



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 304 631**

51 Int. Cl.:
A61K 31/198 (2006.01)
A61M 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Número de solicitud europea: **04798720 .1**
86 Fecha de presentación : **18.11.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1811987**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **01.08.2007**

54 Título: **Polvo seco que comprende levotiroxina de sodio administrado mediante un inhalador.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2008

73 Titular/es: **Uni-Pharma Kleon Tsetis
Pharmaceutical Laboratories S.A.
14th Km, National Road 1
145 64 Kifissia, GR**

72 Inventor/es: **Tseti, Ioulia**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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).

ES 2 304 631 T3

DESCRIPCIÓN

Polvo seco que comprende levotiroxina de sodio administrado mediante un inhalador.

5 **Campo técnico**

La invención se refiere a una nueva forma de administración de preparaciones de hormona tiroidea mediante el uso de un inhalador.

10 **Técnica anterior**

Las preparaciones estables de hormona tiroidea en forma de comprimidos ya se han revelado en la técnica anterior, por ejemplo, en los documentos US-B1-6646007 y US-A1-2004 033259.

15 El documento US-B1-6646007 revela un procedimiento para la producción de una preparación tiroidea que comprende levotiroxina de sodio, gelatina y agentes de carga y que está libre de residuos orgánicos. La preparación contiene de 5-400 o de 10-300 o de 25-300 microgramos de levotiroxina de sodio. También se pueden incluir compuestos adicionales como liotironina de sodio, lactosa y/o almidón de maíz y/o celulosa microcristalina. El tamaño de partícula de la levotiroxina de sodio micronizada es de 2-25 micrómetros. La preparación se realiza, finalmente, en forma de comprimidos. La administración de hormonas tiroideas usando inhaladores no se ha mencionado en el documento US-B1-6646007.

25 Distintos inhaladores de polvo seco adecuados para polvo seco se han descrito ya en la técnica anterior, por ejemplo, véanse los documentos US-A-6553987, PL-B-17876, US-A-5161524 y GR-A-1004350.

El polvo farmacéutico se almacena bien en el interior (por ejemplo, US-A-6553987) o fuera (por ejemplo, GR-A-10043350) de la carcasa del inhalador.

30 Cada uno de los inhaladores anteriores optimiza de forma diferente las condiciones de funcionamiento con el fin de obtener una dosificación óptima (unidad), una alta precisión de dosis (mediante un sistema de medición adecuado), flujo de polvo óptimo, facilidad para operar y reproducibilidad de los resultados. Estos se pueden usar también para la administración de agentes terapéuticos a los pulmones, garganta y tracto respiratorio.

35 En particular, el documento US-A-6553987 menciona el uso de un inhalador específico con polvo seco. Entre una larga lista de preparaciones en polvo seco posibles, algunas podrían comprender hormonas, siendo dichas hormonas cortisona, hidrocortisona, prednisolona, insulina. Las hormonas tiroideas no se mencionan en el documento US-A-6553987.

40 **Presente invención**

La presente invención es un dispositivo que comprende un inhalador, similar a uno cualquiera de los inhaladores revelados en los documentos US-A-6553987, PL-B-17876, US-A-5161524 y GR-A-1004350 y un recipiente de polvo seco, comprendiendo dicho polvo seco una hormona tiroidea como levotiroxina de sodio, y un excipiente, o excipientes, similar a lactosa.

El inhalador utilizado en la presente invención no se limita a los inhaladores de los documentos mencionados US-A-6553987, PL-B-17876, US-A-5161524 y GR-A-1004350. Sin embargo, el inhalador del documento US-A-6553987 (GSK) es uno de los distintos inhaladores preferidos.

Ninguno de los documentos anteriores en la técnica revela la presente invención, esto es, un dispositivo inhalador que comprende una hormona tiroidea en polvo seco.

55 Aunque se describe hormonas en el documento US-A-6553987, en ninguna parte de dicho documento US-A-6553987 se menciona a las “hormonas tiroideas”.

Además, las preparaciones de hormonas tiroideas del pasado, por ejemplo, véase el documento US-B1-6646007, son adecuadas para la administración como “comprimidos”, no mediante inhalación.

60 Así, la presente invención, que se refiere a un “inhalador” que comprende una “hormona tiroidea” en polvo seco, es nueva.

Al combinar la preparación de polvo seco estable de hormona tiroidea con los inhaladores, son válidas todas las ventajas mencionadas en los documentos de patente correspondientes que se refieren a la administración mediante dichos inhaladores, (véanse los documentos US-A-6553987, PL-B-17876, US-A-5161524 y GR-A-1004350 que revelan inhaladores en los que el polvo farmacéutico se almacena, bien dentro, por ejemplo véase el documento US-A-6553987, o bien fuera, por ejemplo véase el documento GR-A-1004350, de la carcasa del inhalador).

Además, se resuelven los problemas adicionales de la técnica anterior.

Así, el prejuicio de los pacientes para cambiar de la administración en comprimidos (considerada en principio como una administración confortable) a la inhalación (considerada en principio como una administración no confortable), no se confirmó en la práctica. Los pacientes encontraron que la administración de hormonas tiroideas mediante el uso de un inhalador (dosis precisa bien adaptada a sus necesidades) es más confortable que la administración oral de comprimidos (los comprimidos muestran una dosis menos precisa que la administración mediante un inhalador). Además, la absorción de hormona tiroidea activa se ha considerado tradicionalmente más eficiente si se realiza en el tracto gastroentérico, esto es, cuando se usan comprimidos mediante administración oral.

Mediante la administración de hormonas tiroideas según la presente invención, esto es, mediante la inhalación de polvo seco, los autores de esta invención se sorprendieron al encontrar que la absorción se mejoró significativamente, en términos de precisión de la dosis de hormona, de precisión de la cantidad absorbida y de velocidad de absorción, por encima de la administración en comprimidos (oral), debido a que no se observaron pérdidas de la hormona activa en la cavidad oral y en el tracto respiratorio y la dilución de la hormona en el tracto gastroentérico/estómago fue menos significativa que en el caso de los comprimidos.

Los autores de esta invención consideran que, al contrario que la técnica anterior (que se refiere sólo a la administración "oral" de "comprimidos" estables que comprenden hormonas tiroideas), la "inhalación" de un "polvo seco" estable que comprende hormona tiroidea, optimiza la absorción al minimizar las pérdidas de hormona y aumentar la precisión y la reproducibilidad de la dosis absorbida.

Dada la importancia de una absorción optimizada de las hormonas tiroideas, en la que las pérdidas de compuesto activo sean mínimas y se mejoren la precisión y la reproducibilidad de la dosis absorbida, la presente invención muestra una ventaja importante sobre la administración en comprimidos de la técnica anterior.

Es muy conocido que las dosis (unidad) de las hormonas tiroideas absorbidas deberían ser precisas. Los médicos adaptan la dosis administrada en intervalos de tiempo regulares según las necesidades cambiantes de los pacientes. Al contrario que en la técnica anterior, una dosis en exceso o una dosis inferior se evitan, por tanto, mediante la administración de hormonas tiroideas según la presente invención.

Según la presente invención, la cantidad de levotiroxina sódica es de 4 a 0,02 mg por 100 mg de la preparación de polvo seco, por ejemplo, 0,233 ó 0,204 ó 0,175 ó 0,160 ó 0,146 ó 0,131 ó 0,117 ó 0,103 ó 0,087 ó 0,058 ó 0,029 mg por 100 mg de la preparación de polvo seco.

Según la presente invención, la cantidad de lactosa es superior a 90 mg por 100 mg de preparación de polvo seco, por ejemplo, 91,767 ó 91,796 ó 91,825 ó 91,840 ó 91,854 ó 91,869 ó 91,883 ó 91,897 ó 91,913 ó 91,942 ó 91,971 mg por 100 mg de la preparación de polvo seco.

Las partículas de lactosa de la presente invención están constituidas por lactosa H₂O, gelatina y almidón de maíz. Preferentemente la relación en mg de "lactosa H₂O": "gelatina": "almidón de maíz" es 55-75: 0,20-0,80: 20-40, por ejemplo, 60,512:0,505:30,750 ó 60,541:0,505:30,750 ó 60,570:0,505:30,750 o 60,585:0,505:30,750 ó 60,599:0,505:30,750 ó 60,614:0,505:30,750 ó 60,628:0,505:30,750 ó 60,642:0,505:30,750 ó 60,658:0,505:30,750 ó 60,687:0,505:30,750 ó 60,716:0,505:30,750.

Además, la preparación en polvo seco de la presente invención comprende almidón glicolato de sodio, preferentemente, en una cantidad de 4-8 mg por 100 mg de la preparación de polvo seco, más preferentemente, 5 ó 6 mg de polvo seco.

Además, la preparación de polvo seco de la presente invención comprende también estearato de magnesio en una cantidad de 0,5-2, más preferentemente, 1 mg por 100 mg de la preparación de polvo seco.

Adicionalmente, la preparación de polvo seco de la presente invención comprende también talco silicificado, en una cantidad de 2 mg por 100 mg de la preparación de polvo seco.

Dicho talco silicificado comprende, preferentemente, talco purificado y dióxido de silicio coloidal, preferentemente en la cantidad de 0,667 mg de talco purificado y 1,333 mg de dióxido de silicio coloidal por 2 mg de talco silicificado.

La invención se refiere a un dispositivo que comprende un polvo seco estable de hormona tiroidea, en la que dicho dispositivo:

Elemento 1)

Comprende un sistema de medición adecuado para el uso en un inhalador de polvo seco que comprende: a. una carcasa que define un recipiente, conteniendo dicho recipiente un polvo; b. una barrena rotatoria que define uno o más surcos en espiral; teniendo dicha barrena un primer y un segundo extremo y extendiéndose entre ellos el mencionado surco, o surcos, en espiral, estando dicho primer extremo en comunicación con el mencionado recipiente, y; c. un

ES 2 304 631 T3

miembro de dosificación que define una cavidad de dosificación que tiene el volumen deseado, pudiéndose situar dicha cavidad de dosificación adyacente al mencionado segundo extremo de dicha barrena; en el que la rotación de dicha barrena provoca que el mencionado polvo se transfiera desde dicho recipiente, a través de dichos surcos, a través de dicho segundo extremo de dicha barrena y en el interior de dicha cavidad de dosificación para rellenar dicho volumen.

Elemento 2)

Un dispositivo según el elemento 1, en el que la barrena tiene una circunferencia y el recipiente está en la interfase sólo con una porción de la circunferencia de la barrena en la interfase perforación/recipiente.

Elemento 3)

Un dispositivo según el elemento 1 que comprende además un émbolo situado en el recipiente y solicitado hacia la barrena.

Elemento 4)

Un dispositivo según el elemento 1, en el que la perforación se extiende a través de la carcasa, y la barrena tiene un mecanismo en un extremo para facilitar la rotación de la barrena.

Elemento 5)

Un dispositivo según el elemento 1 para la dosificación de polvo en un inhalador de polvo seco que comprende:
a. una carcasa de inhalador que define un recipiente, una perforación y una salida de la perforación, teniendo el recipiente un primer y un segundo extremo y un eje entre ambos, extendiéndose la perforación en el interior de la carcasa, y estando la perforación y el recipiente en comunicación en el segundo extremo del recipiente en una interfase perforación/recipiente, teniendo la perforación un eje, estando el eje de la perforación no paralelo y no coaxial con el eje del recipiente, la salida de la perforación en comunicación con la perforación; y b. una barrena giratoria situada coaxialmente en la perforación, siendo dicha barrena adecuada para la liberación de polvo por dosificación, teniendo la barrena una longitud, extendiéndose un surco, al menos parcialmente, en forma de espiral a lo largo de una porción de dicha longitud, permitiendo el surco la comunicación entre la interfase perforación/recipiente y la salida de la perforación.

Elemento 6)

Un dispositivo según el dispositivo 5, en el que el eje del recipiente es aproximadamente perpendicular al eje de la perforación.

Elemento 7)

Un dispositivo según el elemento 5, que comprende, adicionalmente, una placa de dosis que define una cavidad de dosificación, estando la cavidad de dosificación en comunicación con la salida de la perforación.

Elemento 8)

Un dispositivo según el elemento 7, en el que la placa de dosis se puede mover entre una posición de carga, en la que la cavidad de dosificación está adyacente a la salida de la perforación, y una posición de liberación, en la que se podría retirar el contenido de la cavidad.

Elemento 9)

Un dispositivo según el elemento 8, en el que la placa de dosis se puede mover de forma pivotante entre las posiciones de carga y de liberación.

Elemento 10)

Un dispositivo según el elemento 5, en el que la salida de la perforación comprende una cámara intermedia.

ES 2 304 631 T3

Elemento 11)

Un dispositivo según el elemento 10, en el que la cámara intermedia se estrecha hacia la cavidad de dosificación.

Elemento 12)

Un dispositivo según el elemento 1 que comprende, además, un polvo en el recipiente.

La invención se refiere también a un dispositivo que comprende un polvo seco estable de hormona tiroidea, en la que dicho dispositivo:

Elemento 13)

Comprende un aparato inhalador de polvo seco que tiene un cuerpo inhalador con una entrada de aire, una salida de aire y una vía de flujo de aire entre ambas, y comprendiendo, adicionalmente: a. una porción con paredes que definen un recipiente y una perforación, teniendo el recipiente un primer extremo y un segundo extremo y un eje entre ambos, extendiéndose la perforación desde una salida de la perforación en el interior de la carcasa, y estando la perforación y el recipiente en comunicación en un extremo del recipiente en la interfase perforación/recipiente, teniendo la perforación un eje, estando el eje de la perforación no paralelo y no coaxial con el eje del recipiente; b. una barrena rotatoria situada coaxialmente en el interior de la perforación, una cavidad espiral definida en la barrena, extendiéndose la cavidad entre la interfase perforación/recipiente y la salida de la perforación; no siendo la dirección de la transferencia de polvo coaxial con el plano de rotación de la barrena; y c. una placa de dosis, definiendo dicha placa de dosis una cavidad de dosificación, pudiéndose mover la placa de dosis entre una posición de carga, en la que la cavidad dosificadora está en comunicación con la salida de la perforación, y una posición de liberación en la que la cavidad de dosificación está en comunicación con la vía de flujo de aire.

Elemento 14)

Un dispositivo según el elemento 13, en el que el aparato inhalador de polvo seco comprende, adicionalmente, un brazo de carga capaz de engranarse con la barrena para provocar la rotación de la barrena.

Elemento 15)

Un dispositivo según el elemento 13, en el que el aparato inhalador de polvo seco comprende, adicionalmente, un brazo de transferencia de la placa de dosis capaz de engranarse con la placa de dosis para mover la placa de dosis entre las posiciones de carga y de liberación.

Elemento 16)

Un dispositivo según el elemento 13, en el que el aparato inhalador de polvo seco comprende, adicionalmente: a. una cubierta para una boquilla integrada situada en el cuerpo del inhalador, teniendo la cubierta para la boquilla integrada un brazo de carga y un brazo para transferir la placa de dosis, y en el que la cubierta de la boquilla integrada se puede mover entre una posición cerrada, en la que la placa de dosis está en la posición de carga, y una posición abierta, en la que la placa de dosis está en una posición de liberación y la cavidad de dosificación está en la vía de flujo de aire.

Elemento 17)

Un dispositivo según el elemento 13, en el que la salida de la perforación comprende una cámara intermedia.

La invención se define en las reivindicaciones anexas.

Ejemplos

a) En los siguientes ejemplos 1-11 las composiciones de polvo seco que contienen hormonas tiroideas son idénticas a la composición de los productos en comprimidos comerciales con el nombre de T4 (nombre comercial de UNIPHARMA).

ES 2 304 631 T3

Ejemplo 1

Se preparó polvo seco que comprendía la hormona tiroidea (la misma composición que T4-200).

Composición de 100 mg de polvo seco:

Hidrato de levotiroxina de sodio*: 0,233 mg (exceso del 5%)

Lactosa** (partículas): 91,767 mg

Almidón glicolato de sodio: 5 mg

Estearato de magnesio: 1 mg

Talco silicificado***: 2 mg.

* Corresponde a 0,2 mg de levotiroxina de sodio

** Está constituida por:

60,512 mg de lactosa H₂O

0,505 mg de gelatina y

30,75 mg de almidón de maíz

*** Está constituido por:

0,667 mg de talco purificado

1,333 mg de dióxido de silicio coloidal

Ejemplo 2

Se preparó polvo seco que comprendía la hormona tiroidea (la misma composición que T4-175).

Composición de 100 mg de polvo seco:

Hidrato de levotiroxina de sodio*: 0,204 mg (exceso del 5%)

Lactosa** (partículas): 91,796 mg

Almidón glicolato de sodio: 5 mg

Estearato de magnesio: 1 mg

Talco silicificado***: 2 mg.

* Corresponde a 0,175 mg de levotiroxina de sodio

** Está constituida por:

60,541 mg de lactosa H₂O

0,505 mg de gelatina y

30,75 mg de almidón de maíz

*** Está constituido por:

0,667 mg de talco purificado

1,333 mg de dióxido de silicio coloidal.

ES 2 304 631 T3

Ejemplo 3

Se preparó polvo seco que comprendía la hormona tiroidea (la misma composición que T4-150).

5 Composición de 100 mg de polvo seco:

Hidrato de levotiroxina de sodio*: 0,175 mg (exceso del 5%)

10 Lactosa** (partículas): 91,825 mg

Almidón glicolato de sodio: 5 mg

Estearato de magnesio: 1 mg

15 Talco silicificado***: 2 mg.

* Corresponde a 0,15 mg de levotiroxina de sodio

20 ** Está constituida por:

60,570 mg de lactosa H₂O

0,505 mg de gelatina y

25 30,75 mg de almidón de maíz

*** Está constituido por:

30 0,667 mg de talco purificado

1,333 mg de dióxido de silicio coloidal.

35 Ejemplo 4

Se preparó polvo seco que comprendía la hormona tiroidea (la misma composición que T4-137).

40 Composición de 100 mg de polvo seco:

Hidrato de levotiroxina de sodio*: 0,160 mg (exceso del 5%)

Lactosa** (partículas): 91,840 mg

45 Almidón glicolato de sodio: 5 mg

Estearato de magnesio: 1 mg

50 Talco silicificado***: 2 mg.

* Corresponde a 0,137 mg de levotiroxina de sodio

55 ** Está constituida por:

60,585 mg de lactosa H₂O

0,505 mg de gelatina y

60 30,75 mg de almidón de maíz

*** Está compuesto de:

0,667 mg de talco purificado

65 1,333 mg de dióxido de silicio coloidal.

ES 2 304 631 T3

Ejemplo 5

Se preparó polvo seco que comprendía la hormona tiroidea (la misma composición que T4-125).

5 Composición de 100 mg de polvo seco:

Hidrato de levotiroxina de sodio*: 0,146 mg (exceso del 5%)

10 Lactosa** (partículas): 91,854 mg

Almidón glicolato de sodio: 5 mg

Estearato de magnesio: 1 mg

15 Talco silicificado***: 2 mg.

* Corresponde a 0,125 mg de levotiroxina de sodio

20 ** Está constituida por:

60,599 mg de lactosa H₂O

0,505 mg de gelatina y

25 30,75 mg de almidón de maíz

*** Está constituido por:

30 0,667 mg de talco purificado

1,333 mg de dióxido de silicio coloidal.

35 Ejemplo 6

Se preparó polvo seco que comprendía la hormona tiroidea (la misma composición que T4-112).

40 Composición de 100 mg de polvo seco:

Hidrato de levotiroxina de sodio*: 0,131 mg (exceso del 5%)

Lactosa** (partículas): 91,869 mg

45 Almidón glicolato de sodio: 5 mg

Estearato de magnesio: 1 mg

50 Talco silicificado***: 2 mg.

* Corresponde a 0,112 mg de levotiroxina de sodio

55 ** Está constituida por:

60,614 mg de lactosa H₂O

0,505 mg de gelatina y

60 30,75 mg de almidón de maíz

*** Está constituido por:

0,667 mg de talco purificado

65 1,333 mg de dióxido de silicio coloidal.

ES 2 304 631 T3

Ejemplo 7

Se preparó polvo seco que comprendía la hormona tiroidea (la misma composición que T4-100).

5 Composición de 100 mg de polvo seco:

Hidrato de levotiroxina de sodio*: 0,117 mg (exceso del 5%)

10 Lactosa** (partículas): 91,883 mg

Almidón glicolato de sodio: 5 mg

Estearato de magnesio: 1 mg

15 Talco silicificado***: 2 mg.

* Corresponde a 0,1 mg de levotiroxina de sodio

20 ** Está constituida por:

60,625 mg de lactosa H₂O

0,505 mg de gelatina y

25 30,75 mg de almidón de maíz

*** Está constituido por:

30 0,667 mg de talco purificado

1,333 mg de dióxido de silicio coloidal.

35 Ejemplo 8

Se preparó polvo seco que comprendía la hormona tiroidea (la misma composición que T4-88).

40 Composición de 100 mg de polvo seco:

Hidrato de levotiroxina de sodio*: 0,103 mg (exceso del 5%)

Lactosa** (partículas): 91,897 mg

45 Almidón glicolato de sodio: 5 mg

Estearato de magnesio: 1 mg

50 Talco silicificado***: 2 mg.

* Corresponde a 0,088 mg de levotiroxina de sodio

55 ** Está constituida por:

60,642 mg de lactosa H₂O

0,505 mg de gelatina y

60 30,75 mg de almidón de maíz

*** Está constituido por:

0,667 mg de talco purificado

65 1,333 mg de dióxido de silicio coloidal.

ES 2 304 631 T3

Ejemplo 9

Se preparó polvo seco que comprendía la hormona tiroidea (la misma composición que T4-75).

5 Composición de 100 mg de polvo seco:

Hidrato de levotiroxina de sodio*: 0,087 mg (exceso del 5%)

10 Lactosa** (partículas): 91,913 mg

Almidón glicolato de sodio: 5 mg

Estearato de magnesio: 1 mg

15 Talco silicificado***: 2 mg.

* Corresponde a 0,075 mg de levotiroxina de sodio

20 ** Está constituida por:

60,658 mg de lactosa H₂O

0,505 mg de gelatina y

25 30,75 mg de almidón de maíz

*** Está constituido por:

30 0,667 mg de talco purificado

1,333 mg de dióxido de silicio coloidal.

35 Ejemplo 10

Se preparó polvo seco que comprendía la hormona tiroidea (la misma composición que T4-50).

40 Composición de 100 mg de polvo seco:

Hidrato de levotiroxina de sodio*: 0,058 mg (exceso del 5%)

Lactosa** (partículas): 91,942 mg

45 Almidón glicolato de sodio: 5 mg

Estearato de magnesio: 1 mg

50 Talco silicificado***: 2 mg.

* Corresponde a 0,05 mg de levotiroxina de sodio

55 ** Está constituida por:

60,687 mg de lactosa H₂O

0,505 mg de gelatina y

60 30,75 mg de almidón de maíz

*** Está constituido por:

0,667 mg de talco purificado

65 1,333 mg de dióxido de silicio coloidal.

ES 2 304 631 T3

Ejemplo 11

Se preparó polvo seco que comprendía la hormona tiroidea (la misma composición que T4-25).

Composición de 100 mg de polvo seco:

Hidrato de levotiroxina de sodio*: 0,029 mg (exceso del 5%)

Lactosa**: 91,971 mg

Almidón glicolato de sodio: 5 mg

Estearato de magnesio: 1 mg

Talco silicificado***: 2 mg.

* Corresponde a 0,025 mg de levotiroxina de sodio

** Está constituida por:

60,716 mg de lactosa H₂O

0,505 mg de gelatina y

30,75 mg de almidón de maíz

*** Está constituido por:

0,667 mg de talco purificado

1,333 mg de dióxido de silicio coloidal.

B) En los siguientes ejemplos 12-13 las composiciones en polvo seco de hormonas tiroideas son idénticas a las composiciones de los comprimidos de los ejemplos 1-2 del documento de patente US-B1-6646007.

Ejemplo 12

Se preparó polvo seco que comprendía la hormona tiroidea (la misma composición que en el ejemplo 1 del documento US-B1-6646007).

Composición de polvo seco:

Levotiroxina de sodio: 0,21 kg (+ un exceso del 5%)

Lactosa monohidrato: 131,8 kg

Almidón de maíz: 50 kg

Gelatina: 10 kg

Croscarmelosa de sodio: 7 kg

Estearato de magnesio: 1 kg

ES 2 304 631 T3

Ejemplo 13

Se preparó polvo seco que comprendía la hormona tiroidea (la misma composición que en el ejemplo 2 del documento US-B1-6646007).

Composición de 100 mg de polvo seco:

Levotiroxina de sodio: 0,1 mg

Lactosa monohidrato: 65,9 mg

Almidón de maíz: 25 mg

Gelatina: 5 mg

Croscarmelosa de sodio: 3,5 mg

Estearato de magnesio: 0,5 mg

C) En el siguiente ejemplo 14 la composición de polvo seco de la hormona tiroidea es idéntica que la composición de los comprimidos del ejemplo 1 del documento de patente US-A1-2004/033259.

Ejemplo 14

Se preparó polvo seco que comprendía la hormona tiroidea (la misma composición que en el ejemplo 1 del documento US-A1-2004/033259).

Composición del 0,0334% de Levotiroxina de sodio de granulación intermedia:

Levotiroxina de sodio: 567,2 mg

Manitol: 723,4 g

Sacarosa: 425 g

Celulosa microcristalina: 517 g

Polivinilpirrolidona K30: 34 g

Agua purificada: 165 g

Etanol absoluto: 165 g

Estearato de magnesio: 1 kg

Composición del polvo seco (antes del secado):

0,0334% de Levotiroxina de sodio de granulación intermedia: 1125 g

Dióxido de silicio coloidal: 5,3 g

Estearato de magnesio/Lauril sulfato sódico 94/6: 30g

Laca de aluminio amarilla n° 6 de FD&C: 4,5 g

Celulosa microcristalina: 136,5 g

Manitol: 648,8 g

D) El inhalador de GSK, como el descrito en el documento US-A-65553987, se usa en los 14 ejemplos anteriores.

Los análisis han mostrado que el inhalador (producto de GSK) no sólo mantiene todas sus ventajas (evitar la unión del polvo, mínima pérdida de polvo, máxima vida útil del dispositivo, liberación precisa de menos polvo con capacidad de fluir, permitiendo, así, el uso de mezclas de polvo con una relación de excipiente respecto del fármaco reducida, una

ES 2 304 631 T3

cantidad de hormona medida que es constante, independientemente del número de rotaciones de la barrena después de que se haya medido, e incluso dosificado, la dosis apropiada, etc.) sino, también, mejora la absorción del polvo de hormona tiroidea estable, administrándose y absorbiéndose la dosis de forma muy precisa, lo que evita una dosificación excesiva o menor.

5

Todos los pacientes prefirieron la nueva forma de administración mediante inhalación, por ser más fácil y confortable.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un dispositivo que comprende un inhalador adecuado para la administración de una mezcla en polvo seco estable, conteniendo dicho dispositivo una mezcla que comprende a) hidrato de levotiroxina de sodio, b) partículas de lactosa, que comprenden lactosa H₂O, gelatina y almidón de maíz, c) almidón glicolato de sodio, d) estearato de magnesio, e) talco silicificado, que comprende talco purificado y dióxido de silicio coloidal y f) opcionalmente una laca.
- 10 2. Un dispositivo según la reivindicación 1, en el que el polvo seco comprende levotiroxina sódica en una cantidad de 4 a 0,02 mg por 100 mg de polvo seco, por ejemplo, 0,233 ó 0,204 ó 0,175 ó 0,160 ó 0,146 ó 0,131 ó 0,117 ó 0,103 ó 0,087 ó 0,058 ó 0,029 mg por 100 mg de polvo seco.
- 15 3. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que el polvo seco comprende lactosa en una cantidad superior a 90 mg por 100 mg de la preparación de polvo seco, por ejemplo, 91,767 ó 91,796 ó 91,825 ó 91,840 ó 91,854 ó 91,869 ó 91,883 ó 91,897 ó 91,913 ó 91,942 ó 91,971 mg por 100 mg de la preparación de polvo seco.
- 20 4. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el polvo seco comprende partículas de lactosa constituidas por lactosa H₂O, gelatina y almidón de maíz, en el que, preferentemente, la relación en peso en mg de "lactosa H₂O": "gelatina": "almidón de maíz" es 55-75: 0,20-0,80:20-40, por ejemplo, 60,512:0,505:30,750 ó 60,541:0,505:30,750 ó 60,570:0,505:30,750 o 60,585:0,505:30,750 ó 60,599:0,505:30,750 ó 60,614:0,505:30,750 ó 60,628:0,505:30,750 ó 60,642:0,505:30,750 ó 60,658:0,505:30,750 ó 60,687:0,505:30,750 ó 60,716:0,505:30,750.
- 25 5. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el polvo seco comprende almidón glicolato de sodio, preferentemente, en una cantidad de 4-8 mg, más preferentemente, 5 ó 6 mg por 100 mg de polvo seco.
- 30 6. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el polvo seco comprende estearato de magnesio, preferentemente, en una cantidad de 0,5-2, más preferentemente, 1 mg por 100 mg de la preparación de polvo seco.
- 35 7. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el polvo seco comprende talco silicificado, preferentemente, en una cantidad de 2 mg por 100 mg de polvo seco, en el que el talco silicificado comprende, preferentemente, talco purificado y dióxido de silicio coloidal, en la cantidad preferida de 0,667 mg de talco purificado y 1,333 mg de dióxido de silicio coloidal por 2 mg de talco silicificado.
- 40 8. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el polvo seco comprende por 100 mg:
Hidrato de levotiroxina de sodio*: 0,233 mg (exceso del 5%)
Lactosa** (partículas): 91,767 mg
Almidón glicolato de sodio: 5 mg
Estearato de magnesio: 1 mg
Talco silicificado***: 2 mg.
- 50 * Corresponde a 0,2 mg de levotiroxina de sodio
- ** Está constituida por:
55 60,512 mg de lactosa H₂O
0,505 mg de gelatina y
30,75 mg de almidón de maíz
- 60 *** Está constituido por:
0,667 mg de talco purificado
65 1,333 mg de dióxido de silicio coloidal

ES 2 304 631 T3

9. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el polvo seco comprende por 100 mg:

Hidrato de levotiroxina de sodio*: 0,204 mg (exceso del 5%)

5 Lactosa** (partículas): 91,796 mg

Almidón glicolato de sodio: 5 mg

10 Estearato de magnesio: 1 mg

Talco silicificado***: 2 mg.

15 * Corresponde a 0,175 mg de levotiroxina de sodio

** Está constituida por:

60,541 mg de lactosa H₂O

20 0,505 mg de gelatina y

30,75 mg de almidón de maíz

*** Está constituido por:

25 0,667 mg de talco purificado

1,333 mg de dióxido de silicio coloidal.

30

10. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el polvo seco comprende por 100 mg:

35 Hidrato de levotiroxina de sodio*: 0,175 mg (exceso del 5%)

Lactosa** (partículas): 91,825 mg

Almidón glicolato de sodio: 5 mg

40 Estearato de magnesio: 1 mg

Talco silicificado***: 2 mg.

45 * Corresponde a 0,15 mg de levotiroxina de sodio

** Está constituida por:

60,570 mg de lactosa H₂O

50 0,505 mg de gelatina y

30,75 mg de almidón de maíz

*** Está constituido por:

55 0,667 mg de talco purificado

1,333 mg de dióxido de silicio coloidal.

60

65

ES 2 304 631 T3

11. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el polvo seco comprende por 100 mg:

Hidrato de levotiroxina de sodio*: 0,160 mg (exceso del 5%)

Lactosa** (partículas): 91,840 mg

Almidón glicolato de sodio: 5 mg

Estearato de magnesio: 1 mg

Talco silicificado***: 2 mg.

* Corresponde a 0,137 mg de levotiroxina de sodio

** Está constituida por:

60,585 mg de lactosa H₂O

0,505 mg de gelatina y

30,75 mg de almidón de maíz

*** Está constituido por:

0,667 mg de talco purificado

1,333 mg de dióxido de silicio coloidal.

12. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el polvo seco comprende por 100 mg:

Hidrato de levotiroxina de sodio*: 0,146 mg (exceso del 5%)

Lactosa** (partículas): 91,854 mg

Almidón glicolato de sodio: 5 mg

Estearato de magnesio: 1 mg

Talco silicificado***: 2 mg.

* Corresponde a 0,125 mg de levotiroxina de sodio

** Está constituida por:

60,599 mg de lactosa H₂O

0,505 mg de gelatina y

30,75 mg de almidón de maíz

*** Está constituido por:

0,667 mg de talco purificado

1,333 mg de dióxido de silicio coloidal.

ES 2 304 631 T3

13. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el polvo seco comprende por 100 mg:

Hidrato de levotiroxina de sodio*: 0,131 mg (exceso del 5%)

Lactosa** (partículas): 91,869 mg

Almidón glicolato de sodio: 5 mg

Estearato de magnesio: 1 mg

Talco silicificado***: 2 mg.

* Corresponde a 0,112 mg de levotiroxina de sodio

** Está constituida por:

60,614 mg de lactosa H₂O

0,505 mg de gelatina y

30,75 mg de almidón de maíz

*** Está constituido por:

0,667 mg de talco purificado

1,333 mg de dióxido de silicio coloidal.

14. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el polvo seco comprende por 100 mg:

Hidrato de levotiroxina de sodio*: 0,117 mg (exceso del 5%)

Lactosa** (partículas): 91,883 mg

Almidón glicolato de sodio: 5 mg

Estearato de magnesio: 1 mg

Talco silicificado***: 2 mg.

* Corresponde a 0,1 mg de levotiroxina de sodio

** Está constituida por:

60,625 mg de lactosa H₂O

0,505 mg de gelatina y

30,75 mg de almidón de maíz

*** Está constituido por:

0,667 mg de talco purificado

1,333 mg de dióxido de silicio coloidal.

ES 2 304 631 T3

15. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el polvo seco comprende por 100 mg:

Hidrato de levotiroxina de sodio*: 0,103 mg (exceso del 5%)

Lactosa** (partículas): 91,897 mg

Almidón glicolato de sodio: 5 mg

Estearato de magnesio: 1 mg

Talco silicificado***: 2 mg.

* Corresponde a 0,088 mg de levotiroxina de sodio

** Está constituida por:

60,642 mg de lactosa H₂O

0,505 mg de gelatina y

30,75 mg de almidón de maíz

*** Está constituido por:

0,667 mg de talco purificado

1,333 mg de dióxido de silicio coloidal.

16. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el polvo seco comprende por 100 mg:

Hidrato de levotiroxina de sodio*: 0,087 mg (exceso del 5%)

Lactosa** (partículas): 91,913 mg

Almidón glicolato de sodio: 5 mg

Estearato de magnesio: 1 mg

Talco silicificado***: 2 mg.

* Corresponde a 0,075 mg de levotiroxina de sodio

** Está constituida por:

60,658 mg de lactosa H₂O

0,505 mg de gelatina y

30,75 mg de almidón de maíz

*** Está constituido por:

0,667 mg de talco purificado

1,333 mg de dióxido de silicio coloidal.

ES 2 304 631 T3

17. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el polvo seco comprende por 100 mg:

Hidrato de levotiroxina de sodio*: 0,058 mg (exceso del 5%)

Lactosa** (partículas): 91,942 mg

Almidón glicolato de sodio: 5 mg

Estearato de magnesio: 1 mg

Talco silicificado***: 2 mg.

* Corresponde a 0,05 mg de levotiroxina de sodio

** Está constituida por:

60,687 mg de lactosa H₂O

0,505 mg de gelatina y

30,75 mg de almidón de maíz

*** Está constituido por:

0,667 mg de talco purificado

1,333 mg de dióxido de silicio coloidal.

18. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el polvo seco comprende por 100 mg:

Hidrato de levotiroxina de sodio*: 0,029 mg (exceso del 5%)

Lactosa** (partículas): 91,971 mg

Almidón glicolato de sodio: 5 mg

Estearato de magnesio: 1 mg

Talco silicificado***: 2 mg.

* Corresponde a 0,025 mg de levotiroxina de sodio

** Está constituida por:

60,716 mg de lactosa H₂O

0,505 mg de gelatina y

30,75 mg de almidón de maíz

*** Está constituido por:

0,667 mg de talco purificado

1,333 mg de dióxido de silicio coloidal.

ES 2 304 631 T3

19. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el polvo seco comprende:

Levotiroxina de sodio: 0,21 kg (+ un exceso del 5%)

5 Lactosa monohidrato: 131,8 kg

Almidón de maíz: 50 kg

10 Gelatina: 10 kg

Croscarmelosa de sodio: 7 kg

Estearato de magnesio: 1 kg

15 20. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el polvo seco comprende por 100 mg:

Levotiroxina de sodio: 0,1 mg

20 Lactosa monihidrato: 65,9 mg

Almidón de maíz: 25 mg

25 Gelatina: 5 mg

Croscarmelosa de sodio: 3,5 mg

30 Estearato de magnesio: 0,5 mg

21. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el polvo seco comprende antes del secado:

35 0,0334% de Levotiroxina de sodio de granulación intermedia*: 1125 g

Dióxido de silicio coloidal: 5,3 g

40 Estearato de magnesio/Lauril sulfato sódico 94/6: 30g

Laca de aluminio amarilla nº 6 de FD&C: 4,5 g

Celulosa microcristalina: 136,5 g

45 Manitol: 648,8 g

* en el que el 0,0334% de levotiroxina de sodio de granulación intermedia tiene la composición:

50 Levotiroxina de sodio: 567,2 mg

Manitol: 723,4 g

Sacarosa: 425 g

55 Celulosa microcristalina: 517 g

Polivinilpirrolidona K30: 34 g

60 Agua purificada: 165 g

Etanol absoluto: 165 g

Estearato de magnesio: 1 kg.

65 22. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, que comprende un sistema de medición adecuado para el uso en un inhalador de polvo seco que comprende: a. una carcasa que define un recipiente, conteniendo dicho recipiente un polvo; b. una barrena rotatoria que define uno o más surcos en espiral; teniendo dicha barrena un

primer y un segundo extremo y extendiéndose entre ellos el mencionado surco, o surcos, en espiral, estando dicho primer extremo en comunicación con el mencionado recipiente, y; c. un miembro de dosificación que define una cavidad de dosificación que tiene un volumen deseado, pudiéndose situar dicha cavidad de dosificación adyacente al mencionado segundo extremo de dicha barrena; en el que la rotación de dicha barrena provoca que el mencionado polvo se transfiera desde dicho recipiente, a través de dichos surcos, a través de dicho segundo extremo de dicha barrena y en el interior de dicha cavidad de dosificación para rellenar dicho volumen.

23. Un dispositivo según la reivindicación 22, en el que la barrena tiene una circunferencia y el recipiente está en interfase sólo con una porción de la circunferencia de la barrena en la interfase perforación/recipiente.

24. Un dispositivo según la reivindicación 22, que comprende, además, un émbolo situado en el recipiente y solicitado hacia la barrena.

25. Un dispositivo según la reivindicación 22, en el que la perforación se extiende a través de la carcasa, y la barrena tiene un mecanismo en un extremo para facilitar la rotación de la barrena.

26. Un dispositivo según la reivindicación 22, para la dosificación de polvo en un inhalador de polvo seco que comprende: a. una carcasa de inhalador que define un recipiente, una perforación y una salida de la perforación, teniendo el recipiente un primer y un segundo extremo y un eje entre ambos, extendiéndose la perforación en el interior de la carcasa, y estando la perforación y el recipiente en comunicación en el segundo extremo del recipiente en una interfase perforación/recipiente, teniendo la perforación un eje, estando el eje de la perforación no paralelo y no coaxial con el eje del recipiente, la salida de la perforación en comunicación con la perforación; y b. una barrena giratoria situada coaxialmente en la perforación, siendo dicha barrena adecuada para la liberación de polvo por dosificación, teniendo la barrena una longitud, extendiéndose un surco, al menos parcialmente, en forma de espiral a lo largo de una porción de dicha longitud, permitiendo el surco la comunicación entre la interfase perforación/recipiente y la salida de la perforación.

27. Un dispositivo según la reivindicación 26, en el que el eje del recipiente es aproximadamente perpendicular al eje de la perforación.

28. Un dispositivo según la reivindicación 26, que comprende, adicionalmente, una placa de dosis que define una cavidad de dosificación, estando la cavidad de dosificación en comunicación con la salida de la perforación.

29. Un dispositivo según la reivindicación 28, en el que la placa de dosis se puede mover entre una posición de carga, en la que la cavidad de dosificación está adyacente a la salida de la perforación, y una posición de liberación, en la que se podría retirar el contenido de la cavidad.

30. Un dispositivo según la reivindicación 29, en el que la placa de dosis se puede mover de forma pivotante entre las posiciones de carga y de liberación.

31. Un dispositivo según la reivindicación 26, en el que la salida de la perforación comprende una cámara intermedia.

32. Un dispositivo según la reivindicación 31, en el que la cámara intermedia se estrecha hacia la cavidad de dosificación.

33. Un dispositivo según la reivindicación 26, que comprende, además, un polvo en el recipiente.

34. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, que comprende un aparato inhalador de polvo seco que tiene un cuerpo de inhalación con una entrada de aire, una salida de aire y una vía de flujo de aire entre ambas, y comprendiendo, adicionalmente: a. una porción con paredes que definen un recipiente y una perforación, teniendo el recipiente un primer extremo y un segundo extremo y un eje entre ambos, extendiéndose la perforación desde una salida de la perforación en el interior de la carcasa, y estando la perforación y el recipiente en comunicación en un extremo del recipiente en la interfase perforación/recipiente, teniendo la perforación un eje, estando el eje de la perforación no paralelo y no coaxial con el eje del recipiente; b. una barrena rotatoria situada coaxialmente en el interior de la perforación, una cavidad espiral definida en la barrena, extendiéndose la cavidad entre la interfase perforación/recipiente y la salida de la perforación; no siendo la dirección de la transferencia de polvo coaxial con el plano de rotación de la barrena; y c. una placa de dosis, definiendo dicha placa de dosis una cavidad de dosificación, pudiéndose mover la placa de dosis entre una posición de carga, en la que la cavidad dosificadora está en comunicación con la salida de la perforación, y una posición de liberación en la que la cavidad de dosificación está en comunicación con la vía de flujo de aire.

35. Un dispositivo según la reivindicación 34, en el que el aparato inhalador de polvo seco comprende, adicionalmente, un brazo de carga capaz de engranarse con la barrena para provocar la rotación de la barrena.

36. Un dispositivo según la reivindicación 34, en el que el aparato inhalador de polvo seco comprende, adicionalmente, un brazo de transferencia de la placa de dosis capaz de engranarse con la placa de dosis para mover la placa de dosis entre las posiciones de carga y de liberación.

ES 2 304 631 T3

37. Un dispositivo según la reivindicación 34, en el que el aparato inhalador de polvo seco comprende, adicionalmente: a. una cubierta para una boquilla integrada situada en el cuerpo del inhalador, teniendo la cubierta para la boquilla integrada un brazo de carga y un brazo para transferir la placa de dosis, y en el que la cubierta de la boquilla integrada se puede mover entre una posición cerrada, en la que la placa de dosis está en la posición de carga, y una posición abierta, en la que la placa de dosis está en una posición de liberación y la cavidad de dosificación está en la vía de flujo de aire.

38. Un dispositivo según la reivindicación 34, en el que la salida de la perforación comprende una cámara intermedia.