeterol, salbutamol, terbutalinsulfato.

Inhibidores PDE IV: Por ejemplo, nucleótido fosfodiesterasas 3', 5' cíclicas y derivados.

Agonistas del receptor de adenosina A2a: Por ejemplo, ribofuranosilvanamida y derivados, sustancias descritas en la publicación WO 02/94273.

El contenedor estanqueizado, seco, con altas características barrera, según la invención, que recibe la carga directa de una formulación de tiotropium puede adoptar la forma de un "blister" y puede comprender, por ejemplo, un soporte aplanado de la dosis o una cavidad formada en una lámina de aluminio o una cavidad moldeada en un material polímero, utilizando una hoja de sellado para otras características barrera contra la entrada de humedad, por ejemplo, de aluminio o una combinación de aluminio y materiales polímeros. El contenedor con altas características barrera, seco, estanqueizado, puede formar parte de un dispositivo inhalador o puede formar parte de un dispositivo separado destinado para su inserción en un dispositivo inhalador para la administración de las dosis. El contenedor con altas características barrera, estanqueizada, utilizado en la prueba C-haler descrita anteriormente, tenía las siguientes características:

- Volumen interno del contenedor: 100 mm³

- Área efectiva de difusión: 46 mm²

ES 2 334 137 T3

- Constante de difusión: 0,044 g/m² para 24 horas a 23°C y diferencial HR=50%.

5 Expresado de manera distinta, la difusión de agua hacia dentro del contenedor tuvo lugar en este caso según una
proporción de 20 g/m³ durante 24 horas a 23°C con una diferencia de HR generadora supuesta de 50%. Los resultados
de la prueba C-haler muestra que el contenedor aplicado era adecuado para la protección de la dosis durante 14
días. Por lo tanto, la presente invención da a conocer, por ejemplo, un contenedor con altas características barrera,
estanqueizado, de las dimensiones indicadas, que contienen una dosis de tiotropium no debe tener una velocidad
de transmisión de agua superior a 20 g/m³ durante 24 horas a 23°C y diferencial HR=50%, condiciones que serán
10 adecuadas para un tiempo de utilización máximo de 2 semanas. Los resultados de la prueba de C-haler se pueden
transponer en un conjunto de exigencias aplicadas a un tipo diferente de contenedor, por ejemplo, un blister. Un blister
de dimensiones similares al cartucho del C-haler tendría que haber sido realizado utilizando un material típico de alta
calidad, tal como PCTFE/PVC de 50 µm, que cumple la constante de difusión del contenedor C-haler (= 0,118 g/m²
cuando se recalcula a @ 38°C y 90% HR). Si un dispositivo con un contenedor de tiotropium está destinado a ser
15 utilizado para periodos más largos de 2 semanas, entonces se debe utilizar un contenedor con mayor estanqueidad a la
humedad para proteger el FPD.

20 Las pruebas realizadas por los inventores indican que los compuestos de tiotropium y, como mínimo, un excipiente
y desarrollados de acuerdo con los métodos descritos en esta solicitud de patente muestra datos de FPD excepcional-
mente satisfactorio y las composiciones son estables a lo largo del tiempo y durante el tiempo de utilización si se ha
efectuado su llenado en contenedores estancos con elevadas características barrera.

25 Para desarrollar una formulación de tiotropium con características de humedad controlada se debería llevar a cabo
en primer lugar un estudio de las propiedades físicas y químicas del excipiente escogido. Las propiedades de la
exoterma de absorción proporcionan información con respecto a la forma en la que una formulación reaccionará a
diferentes temperaturas y humedad relativa en el medioambiente circundante. Una cuestión muy importante es también
la “memoria” de ciertos excipientes incorporada en el hecho de que requiere un tiempo muy prolongado para alcanzar
un estado uniforme para el excipiente después de una alteración del medioambiente. Un excipiente adecuado para una
30 formulación que comprende tiotropium es un excipiente tal como lactosa monohidratada. La isoterma de la lactosa
monohidratada tiene tres importantes propiedades:

- 35 - reducido contenido absoluto de agua.
- cambio reducido en el contenido absoluto de agua después de cambio de la humedad relativa.
- alta estabilidad en situaciones de temperatura durante la utilización.

40 Un bajo contenido absoluto de agua asegura que las alteraciones de las condiciones regulares no tendrán un impacto
importante en la dosis de tiotropium cuando la cantidad total de agua presente en el excipiente es reducida. El cambio
reducido en el contenido absoluto de agua a diferente humedad relativa asegura que el excipiente no tiene “memoria”
y que puede ser dispuesto fácilmente en un estado estable a una humedad relativa determinada antes de su llenado
en un contenedor con altas características barrera. La estabilidad de la temperatura asegura que la adsorción y la
45 desabsorción dentro del cierre estanco con altas características barrera influirá el API en la menor medida posible.

50 La figura 2 muestra las isotermas de gelatina utilizadas en la actualidad en el producto Spiriva® y la lactosa mono-
hidratada como ejemplos de una elección apropiada y no apropiada de excipiente o materiales para una formulación
de polvo de tiotropium sensible a la humedad. El efecto del excipiente es normalmente muy grande cuando la cantidad
de API es baja. Utilizando un método volumétrico de formación de dosis, la formulación debe poseer varias carac-
55 terísticas de flujo físico que hacen necesario añadir partículas de excipiente más grandes en la formulación. Para el
tiotropium en forma de formulación de Spiriva®, una relación entre el API y el excipiente o excipientes es superior a
1:250, lo que implica que una pequeña variación en las características del excipiente, por ejemplo sus propiedades de
humedad, pueden tener un impacto extremadamente grande sobre el API y el comportamiento de la formulación. Si
se utilizan tecnologías de dosificación de campo eléctrico (ELFID) como método de formación, la relación entre API
y excipiente o excipientes se puede limitar a menos de 1:10 haciendo el impacto de la variación de excipiente mucho
menos crítico que para la formación volumétrica de la dosis.

55 Una buena comprensión de las consideraciones anteriormente descritas al escoger los excipientes adecuados es
necesaria para asegurar que la formulación de la sustancia anticolinérgica no cambiará en cuanto a FPD si se carga
una dosis de la formulación en un contenedor con altas características barrera, aunque el contenedor esté sometido a
grandes cambios en el clima ambiente.

60 Por lo tanto, a efectos de desarrollar una formulación de tiotropium que ofrezca el mejor FPD posible a base de un
inhalador de polvo seco premedido, se debe considerar también un método para producir una formulación óptima del
API con el excipiente. Ver el diagrama de flujo mostrado en la figura 4. La elección de tiotropium como ejemplo de
medicamento muy potente requiere la realización de una primera dilución. Se puede utilizar el siguiente método:

- 65 1. En una primera etapa se determina la masa de la dosis volumétrica mínima de la formulación de tiotropium.
Normalmente, en la práctica, la masa de dosis mínima se encuentra en una gama de 1000 a 5000 µg, si bien recientes
métodos mejorados de formación de la dosis pueden especificar de forma segura una dosis mínima en masa por debajo

de 500 μg . La proporción de dilución sigue como resultado de la masa especificada del compuesto de tiotropium y el mínimo especificado de masa de la dosis.

2. *Alternativa A; Mezclas y combinaciones uniformes de formulación de polvo de tiotropium:*

5 En una segunda etapa, el polvo de tiotropium es diluido para que tenga el mínimo correcto de masa de la dosis, determinada, preferentemente, con la utilización de un excipiente seco que tiene un tamaño físico de partículas $> 25 \mu\text{g}$ utilizando un método que produce una mezcla uniforme.

10 Preferentemente, ello se realiza por la mezcla seca del excipiente y los polvos de tiotropium conjuntamente, de forma continua o por lotes.

3. *Alternativa B: Formulación de polvo de tiotropium uniforme y homogéneo:*

15 En una segunda etapa, el material en polvo del tiotropium es diluido de manera que tenga una masa mínima correcta por dosis, determinado por la utilización de un excipiente seco y alimentando el excipiente de la forma apropiada en el proceso que prepara las partículas homogéneas de tiotropium.

20 Por ejemplo, este proceso puede ser secado por pulverización o secado por congelación.

25 Para proteger el FPD hasta el punto de transformar en aerosol la dosis, se da a conocer un método de apertura del contenedor de la dosis una fracción de segundo antes de empezar a transformar en aerosol la dosis, el cual puede ser estudiado en detalle en la publicación de los inventores WO 02/24266 A1, que se incluye en este documento en su totalidad como referencia. En este contexto, también es importante impedir que una exhalación voluntaria o 30 involuntaria de un usuario de un DPI que va a inhalar una dosis, alcance la dosis seleccionada a causa del elevado contenido de humedad del aire de la exhalación. En la publicación de los inventores US 6.439.227 B1, que se incluye en este documento en su totalidad como referencia, se da a conocer un dispositivo que cierra el DPI en caso de que el usuario realice una exhalación, de manera que el aire de la exhalación no alcance el contenido de la dosis y la dosis seleccionada en el DPI. El dispositivo controla también la liberación de una cuchilla de corte y una tobera de succión, de manera que la cuchilla de corte no puede abrir el contenedor y la inspiración de aire no puede empezar a transformar la dosis en aerosol hasta que exista una cierta caída de presión debido a un esfuerzo de succión realizado por el usuario.

35 La presente invención da a conocer la importancia de impedir que aire húmedo, procedente del usuario o del aire ambiente, alcance el material en polvo de la dosis antes de la inhalación y pone énfasis en la importancia de poner la dosis a disposición para su transformación en aerosol, preferentemente en acción directa con la rotura del cierre estanco del contenedor que contiene la dosis. Preferentemente, el periodo de tiempo en el que la dosis está expuesta en el aire ambiente después de la rotura del cierre estanco del contenedor no debe superar los 2 minutos o de lo contrario el FPD puede disminuir cuando la dosis es finalmente suministrada porque el tiotropium puede ser afectado 40 adversamente por la humedad del aire ambiente aunque el material en polvo quede expuesto solamente durante un par de minutos.

45 Un inhalador que proporcione un suministro prolongado de una dosis desde un contenedor con cierre estanco con altas características barrera durante el curso de una inhalación única constituye una realización preferente de un inhalador para el suministro de la formulación de polvo de tiotropium. Se aplica en el inhalador un método Air-razor, tal como se describe en la publicación de los inventores US 2003/0192539 A1 de modo preferente para transformar, de manera gradual y eficiente, en aerosol la dosis cuando se suministra al usuario. De modo sorprendente, la aplicación de un inhalador para una administración prolongada y la utilización del método Air-razor en una dosis que comprende tiotropium en una formulación de Spiriva® tiene como resultado un FPD, como mínimo, dos veces mayor que el del 50 HandiHaler® conocido en este sector. Ver ejemplos de dosis que se muestran en las figuras 4 y 5.

55 En las figuras 4 y 5 con los numerales de referencia (11-32), numerales iguales en los dibujos, indican elementos iguales en la totalidad de ambas vistas de dos realizaciones preferentes de dosis de un medicamento en forma de polvo seco que comprende una formulación de polvo de tiotropium dispuesta en una cubeta de un contenedor que se ha mostrado, correspondiendo a ejemplos no limitativos.

60 La figura 4 muestra una vista lateral y una vista en planta de una dosis (21) dispuesta sobre una base (11) para soporte de la dosis de un contenedor con elevadas características barrera, estando estanqueizada la dosis contra la humedad de forma hermética por un cierre estanco (31) con altas características barrera.

La figura 5 muestra una vista lateral y una vista en planta de una dosis (21) dispuesta sobre una base (11) para soporte de la dosis de un contenedor con elevadas características barrera, estando estanqueizada la dosis contra la humedad de forma hermética por un cierre estanco (31) y (32) con altas características barrera.

65 Tal como se utiliza en esta descripción, las frases “seleccionado entre el grupo que consiste en”, “escogido de” y similares incluyen mezclas de los materiales especificados. Todas las referencias, patentes, solicitudes, pruebas, normas, documentos, publicaciones, folletos, textos, artículos, instrucciones, etc. que se mencionan se incorporan a este documento a título de referencia. En el caso de indicar un límite o rango numérico se incluyen los valores

extremos. Asimismo, todos los valores y subrangos dentro de un límite o rango numérico quedan específicamente incluidos, tal como si se hubiera indicado de manera explícita.

La descripción escrita anteriormente de la invención da a conocer una forma y proceso de fabricación y utilización de la misma, de manera que cualquier persona experta en esta materia podrá realizar y utilizar la misma, siendo facilitada esta capacitación en particular para la materia de las reivindicaciones adjuntas que constituyen una parte de la descripción original, y que incluyen los siguientes conceptos inventados: un inhalador de polvo seco pre-dosificado, comprendiendo una dosis de medicamento en forma de polvo seco y un contenedor, de manera que la dosis de medicamento en polvo seco es cargada en dicho contenedor y comprende partículas de tiotropium y partículas de, como mínimo, un excipiente seco, constituyendo el contenedor un cierre estanco, seco, con altas características barrera, de manera que el elemento de estanqueidad con altas características barrera del contenedor impide la entrada de humedad, protegiendo, de esta manera, el medicamento en forma de polvo seco de la dosis y la dosis medicamentosa de polvo seco del contenedor ha sido formada por métodos de formación volumétricos o de campo eléctrico; el, como mínimo, un excipiente seco se encuentra presente en la dosis medicamentosa en forma de partículas finamente divididas que tienen un diámetro de $10 \mu\text{m}$ o superior, y el, como mínimo, un excipiente seco comprende un excipiente seleccionado entre el grupo que consiste en monosacáridos, disacáridos, poliláctidos, oligo y polisacáridos, polialcoholes, polímeros, sales y mezclas de los mismos; el, como mínimo, un excipiente seco se encuentra presente en la dosis medicamentosa en forma de partículas que tienen un diámetro de $25 \mu\text{m}$ o superior en una cantidad de más del 80% en peso, y el, como mínimo, un excipiente seco comprende un excipiente seleccionado entre el grupo que consiste en monosacáridos, disacáridos, poliláctidos, oligo y polisacáridos, polialcoholes, polímeros, sales y mezclas de los mismos; el cierre estanco con altas características barrera, seco, es formado a base de un material seleccionado entre el grupo que consiste en metales, termoplásticos, vidrio, silicio, óxidos de silicio y mezclas de los mismos; el inhalador está adaptado de manera tal que la administración de una dosis de polvo seco es llevada a cabo por inhalación a partir de un inhalador de polvo seco, proporcionando un suministro prolongado de la dosis; el excipiente es seleccionado entre el grupo que consiste en lactosa, lactosa anhidra, lactosa monohidratada y mezclas de las mismas; el elemento estanqueizante con altas características barrera, seco, comprende láminas de aluminio planas, opcionalmente laminadas con uno o varios polímeros; el contenedor forma una cavidad moldeada a partir de un material polímero seleccionado para conseguir las características de estanqueidad con elevadas propiedades barrera al contenedor; el contenedor forma una cavidad moldeada a partir de un material polímero junto con un elemento de estanqueidad con elevadas características barrera, proporcionándole características de estanqueidad con elevadas propiedades barrera; el contenedor es una parte de un inhalador de polvo seco; el contenedor es una pieza separada adaptada para inserción en un inhalador de polvo seco; el contenedor es una pieza separada que comprende una pieza principal adaptada para su inserción en un inhalador de polvo seco y una pieza secundaria que comprende o encierra la pieza primaria dentro de un envase estanco a la humedad; la dosis medicamentosa en forma de polvo seco está destinada a su utilización en un tratamiento de una enfermedad respiratoria; el elemento de estanqueización con elevadas características barrera consiste en láminas separables por pelado; el elemento de estanqueidad con altas características barrera es un cuerpo de almacenamiento unitario y rígido, que comprende una serie de contenedores integrales; el elemento de estanqueidad con elevadas características barrera es un compartimiento que tiene una primera y una segunda caras estanqueizadas mediante elementos laminares, cuyos elementos laminares son capaces de ser rotos antes de la inhalación; la dosis del medicamento suministrada mediante un inhalador de polvo seco representa más del 20% de la dosis pre-dosificada y 40% de la dosis suministrada; la dosis medicamentosa de material en polvo seco comprende además, como mínimo, un ingrediente farmacéuticamente activo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en esteroides inhalables, derivados de nicotinamida, beta-agonistas, beta-miméticos, antihistamínicos, receptores de adenosina A2A, inhibidores de PDE4, agonistas receptores de dopamina D2 y mezclas de los mismos; el, como mínimo, segundo ingrediente farmacéutico adicional es seleccionado entre el grupo que consiste en budesonida, fluticasona, rofleponida, mometasona, ciclesonida epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, mizolastina, ketotifeno, emedastina, dirnetindeno, clemastina, bamipina, cexclorfeniramina, feniramina, doxilamina, clorfenoxamina, dimenhidrinato, difenhidramina, prometacina, ebastina, desloratidina, meclozina, formoterol, salmeterol, salbutamol, terbutalinsulfato, nucleótido fosfodiesterasas 3',5' cíclicas y derivados, ribofuranosilvanamida y mezclas de los mismos; y una dosis medicamentosa de material en polvo seco cargada en un contenedor y formada por métodos de formación de dosis volumétricos o de campo eléctrico, comprendiendo dicha dosis partículas de tiotropium y partículas, como mínimo, de un excipiente seco, en el que el contenedor constituye un elemento de estanqueidad con altas características barrera, seco, que impide la entrada de humedad y que conserva, por lo tanto, la dosis medicamentosa de material en polvo seco.

Tal como es evidente de la descripción anterior, otra realización específica de la invención consiste en un inhalador de polvo seco que comprende una dosis de medicamento en forma de polvo seco dispuesta en un contenedor adaptado para su utilización en el inhalador de polvo seco, de manera que la dosis medicamentosa de polvo seco comprende: partículas de tiotropium y partículas, como mínimo, de un excipiente seco, y en el que el contenedor constituye un elemento de estanqueidad con elevadas características barrera, seco, que impide la entrada de humedad y conserva la dosis de medicamento en forma de polvo seco. En una realización específica, la dosis medicamentosa es mantenida en estado seco por el contenedor, de forma que, por ejemplo, el FPD original en la etapa de llenado se mantiene, por ejemplo, a 40°C y 75% HR durante 14 días. De forma alternativa o adicionalmente, el contenedor estanqueizado de la invención con elevadas características barrera preferentemente no tiene una tasa de transmisión de agua superior a 20 g/m^3 durante 24 horas a 23°C y HR diferencial = 50%. De manera alternativa o adicionalmente, el contenedor estanqueizado con altas características barrera, según la invención, no afecta el FPD del tiotropium, por ejemplo, se mantiene un FPD consistente con respecto a la vida de almacenamiento esperada del producto.

REIVINDICACIONES

1. Inhalador de polvo seco pre-dosificado, que comprende una dosis medicamentosa de material en forma de polvo seco y un contenedor, **caracterizado** porque la dosis medicamentosa en forma de polvo seco es cargada en dicho contenedor y comprende partículas de tiotropium y partículas, como mínimo, de un excipiente seco; el contenedor constituye un elemento estanco, seco, con elevadas características barrera, comprendiendo aluminio, de manera que el elemento de estanqueidad con altas características barrera del contenedor impide la entrada de humedad conservando, por lo tanto, la dosis de medicamento en forma de polvo seco; y la dosis de medicamento en forma de polvo seco del contenedor ha sido formada por métodos de formación de dosis volumétricos o de campo eléctrico.
2. Inhalador de polvo seco pre-dosificado, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el, como mínimo, un excipiente seco se encuentra presente en la dosis de medicamento en forma de partículas finamente divididas que tienen un diámetro de 10 pm o superior y el, como mínimo, un excipiente seco comprende un excipiente seleccionado entre el grupo que comprende monosacáridos, disacáridos, poliláctidos, oligo y polisacáridos, polialcoholes, polímeros, sales y mezclas de los mismos.
3. Inhalador de polvo seco pre-dosificado, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el, como mínimo, un excipiente seco se encuentra presente en la dosis de medicamento en forma de partículas finamente divididas que tienen un diámetro de 25 μm o superior en una cantidad superior al 80% en peso y el, como mínimo, un excipiente seco comprende un excipiente seleccionado entre el grupo que comprende monosacáridos, disacáridos, poliláctidos, oligo y polisacáridos, polialcoholes, polímeros, sales y mezclas de los mismos.
4. Inhalador de polvo seco pre-dosificado, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el inhalador está adaptado de manera tal que la administración del material en polvo seco es llevada a cabo por inhalación desde un inhalador de polvo seco proporcionando un suministro prolongado de la dosis.
5. Inhalador de polvo seco pre-dosificado, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el excipiente es seleccionado entre el grupo que consiste en lactosa, lactosa anhidra, lactosa monohidratada y mezclas de los mismos.
6. Inhalador de polvo seco pre-dosificado, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el elemento de estanqueidad seco, con altas características barrera, comprende elementos laminares planos de aluminio, opcionalmente laminados con uno o varios polímeros.
7. Inhalador de polvo seco pre-dosificado, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el contenedor forma una cavidad moldeada a partir de un material polímero seleccionado para concebir elevadas características barrera al contenedor.
8. Inhalador de polvo seco pre-dosificado, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el contenedor forma una cavidad moldeada a partir de un material polímero junto con un elemento de estanqueidad de altas características barrera que le proporciona elevadas características barrera.
9. Inhalador de polvo seco pre-dosificado, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el contenedor forma parte de dicho inhalador de polvo seco.
10. Inhalador de polvo seco pre-dosificado, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el contenedor es una pieza separada adaptada para su inserción en dicho inhalador de polvo seco.
11. Inhalador de polvo seco pre-dosificado, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el contenedor es una pieza separada que comprende una pieza primaria adaptada para inserción en dicho inhalador de polvo seco y una pieza secundaria que comprende en su interior la pieza primaria en un envase estanco a la humedad.
12. Inhalador de polvo seco pre-dosificado, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el elemento de estanqueidad con elevadas propiedades barrera consiste en elementos laminares separables por pelado.
13. Inhalador de polvo seco pre-dosificado, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el elemento de estanqueidad con elevadas características de barrera es un cuerpo de almacenamiento unitario y rígido que comprende una serie de contenedores integrales.
14. Inhalador de polvo seco pre-dosificado, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el elemento de estanqueidad con elevadas características barrera es un compartimiento que tiene una primera y una segunda caras estanqueizadas con elementos laminares, cuyos elementos laminares son capaces de ser rotos antes de la inhalación.
15. Inhalador de polvo seco pre-dosificado, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la dosis de medicamento suministrada desde dicho inhalador de polvo seco representa más del 20% de la dosis pre-dosificada y 40% de la dosis suministrada.

ES 2 334 137 T3

16. Inhalador de polvo seco pre-dosificado, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque dicha dosis de medicamento en forma de polvo seco comprende además, como mínimo, un ingrediente farmacéuticamente activo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en esteroides inhalables, derivados de nicotinamida, beta-agonistas, beta-miméticos, antihistamínicos, receptores de adenosina A2A, inhibidores de PDE4, agonistas receptores de dopamina D2 y mezclas de los mismos.

17. Inhalador de polvo seco pre-dosificado, según la reivindicación 16, **caracterizado** porque el, como mínimo, segundo ingrediente farmacéutico adicional es seleccionado entre el grupo que consiste en budesonida, fluticasona, rofleponida, mometasona, ciclesonida epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, mizolastina, ketotifeno, emedastina, dirlnetindeno, clemastina, bamipina, cexclorfeniramina, feniramina, doxilamina, clorfenoxamina, dimenhidrinato, difenhidramina, prometacina, ebastina, desloratidina, meclozina, formoterol, salmeterol, salbutamol, terbutalinsulfato, nucleótido fosfodiesteras 3',5' cíclicas y derivados, ribofuranosilvanamida y mezclas de los mismos.

18. Dosis de medicamento en forma de polvo seco dispuesta en un contenedor y formada por métodos de formación volumétricos o de campo eléctrico, cuya dosis comprende partículas de tiotropium y partículas, como mínimo, de un excipiente seco, **caracterizada** porque el contenedor constituye un elemento de estanqueidad con elevadas características barrera, seco, que comprende aluminio que impide la entrada de humedad y conserva de esta manera la dosis medicamentosa en forma de polvo seco.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

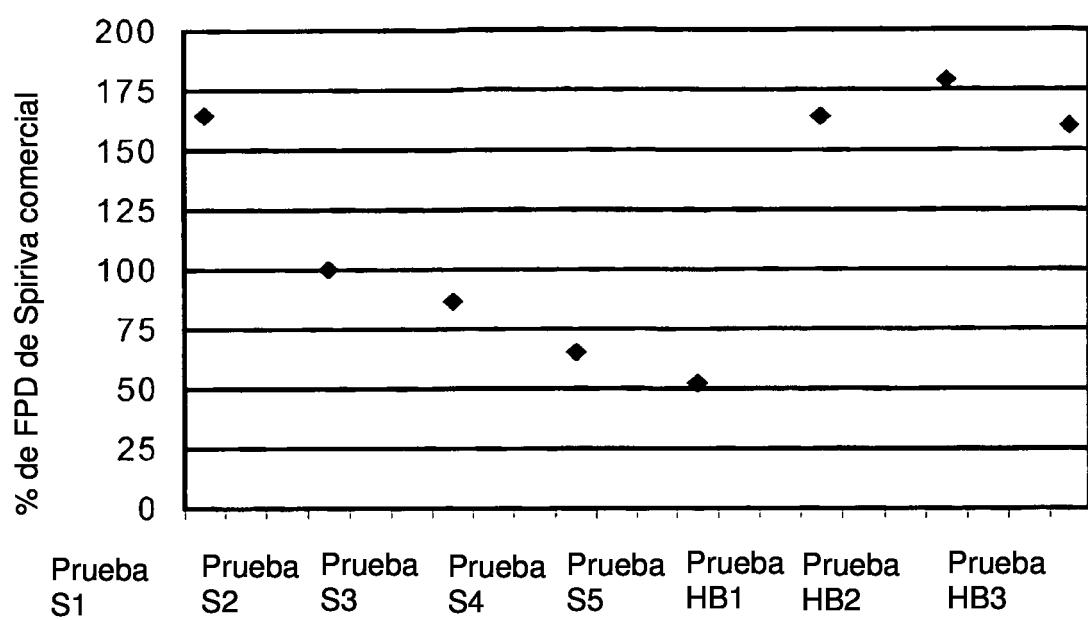


Fig. 1

Características de absorción de excipientes farmacéuticos (25ºC)
(7 días equilibrio Callahan y otros 1982)

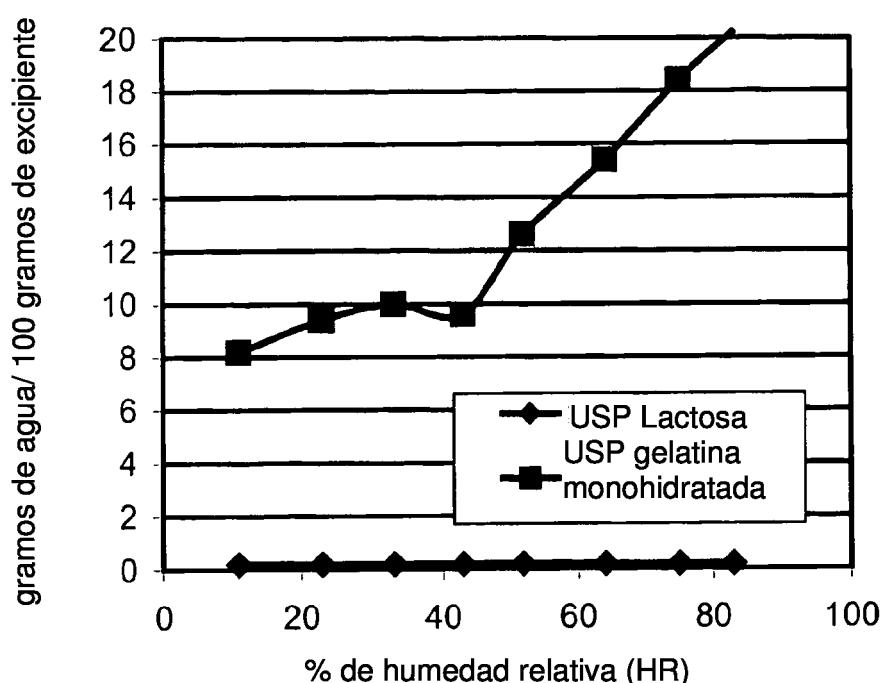


Fig. 2

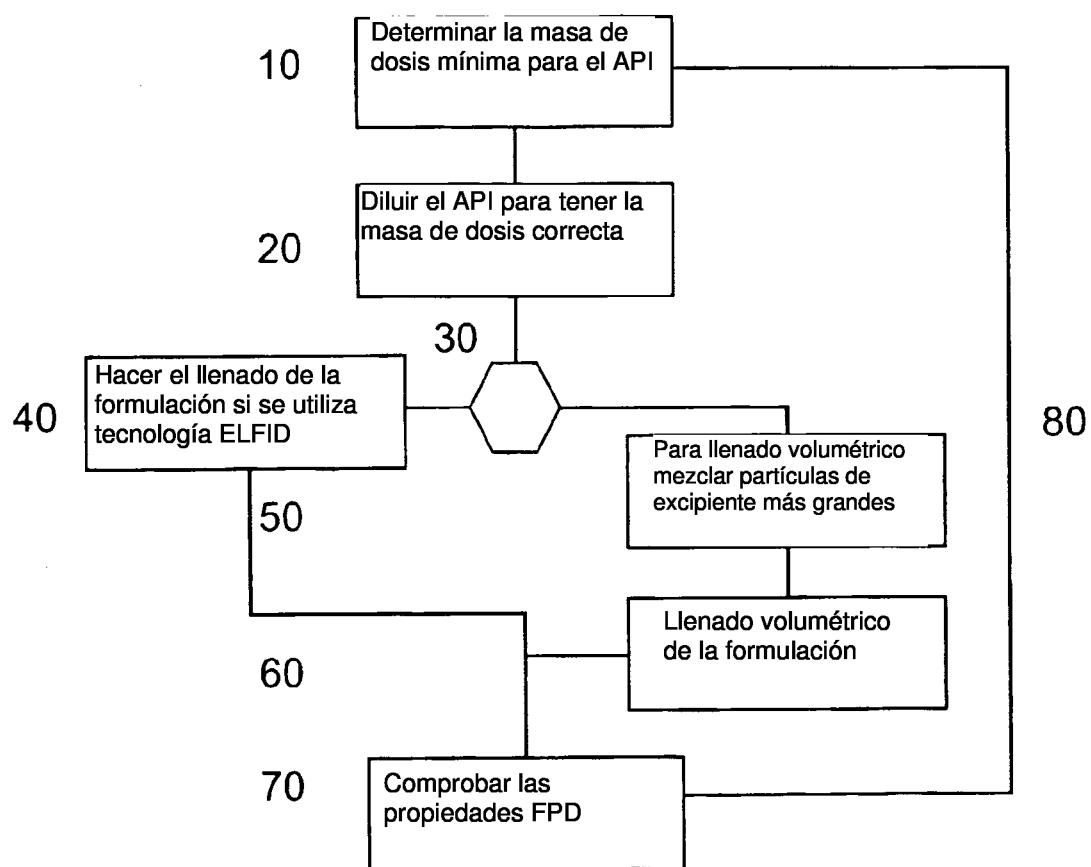


Fig. 3

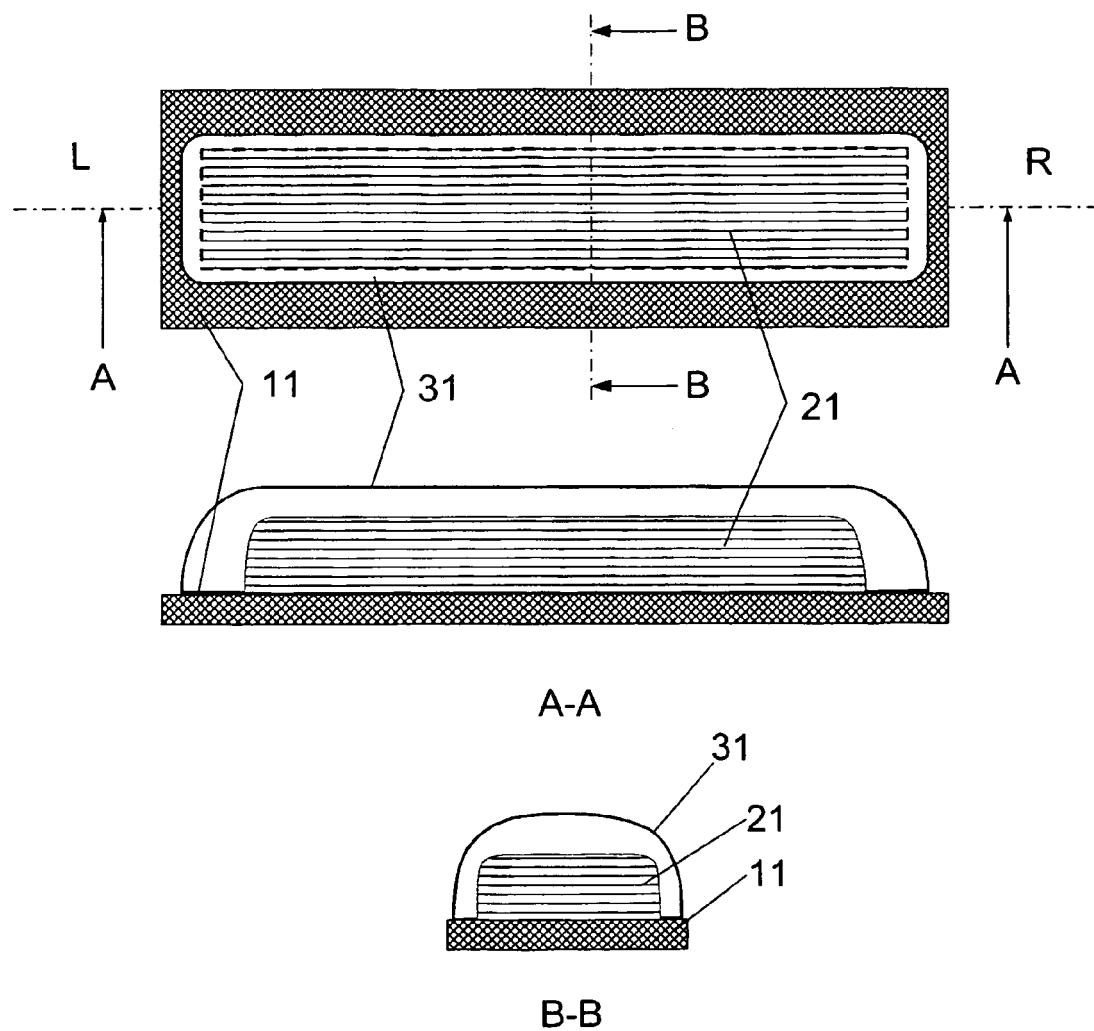


Fig. 4

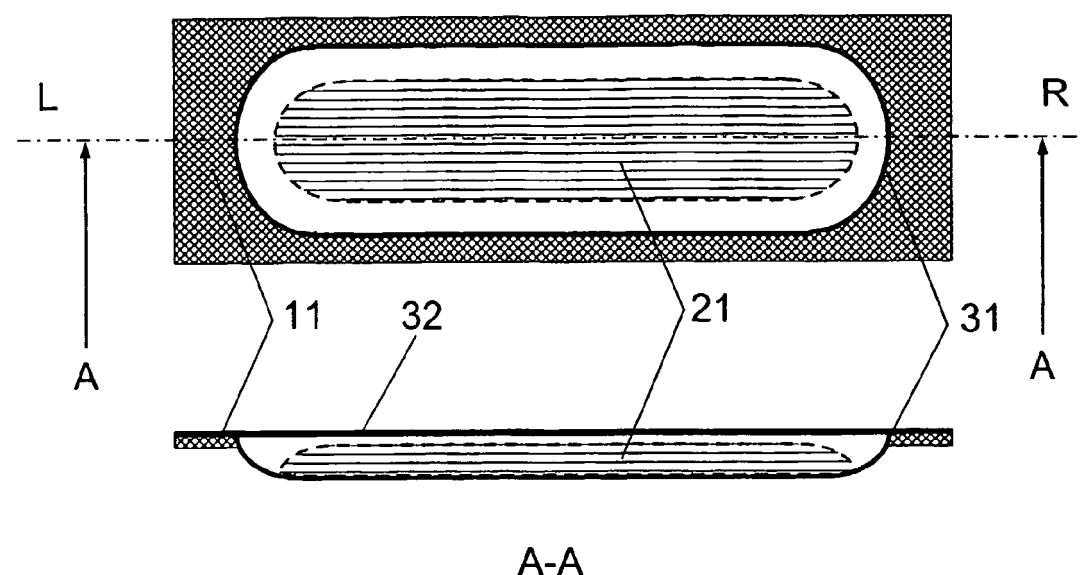


Fig. 5