



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 318 298**

51 Int. Cl.:
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04740685 .5**
96 Fecha de presentación : **06.07.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1646365**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.04.2006**

54 Título: **Formulaciones en polvo para la inhalación que contienen un nuevo anticolinérgico.**

30 Prioridad: **11.07.2003 DE 103 31 350**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2009

73 Titular/es: **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim, DE**

72 Inventor/es: **Schmidt, Friedrich y
Trunk, Michael**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

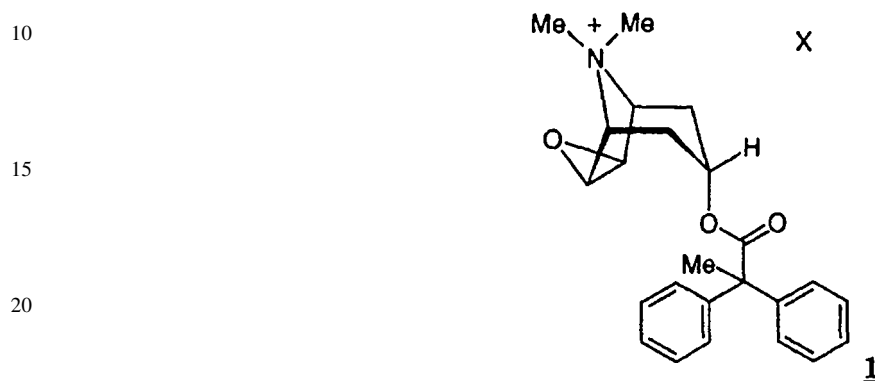
ES 2 318 298 T3

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

Formulaciones en polvo para la inhalación que contienen un nuevo anticolinérgico.

5 La presente invención, se refiere a formulaciones en polvo, para la inhalación, que contienen, como única materia activa, un hidrato de un anticolinérgico, de la fórmula 1



en donde, X^- , puede representar un anión con los significados que se citan en la descripción y en las reivindicaciones, a p para su fabricación, así como a su uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, de una forma particular, para el tratamiento de la COPD (siglas en inglés de Chronic obstructive pulmonary disease = enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y del asma.

30 **Antecedentes y trasfondo de la invención**

Los compuestos de la fórmula 1, se conocen ya, a raíz de la patente internacional WO 02 32899. Éstos poseen unas valiosas propiedades farmacológicas y, como anticolinérgicos altamente activos, pueden tener una utilidad terapéutica en la terapia de las enfermedades de las vías respiratorias, de una forma particular, en la terapia de enfermedades irritativas y/o obstructivas de las vías respiratorias, de una forma particular, en la terapia del asma o de la COPD (chronic obstructive pulmonary disease = enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

En el tratamiento de las enfermedades anteriormente citadas, arriba, se ofrece la aplicación mediante inhalación, de la materia activa. Además de la aplicación inhalativa de compuestos broncolíticamente activos, en forma de aerosoles de dosificables y soluciones para inhalación, cobra una significativa importancia, la aplicación de materias en polvo para la inhalación, con contenido de materia activa.

En las materias o sustancias activas, las cuales presentan una eficacia especialmente alta, para conseguir el efecto terapéutico deseado, son necesarias únicamente reducidas cantidades de la sustancia o materia activa, por dosis unitaria. En tales casos, es necesario, para la fabricación de las materias en polvo inhalatorias, el diluir la materia o sustancia activa con materias auxiliares o adyuvantes apropiados. A causa del alto contenido en materia activa, las propiedades de las materias inhalatorias en polvo, se influyen, de una forma competente, mediante la selección de la materia auxiliar o adyuvante. En la selección del adyuvante o materia auxiliar, es de una importancia especial, el tamaño de partícula de éste. Por regla general, cuanto más fina es la materia auxiliar o adyuvante, peores son sus propiedades de fluidez. Unas buenas propiedades de fluidez, son no obstante una condición para una alta precisión o exactitud de dosificación, en el llenado y la división de las dosis individuales del preparado, como por ejemplo, en la fabricación de cápsulas (pequeñas cápsulas de inhalación) para la inhalación de la materia en polvo o la dosificación mediante un empuje de recorrido de avance individual de las dosis, por parte de los pacientes, antes de la aplicación de un inhalador de múltiples dosis. Adicionalmente, además, el tamaño de partícula de la materia activa, es de gran importancia para las condiciones de vaciado de las cápsulas, en un inhalador, durante la utilización. Se ha demostrado asimismo el hecho de que, el tamaño de partícula de la materia auxiliar o adyuvante, tiene una fuerte influencia sobre la porción de materia activa inhalable aprovechable de la materia en polvo de inhalación. Como porción de materia activa inhalable o, respectivamente, susceptible de poderse inhalar, se entenderán las partículas de la materia en polvo de inhalación, las cuales, mediante la inhalación, se transportan, con el aire inhalado en la respiración, en profundidad, a las ramificaciones de los pulmones. Los tamaños de partícula necesarios para ello, son los correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre 1 y 10 μm , de una forma preferible, los correspondientes a un tamaño inferior a 6 μm .

Es una finalidad de la presente invención, el preparar la materia en polvo de inhalación, que contenga la materia activa de la fórmula 1, la cual, mediante una buena exactitud de dosificación (en cuanto a lo referente a la cantidad de materia activa aprovechada y esparcida y que avanza a los pulmones por proceso de inhalación) y una reducida variabilidad de las cargas, permita la aplicación de la materia activa, con una alta porción susceptible de poderse

aspirar. Es adicionalmente una finalidad de la presente invención, el preparar una materia en polvo de inhalación, que contenga la materia activa de la fórmula 1, la cual, siempre y cuando la aplicación de la materia en polvo acontezca mediante cápsulas que contengan la materia en polvo, garantice un buen comportamiento de vaciado de la cápsulas.

5 Adicionalmente, además, es una finalidad de la presente invención, el poner a disposición una materia en polvo de inhalación, la cual se caracterice por una alta tasa de homogeneidad de la mezcla de la materia en polvo, y una reducida variabilidad del comportamiento de dispersión, de carga a carga, de la materia en polvo. La homogeneidad de la mezcla de la materia en polvo, así como también unas propiedades de dispersión de reducida oscilación, contribuyen adicionalmente el hecho de que, la liberación de la porción susceptible de poderse inhalar, de la materia activa, 10 acontezca, de una forma reproducible, en cantidades que permanezcan invariablemente altas y que, con ello, acontezca una variabilidad lo más reducida posible.

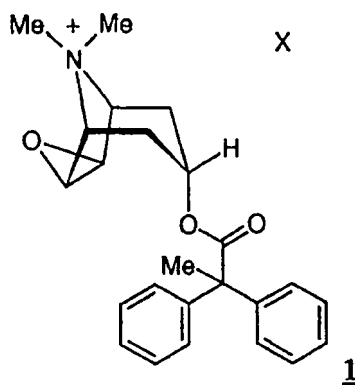
Si bien no de una forma exclusiva, pero no obstante de una forma particular, en la aplicación de materias en polvo de inhalación, mediante cápsulas que contienen materia en polvo, el comportamiento de vaciado, del depósito de la 15 materia en polvo (el recipiente, del cual se libera, hacia fuera, la materia en polvo de inhalación, para la aplicación inhalativa), juega un rol interpretativo muy importante. En caso que, la formulación de la materia en polvo, se libere del depósito de la materia en polvo, únicamente en una reducida tasa, debido a un reducido o, respectivamente, un mal comportamiento de vaciado, permanecen entonces rezagadas cantidades importantes de la materia en polvo de inhalación que contiene la materia activa, en el depósito de la materia en polvo (por ejemplo, de la cápsula) y no 20 pueden convertirse en terapéuticamente utilizable por parte del paciente. Esto tiene como consecuencia, el hecho de que, la dosificación de la materia activa, en la mezcla de la materia en polvo, deba aumentarse, con objeto de que, la cantidad de materia activa aprovechada, sea lo suficientemente alta, para la consecución de los efectos terapéuticos deseados.

25 Frente a este marco de referencia, es una finalidad adicional de la presente invención, el poner a disposición una materia en polvo de inhalación, la cual se caracterice adicionalmente por un muy buen comportamiento de vaciado.

Descripción detallada de la invención

30 De una forma sorprendente, se ha encontrado el hecho de que, las finalidades mencionadas al principio, se solucionaban mediante las preparaciones en forma de materia en polvo, para la inhalación (materia en polvo de inhalación), en concordancia con la presente invención.

35 Correspondientemente en concordancia, la presente invención, tiene como objetivo materias en polvo, para la inhalación, que contienen, como única materia activa, un hidrato de la fórmula 1



55 en donde, X^- , representa un anión farmacéuticamente compatible, en mezcla con una materia auxiliar o adyuvante fisiológicamente inofensivo, caracterizado por el hecho de que, la materia auxiliar o adyuvante, tiene un tamaño medio de partícula correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van de 12 a 35 μm , y por el hecho de que, la materia auxiliar o adyuvante, presenta una porción fina correspondiente a un porcentaje del 10%, de un tamaño medio de partícula de 0,5 a 6 μm .

60 Adicionalmente, además, por tamaño medio de partícula, se entenderá, en el sentido aquí utilizado, el valor del 50% del reparto del volumen, medido con un difractor de láser, según el procedimiento de dispersión por secado.

65 De una forma preferible, se trata de materias en polvo de inhalación, las cuales contienen, como materia activa única, un compuesto de la fórmula 1, en la cual, el anión X^- se elige de entre el grupo consistente en cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluenosulfonato.

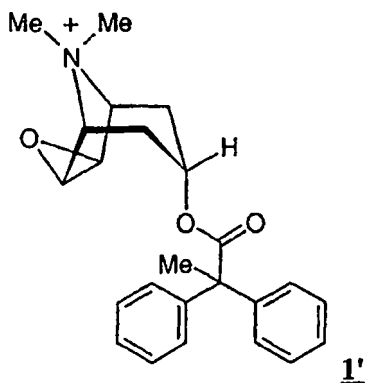
ES 2 318 298 T3

De una forma preferible, consiguen una aplicación, las sales de la fórmula 1, en donde, X^- , significa un anión seleccionado de entre el grupo consistente en cloruro, bromuro, 4-toluenosulfonato y metanosulfonato.

En concordancia con la presente invención, se prefieren especialmente aquéllas formulaciones, las cuales contienen, como única materia activa, un compuesto de la fórmula 1, en la cual, X^- , significa bromuro,

Con referencia a los compuestos de la fórmula 1, éstos incluyen, en concordancia con la presente invención, todas las modificaciones amorfas y cristalinas posibles de este compuesto.

Una referencia consecutiva, en el ámbito de la presente invención, con respecto al compuesto 1', puede verse, con referencia al catión farmacológicamente activo contenido en las sales 1, de la siguiente fórmula



El contenido en materia activa, en las materias en polvo de inhalación, es el correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van de un 0,0008 a un 33%, en peso, referido al catión farmacológicamente activo 1'. En el ámbito de la presente invención, los datos referidos a contenidos, se entenderán en todo momento como porcentajes en peso, siempre y cuando no se especifique de forma contraria.

En concordancia con la presente invención, se prefieren las materias en polvo de inhalación, las cuales contengan catión 1', en una cantidad correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van de un 0,008 a un 20,6%. Las materias en polvo de inhalación especialmente preferidas, contienen el catión 1', en una cantidad comprendida dentro de unos márgenes que van de un 0,025 a un 9,9%, de una forma preferible, de un 0,05 a un 6,6%, de una forma especialmente preferible, de un 0,07 a un 3,3%. En concordancia con la presente invención, son de especial interés, finalmente, las materias en polvo de inhalación, las cuales contengan de aproximadamente un 0,08 a aproximadamente un 2,5%, del catión 1'.

Partiendo del contenido en catión farmacológicamente activo 1', puede calcularse, de una forma no comprometida, el contenido de los compuestos de la fórmula 1 (= catión 1' más anión X^-), según el contenido del correspondiente anión X^- . En el caso en que, X^- , sea por ejemplo el anión Bromuro, anión éste especialmente preferido en concordancia con la presente invención, entonces, las materias en polvo de inhalación en concordancia con la presente invención, pueden contener una cantidad situada entre un 0,001 y un 40%, de una forma preferible, entre un 0,01 y un 25% del compuesto 1 (en forma del bromuro). En concordancia con la presente invención, son de un interés especial, las materias en polvo de inhalación, las cuales contienen de aproximadamente un 0,03 a un 12%, de una forma preferible, de un 0,06 a un 8%, de una forma especialmente preferible, de un 0,08 a un 4% del compuesto 1, en forma de bromuro. En concordancia con la presente invención, son de un interés especial, las materias en polvo de inhalación, las cuales contienen de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 3%, del compuesto de la fórmula 1 (en forma del bromuro).

Las formulaciones en concordancia con la presente invención, contienen el compuesto de la fórmula 1, como única materia activa. Las formulaciones de medicamentos, las cuales, además de un compuesto de la fórmula 1, contienen otras materias activas, no son un objeto de la presente invención.

En las materias en polvo de inhalación especialmente preferidas, la materia auxiliar o adyuvante, se caracteriza por un tamaño medio de partícula comprendido dentro de unos márgenes que van de 13 a 30 μm .

las formas de realización de la invención, se caracterizan adicionalmente por el hecho de que, la materia auxiliar o adyuvante, presenta una porción fina del 10%, correspondiente a un tamaño de partícula que va de 0,5 a 6 μm . A dicho efecto, por porción fina en un valor de porcentaje del 10%, en el sentido en el que aquí se utiliza, se entenderá el valor de un 10% en reparto de volumen, medido en un difractor láser, según el procedimiento de dispersión en seco.

De una forma particular, en concordancia con la presente invención, se prefieren especialmente aquéllas materias en polvo de inhalación, en las cuales, la porción fina en un porcentaje del 10%, tiene un tamaño de partícula que va de 1 a 4 μm , de una forma particular, de 1,5 a 3 μm .

ES 2 318 298 T3

Adicionalmente, además, se prefieren especialmente, aquéllas materias en polvo de inhalación, en las cuales, la materia auxiliar o adyuvante, presenta una superficie específica de 0,1 a 2 m²/g. Como superficie específica, en el sentido de la presente invención, se entenderá la superficie específica de masa, de la materia en polvo, la cual se mide a partir de la isoterma de absorción de N₂, que se observa mediante el punto de ebullición de nitrógeno líquido (método de Brunauer, Emmett y Teller). Se prefieren especialmente, en concordancia con la presente invención, aquéllas materias en polvo de inhalación, en las cuales, la materia auxiliar o adyuvante, tiene una superficie específica correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van de 0,2 a 1,5 m²/g, de una forma particular, entre 0,3 y 1,0 m²/g.

Las materias auxiliares o adyuvantes, las cuales tienen éxito, en concordancia con la presente invención, se fabrican, de una forma preferible, mediante un molido y/o tamizado apropiado, según métodos usuales, los cuales son conocidos en el estado actual de la técnica. Eventualmente, en el caso de las materias auxiliares que tienen éxito en la aplicación, en concordancia con la presente invención, se trata, también, de mezclas de materias auxiliares o de adyuvantes, los cuales se obtienen mediante el mezclado de fracciones de materias auxiliares o de adyuvantes de diferentes tamaños medios de partícula.

Como materias auxiliares o adyuvantes fisiológicamente inofensivos, los cuales pueden encontrar un uso en la fabricación de las unidades inhaladoras, para la aplicación exitosa de los polvos de inhalación, en concordancia con la presente invención, cítense, a título de ejemplo, los monosacáridos (por ejemplo, glucosa, fructosa, arabinosa), disacáridos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, maltosa, trealosa), oligosacáridos y polisacáridos (por ejemplo, dextrano, dextrina, maltodextrina, almidón, celulosa), polialcoholes (por ejemplo, sorbitol, manitol, xilitol), ciclodextrinas (por ejemplo, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, χ -ciclodextrina, metil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina), aminoácidos (por ejemplo, clorhidrato de arginina), o también sales (por ejemplo, cloruro sódico, carbonato cálcico). De una forma preferible, encuentran aplicación, los mono- ó disacáridos, a cuyo efecto, se prefiere, de una forma particular, pero no exclusiva, la utilización de lactosa o de glucosa, en forma de sus hidratos. Como especialmente preferibles, en el sentido de la presente invención, tienen aplicación, como materias auxiliares o adyuvantes, la lactosa y, de una forma altamente preferible, la lactosa monohidratada.

Para las formulaciones de materias en polvo en concordancia con la presente invención, se utilizan, de una forma preferible, materias auxiliares o adyuvantes de alta cristalinidad. Esta cristalinidad, puede enjuiciarse por mediación de la entalpía liberada en la disolución de la materia auxiliar o adyuvante (entalpía de disolución). En el caso de la materia auxiliar especialmente preferida, que tiene éxito, en su aplicación, en concordancia con la presente invención, consistente en la lactosa monohidratada, se utiliza, de una forma preferible, la lactosa, la cual se caracteriza por una entalpía de disolución de ≥ 45 J/g, de una forma preferible, de ≥ 50 J/g, de una forma especialmente preferible, de ≥ 52 J/g.

Las materias en polvo de inhalación en concordancia con la presente invención, se caracterizan, según la finalidad de tomada como base para la presente invención, por una alta tasa o extensión en homogeneidad, en el sentido de la exactitud o precisión de dosificación individual. Ésta es la correspondiente a un porcentaje $<8\%$, de una forma preferible, $<6\%$, de una forma especialmente preferible, $<4\%$.

Después del pesado de los materiales de partida, acontece la fabricación de la materia en polvo de inhalación, a partir de la materia auxiliar o adyuvante y la materia activa, mediante el uso de procedimientos conocidos en concordancia con el estado actual de la técnica. A dicho efecto, tómesese como referencia, por ejemplo, la publicación de patente internacional WO 02/30 390. Las materias en polvo de inhalación en concordancia con la presente invención, se pueden obtener, correspondientemente en concordancia, por ejemplo, según los procedimientos que se describen a continuación. Mediante los procedimientos de fabricación que se describen posteriormente, a continuación, se aplican los componentes mencionados, en las porciones en peso tal y como se han descrito en las composiciones de las materias en polvo de inhalación, anteriormente descritas, arriba.

En primer lugar, se procede a colocar la materia auxiliar o adyuvante y la materia activa, en un recipiente o depósito de mezcla apropiado. La materia activa utilizada, presenta un tamaño medio de partícula, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van de 0,5 a 10 μm , de una forma preferible, de 1 a 6 μm , de una forma especialmente preferible, de 2 a 5 μm . La adición de la materia activa y la materia auxiliar o adyuvante, acontece, de una forma preferible, a través de un tamiz o de un granulador de tamizado, con una anchura de malla correspondiente a un tamaño comprendido dentro de unos márgenes que van de 0,1 a 2 mm, de una forma especialmente preferida, de 0,3 a 1 mm y, de una forma altamente preferida, de 0,3 a 6 mm. De una forma preferible, en el depósito o recipiente de mezcla, se coloca, en primer lugar, la materia auxiliar o adyuvante y, a continuación, se procede a aportar la materia activa. De una forma preferible, en este procedimiento de mezcla, la aportación de ambos componentes, acontece mediante porciones. Se prefiere, especialmente, el tamizado a base de capas alternadas de ambos componentes. El procedimiento de mezcla de la materia auxiliar o adyuvante con la materia activa, puede ya acontecer durante la adición de ambos componentes. De una forma preferible, se procede, no obstante, a realizar el proceso de mezclado, después de la aportación, mediante el tamizado alternado, de ambos componentes.

Siempre que, la materia activa aplicada en el procedimiento anteriormente descrito, arriba, el cual, según su fabricación química, sea obtenible en una forma cristalina, no presente ya los tamaños de partícula anteriormente mencionados, entonces, ésta puede transformarse, mediante molido, a los tamaños de partícula que sean suficientes para los parámetros anteriormente mencionados (correspondiendo, esta transformación, el denominado proceso de micronizado).

ES 2 318 298 T3

Para la realización del proceso de micronizado, pueden utilizarse los molinos usuales. De una forma preferible, el micronizado, se realiza con exclusión de humedad, de una forma especialmente preferible, bajo la aplicación de un gas inerte pertinente, como por ejemplo, nitrógeno. Como especialmente preferible, se ha evidenciado la utilización de molinos de chorro de aire, en los cuales, el desmenuzado o triturado del material a moler, acontece mediante el choque o impacto de las partículas, entre ellas, así como mediante el choque o impacto de las partículas contra las paredes del depósito o recipiente de molido. Como gas de molido, consigue aplicación, de una forma preferible, el nitrógeno. El material a moler, se impulsa mediante el gas de molido, a presiones específicas (presión de molido). En el ámbito de la presente invención, la presión de molido, se ajusta, de una forma usual, a un valor comprendido dentro de unos márgenes que desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 8 bar, de una forma preferible, a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 7 bar y, de una forma especialmente preferible, a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 6,5 bar. La carga del material a moler, en el molino de chorro de aire, acontece mediante el gas de alimentación, a presiones específicas (presión de alimentación). En el ámbito de la presente invención, se ha acreditado a una presión de alimentación, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 8 bar, de una forma preferible, de un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre aproximadamente 3 bar y aproximadamente 7 bar y, de una forma especialmente preferible, de un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 6,5 bar. Como gas de alimentación, consigue aplicación, de una forma preferible, también, un gas inerte, de una forma especialmente preferible, también, el nitrógeno. El abastecimiento del material a moler (compuesto cristalino de la fórmula 1), puede realizarse, a dicho efecto, a una tasa de alimentación, correspondiente a un valor de 5-35 g/minuto, de una forma preferible, a un valor de aproximadamente 10-30 g/minuto. A título de ejemplo, y sin limitar con ello el objeto de la presente invención, se ha acreditado, como una forma posible de presentación de un molino de chorro de aire, el siguiente aparato: Micronizador de 2 pulgadas con anillo de molido con orificio de 0,8 mm, de la firma Sturtevant Inc., 348 Circuit Street, Hanover, MA 02239, USA. Con la utilización de este aparato, el proceso de molido, se realiza, de una forma preferible, con los siguientes parámetros de molido:

Presión de molido: aproximadamente 4,5-6,5 bar; presión de alimentación: aproximadamente 4,5-6,5 bar; provisiónamiento del material a moler: aproximadamente 17-21 g/minuto.

Eventualmente, puede ser ventajoso, el proceder a incluir y mezclar, en las materias en polvo de inhalación en concordancia con la presente invención, una fracción de materia auxiliar o adyuvante más fina, la cual presente un tamaño medio de partícula de 1-9 μm . Tales tipos de materias en polvo de inhalación, las cuales, además de la materia activa de la fórmula 1, contienen una mezcla de materias auxiliares o adyuvantes, la cual, además de la materia auxiliar o adyuvante de partida de un tamaño medio de partícula de 10-50 μm , contienen adicionalmente una fracción específica de materia auxiliar o adyuvante de un tamaño medio de partícula de 1-9 μm , se fabrican, de una forma preferible, procediendo, en primer lugar, a mezclar ambas fracciones de materias auxiliares o adyuvantes y, a continuación, mezclando la materia activa, a esta mezcla de materias auxiliares o adyuvantes. Los procedimientos apropiados para la fabricación de tales tipos de formulaciones de materias activas, se conocen ya en estado actual de la técnica (por ejemplo, a raíz de las patentes internacionales WO 02/30 390, W 03/017 970, WO 03/027 979). En el caso en el que se utilicen mezclas de materias auxiliares o adyuvantes de porciones más gruesas y más finas de materias auxiliares o adyuvantes, entonces, la porción de la materia auxiliar o adyuvante más fina, en la cantidad total de materia auxiliar o adyuvante, asciende, de una forma preferible, a un porcentaje correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van de un 1 a un 20%. En el caso en el que se utilicen mezclas de materias auxiliares o adyuvantes de porciones más gruesas y más finas de materias auxiliares o adyuvantes, entonces, la fracción de materia auxiliar o adyuvante más gruesa, presenta, en cuanto a lo referente al tamaño medio de partícula, la superficie específica o también la cristalinidad, de una forma preferible, las propiedades mencionadas anteriormente, arriba, mientras que, la fracción de materia auxiliar o adyuvante añadida y mezclada, se caracteriza, de una forma preferible, por un tamaño medio de partícula correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van de 2 a 8 μm , de una forma especialmente preferible, comprendido dentro de unos márgenes que van de 3 a 7 μm . Adicionalmente, además, la porción de la fracción fina de materia auxiliar o adyuvante, en la cantidad total de materia auxiliar o adyuvante, en tales tipos de materias en polvo de inhalación que, eventualmente, encuentran aplicación alcanza, de una forma preferible, un valor comprendido dentro de unos márgenes que van de un 3 a un 15%, de una forma especialmente preferible, un valor comprendido dentro de unos márgenes que van de un 5 a un 10%.

La presente invención, se refiere, adicionalmente, a la utilización de las materias en polvo de inhalación, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades de las vías respiratorias, de una forma particular, para el tratamiento de COPD y/o asma.

Las materias en polvo de inhalación, pueden aplicarse por ejemplo, mediante inhaladores, los cuales dosifican una dosis individual desde una reserva o depósito de una cámara de medición (por ejemplo, en concordancia con la patente estadounidense US 4 570 630 A), o través de otros dispositivos de aparatos (por ejemplo, en concordancia con la patente alemana DE 3 625 685 A).

De una forma alternativa, además, y concordancia con la presente invención, de una forma equivalente en importancia, las materias en polvo de inhalación en concordancia con la presente invención, puede aplicarse, también, mediante inhaladores, los cuales contienen las materias en polvo de inhalación, en múltiples dosis individuales envasadas (Pre-metered Dry Powder Inhaler - [Inhaladores de materia en polvo pre-dosificada] -).

ES 2 318 298 T3

De una forma alternativa, además, y en concordancia con la presente invención, de una forma equivalente en cuanto a su importancia, las materias en polvo de inhalación en concordancia con la presente invención, puede también llenarse en cápsulas, las cuales encuentran aplicación en inhaladores tales como los correspondientes los tipos que se describen, por ejemplo, en la patente internacional WO 94/28 958.

5 De de una forma especialmente preferible, las cápsulas que contienen las materias en polvo de inhalación en concordancia con la presente invención, se aplican con un inhalador, tal y como éste se representa en la figura 1. Este inhalador, se caracteriza por una caja 1, la cual contiene dos ventanas 2, una tapa 3, en la cual se encuentran dispuestas aperturas de entrada de aire, y la cual se encuentra equipada con un tamiz 5, fijado sobre una carcasa de tamizado
10 4, una cámara de inhalación 6 ensamblada con una tapa 3, en la cual se encuentra previsto un pulsador 9 móvil con respecto y contra un muelle o resorte 8, pulsador éste que está provisto de dos agujas afiladas 7, una boquilla 12 unida de forma abatible, sobre un eje 10, con la caja 1, la tapa 3 y una caperuza 11, así como orificios de paso de aire 13, para el ajuste de la resistencia a la circulación de aire.

15 La presente invención, se refiere adicionalmente, además, a la utilización de las materias en polvo de inhalación para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, de una forma particular, para el tratamiento de COPS y/o asma, caracterizado por el hecho de que, encuentra aplicación, el inhalador anteriormente descrito, arriba, y representado en la figura 1.

20 Para la aplicación de las materias en polvo de inhalación en concordancia con la presente invención, mediante cápsulas que contienen materias en polvo, pueden utilizarse cápsulas de distintos materiales. Mediante la denominación de material de la cápsula, en el ámbito de la presente invención, se entenderá el material, a partir del cual se encuentra fabricada la envoltura o vaina de la cápsula de inhalación. El material de la cápsula, se elige, de una forma preferible, en concordancia con la presente invención, de entre el grupo consistente en gelatinas, derivados de celulosa,
25 almidones, derivados de almidones, citosán y plásticos sintéticos.

En el caso en el que, para la fabricación del material de la cápsula, se utilicen gelatinas, entonces, éstas, pueden utilizarse en mezcla con otros aditivos elegidos de entre el grupo consistente en polietilenglicol PEG), de una forma preferible, PEG 3350, glicerina, sorbitol, propilenglicol, polímeros de bloque de PEO-PPO, y otros polialcoholes y poliéteres. De una forma especialmente preferible, en concordancia con la presente invención, se utilizan gelatinas,
30 en mezcla con PEG, de una forma preferible, PEG 330. De una forma especialmente preferible, una cápsula de gelatina en concordancia con la presente invención, contiene PEG, en una porción correspondiente a un porcentaje del 1-10% (referido a porcentaje en peso), de una forma preferible, del 3-8%. Las cápsulas de gelatina especialmente preferidas, contienen PEG, en una porción correspondiente a un porcentaje del 4-6%, a cuyo efecto, un porcentaje de PEG de aproximadamente un 5%, es el que se prefiere, en gran manera, en concordancia con la presente invención.
35

En el caso en el que, como material de las cápsulas, se utilicen derivados de celulosa, entonces, se prefiere el uso de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metil-celulosa, hidroximetilcelulosa e hidroxietilcelulosa.
40 De una forma especialmente preferible, en este caso, como material de cápsula, se utiliza hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y, de una forma especialmente preferible, se utiliza HPMC 2910.

En el caso en que, como material de las cápsulas, se utilicen plásticos sintéticos, entonces, éstos se eligen, de una forma preferible, en concordancia con la presente invención, de entre el grupo consistente en polietileno, policarbonato, poliéster, polipropileno y ftalato de polietileno. De una forma especialmente preferible, como materiales de plásticos sintéticos, se utiliza el polietileno, el policarbonato o el ftalato de polietileno. En el caso en que se utilice polietileno, como uno de los materiales de las capsulas especialmente preferidos, en concordancia con la presente invención, encuentra entonces aplicación de una forma preferible, el polietileno con una densidad correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre 900 y 1000 kg/m³, de una forma preferible, de un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre 940 y 980 kg/m³ y, de una forma especialmente preferible, de un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre 960 y 970 kg/m³ (high-density polyethylen - [polietileno de alta densidad] -). Los plásticos sintéticos, en el sentido de la presente invención, pueden procesarse de muchas formas, mediante los procedimientos conocidos según el estado actual de la técnica. Se prefiere, especialmente, el moldeo por inyección (fundición inyectada), con renuncia al uso de agentes desmoldeantes. Este procedimiento de fabricación, es bien definido, y se caracteriza por una reproducibilidad especialmente buena.
50
55

Un aspecto adicional de la presente invención, se refiere a las cápsulas anteriormente mencionadas, arriba, las cuales contienen las materias en polvo de inhalación, en concordancia con la presente invención, anteriormente mencionados, arriba. Estas cápsulas, pueden contener una cantidad de materia en polvo de inhalación, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van de aproximadamente 1 a 30 mg, de una forma preferible, de aproximadamente 3 a 15 mg y, de una forma especialmente preferible, de aproximadamente 4 a 6 mg.
60

Adicionalmente, además, la presente invención, se refiere a un equipo de inhalación, o modo de kit, el cual consiste en una o más de las cápsulas caracterizadas por un contenido de las materias en polvo de inhalación en concordancia con la presente invención, anteriormente descritas, arriba, en combinación con el inhalador según la figura 1.
65

ES 2 318 298 T3

La presente invención, se refiere, además, al uso de de las cápsulas caracterizadas por un contenido de las materias en polvo de inhalación en concordancia con la presente invención, anteriormente descritas, arriba, para la fabricación de un medicamento para la el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, de una forma particular, para el tratamiento de COPC y/o asma.

La preparación de cápsulas rellenas, las cuales contienen las materias en polvo de inhalación en concordancia con la presente invención, acontece mediante procedimientos que son conocidos, y que perteneces al estado actual de la técnica, mediante el llenado de las cápsulas vacías, con las materias en polvo de inhalación en concordancia con la presente invención.

Los ejemplos que se facilitan a continuación, sirven para la ilustración continuada de la presente invención.

Materiales de partida

I) Materiales auxiliares

En los ejemplos que se facilitan a continuación, como materia auxiliar o adyuvante, se utiliza lactosa monohidratada. Ésta puede obtenerse, por ejemplo, de procedencia de la firma Borculo Domo Ingredients, Borculo/NL, bajo la denominación del producto Lactochem Extra Fine Powder. Mediante esta calidad de lactosa, se cumplen las especificaciones en concordancia con la presente invención, para los tamaños de partícula y las superficies específicas. Adicionalmente, además, esta lactosa, presenta los valores de entalpía de disolución preferidos, en concordancia con la presente invención, anteriormente mencionados arriba.

(II) Micronizado del compuesto de la fórmula 1, en la cual, X⁻ significa bromuro

El metobromuro de escopinéster del ácido 2,2-difenilpropiónico obtenible en concordancia con la patente WO 02/32 899 (compuesto de la fórmula 1, con X⁻ = bromuro), se microniza con un de chorro de aire del tipo consistente en un micronizador de 3 pulgadas, con orificio de 8 mm de anillo de molido, de la firma Sturtevant Inc., 348 Circuit Street, Hannover, MA 02339, USA. Mediante la utilización de nitrógeno, como gas de molido, se ajustan, de una forma preferible, los siguientes parámetros de molido:

Presión de molido: 5,5 bar; presión de alimentación: 5,5 bar;

Aprovisionamiento: 19 g/minuto.

Métodos de medición

I) Determinación del tamaño de partícula del micronizado del compuesto de la fórmula 1 (X⁻ = bromuro)

La utilización del aparato, se realizó en concordancia con las instrucciones de servicio del fabricante:

| | |
|--|---|
| Agregado de medición: | Espectrómetro de difracción por láser (HELOS), Sympatec |
| Unidad de dispersión: | dispersor en seco RODOS con embudo de succión, Sympatec |
| Cantidad de muestra: | 200 mg ± 15 mg |
| Abastecimiento del producto: | conducto oscilante Vibri, de la firma Sympactec |
| Frecuencia del conducto de vibración: | ascendente hasta un 100% |
| Duración del abastecimiento de la muestra: | de 15 a 25 segundos (en el caso de 200 mg) |
| Amplitud de combustión: | aprox. 100 mm (márgenes de medición: 0,9-200 mg) |
| Tiempo de medición/tiempo de espera: | aprox. 15 segundos (en el caso de 200 mg) |
| Tiempo del ciclo: | 20 ms |
| Arranque/paro, al: | 1% con respecto al canal 28 |
| Gas dispersor: | aire a presión |
| Hipotensión: | Máxima |
| Modo de evaluación: | HRLD |

ES 2 318 298 T3

Preparación de las muestras/abastecimiento de las muestras

Se procede a pesar aproximadamente 200 mg de la sustancia en ensayo, en una hoja del tipo tarjeta. Con una hoja del tipo tarjeta adicional, se procede a triturar la totalidad de los aglomerados más gruesos. Se procede, a continuación, a esparcir la materia en polvo, finamente repartida, sobre la mitad delantera del conducto oscilante (a partir de aproximadamente 1 cm con respecto al borde delantero).

Después del inicio de la medición, se procede a variar la frecuencia del conducto oscilante, de tal forma que, el abastecimiento de la muestra, acontezca lo más continuamente posible. La cantidad de producto, no debe no obstante ser demasiado grande, con objeto de que se consiga una dispersión suficiente.

II) *Determinación del tamaño de partícula de la lactosa:*

La utilización del aparato, se realizó en concordancia con las instrucciones de servicio del fabricante:

| | |
|--|--|
| Agregado de medición: | Espectrómetro de difracción por láser (HELOS), Sympatec |
| Unidad de dispersión: | dispersor en seco RODOS con embudo de succión, Sympatec |
| Cantidad de muestra: | 200 mg \pm 15 mg |
| Abastecimiento del producto: | conducto oscilante del tipo VIBRI, de la firma Sympactec |
| Frecuencia del conducto de vibración: | ascendente hasta un 100% |
| Duración del abastecimiento de la muestra: | aprox. 10 segundos (en el caso de 200 mg) |
| Amplitud de combustión: | aprox. 100 mm (márgenes de medición: 0,9-200 mg) |
| Tiempo de medición/tiempo de espera: | aprox. 10 segundos (en el caso de 200 mg) |
| Tiempo del ciclo: | 10 ms |
| Arranque/paro, al: | 1% con respecto al canal 28 |
| Gas dispersor: | aire a presión |
| Hipotensión: | máxima |
| Modo de evaluación: | HRLD |

Preparación de las muestras/abastecimiento de las muestras

Se procede a pesar aproximadamente 200 mg de la sustancia en ensayo, en una hoja del tipo tarjeta. Con una hoja del tipo tarjeta adicional, se procede a triturar la totalidad de los aglomerados más gruesos. La materia en polvo, se conduce al conducto de vibración. Se procede a ajustar una distancia de separación de 1,2 a 1,4 mm, entre el conducto de vibración y el embudo. Después del inicio de la medición, se procede a ampliar el ajuste de la amplitud del conducto oscilante, lo más continuamente posible, hasta un valor del 100%, hacia el final de la medición.

(III) *Determinación de la superficie específica de la lactosa (Método BET de puntos múltiples)*

Principio

La determinación de la superficie específica, acontece procediendo a exponer la muestra en polvo, a una atmósfera de nitrógeno, a diferentes presiones. Mediante el enfriamiento de la muestra, acontece una condensación de la molécula de nitrógeno sobre la superficie de la partícula. La cantidad de nitrógeno condensada, se determina mediante la caída de presión en el sistema, y la superficie específica de la muestra, se calcula mediante la necesidad de superficie del nitrógeno y la porción pesada de la muestra.

La utilización del aparato, se realizó en concordancia con las instrucciones de servicio del fabricante.

ES 2 318 298 T3

Aparato de medición y ajuste

| | | |
|----|----------------------------|---|
| | Aparato de medición: | Tri Star Multi Point BET, de la firma Micrometrics |
| 5 | Estación de calentamiento: | VacPrep 061, de la firma Micrometrics |
| | Calentamiento: | aprox. 12 horas/40°C |
| 10 | Tubo de la muestra: | ½ pulgada; utilización de “filler rod” (varilla de relleno) |
| | Condición de análisis: | 10 punto BET superficie 0,1 a 0,20 p/p0 |
| | Tolerancia P. absoluta: | 5,0 mm Hg |
| 15 | Tolerancia P. relativa: | 5,0% |
| | Tasa de evacuación: | 50,0 mm Hg/segundo |
| 20 | “Unvesticted evac. f.”: | 10,00 mm Hg |
| | Tiempo de evacuación: | 0,1 horas |
| | Espacio libre: | Lower Dejar, tiempo: 0,5 h. |
| 25 | Intervalo de equilibrado: | 20 segundos |
| | Retardo mínimo de equil.: | 600 segundos |
| 30 | Absortivo: | Nitrógeno |

(IV) Determinación del calor de disolución de la lactosa (entalpía de disolución) E_c

35 La determinación de la entalpía de disolución, acontece mediante un calorímetro de disolución del tipo 2225 Precision Solution Calorimeter de la firma Thermometric:

40 El calor de disolución, se calcula mediante el cambio de temperatura que acontece -a raíz del proceso de disolución- y del cambio de temperatura condicionado por el sistema, calculado mediante la línea de base. Antes y después de la rotura de las ampollas, se procede a realizar un calibrado, respectivamente, con una resistencia de calentamiento integrada de una potencia que se conoce exactamente. A dicho efecto, se procede a proporcionar una potencia de calor conocida, al sistema, a través de un transcurso de tiempo fijado, y se determina su origen.

Aparato de medición y ajustes

| | | |
|----|----------------------------|---|
| 45 | Calorímetro de disolución: | calorímetro del tipo 2235 Precision Solution Calorimeter de la firma Thermometric |
| | Célula de reacción: | 100 ml |
| 50 | Resistencia del termistor: | 20,0 kΩ (a 25°C) |
| | Velocidad de agitación: | 500 r.p.m. |
| 55 | Termostato: | Termostato del tipo 2277 Thermal Activity Monitor TAM, firma Thermometric |
| | Temperatura: | 5°±0,0001°C (en 24 horas) |
| 60 | Ampollas de medición: | Ampollas de aplastamiento de 1 ml, firma Thermometric |
| | Obturación: | Estopado de silicona y de cera de abejas, firma Thermometric |
| | Porción de pesada: | de 40 a 50 mg |
| 65 | Agente disolvente: | agua, químicamente pura |

ES 2 318 298 T3

| | | |
|----|---|---|
| | Volumen del agente disolvente: | 100 ml |
| | Temperatura del baño: | 25°C |
| 5 | Disolución dependiente de la temperatura: | Alta |
| | Temperatura de inicio: | -40 mK (± 10 mK) de temperatura de arranque |
| 10 | Interfase: | Interfase accesoria del tipo 2280-002 TAM accessory interface 50 Hz, de la firma Thermometric |
| | Software: | SolCal C 1.1 para WINDOWS |
| 15 | Evaluación: | Evaluación automática con punto de menú del tipo CALCULATION/ANALYSE EXPERIMENT.(Dinámica de la línea de base: calibrado después de la rotura de la ampolla). |

Calibrado eléctrico

20 El calibrado eléctrico, acontece mediante la medición, una vez después, y una vez antes de la rotura de la ampolla. Para la evaluación, se recurre al calibrado, después de la rotura de la ampolla.

| | | |
|----|---------------------------------|--|
| | Cantidad de calor: | 2,5 J |
| 25 | Potencia de calentamiento: | 500 mW |
| | Duración del calentamiento: | 100 segundos |
| 30 | Duración de las líneas de base: | 5 minutos (antes y después del calentamiento). |

Preparación de las formulaciones en polvo en concordancia con la presente invención

(I) Aparatos

35 Para la fabricación de las materias en polvo de inhalación, pueden utilizarse, por ejemplo, las siguientes máquinas y aparatos:

Recipiente de mezcla y, respectivamente, mezclador de las materias en polvo

40 Mezclador de turbulencia de 2 litros de capacidad, del tipo Turbulamischer 2 L, Typ 2C; fabricante, Willy A. Bachofen AG, CH-4500 Basel.

Tamiz manual

45 Tamiz manual de 0,135 mm de anchura de malla.

50 El llenado de las cápsulas de inhalación vacías, mediante materia en polvo de inhalación con contenido en materia activa, puede realizarse manualmente, o a máquina. Pueden utilizarse, para ello, los aparatos que se presentan abajo, a continuación.

Máquina de llenado de cápsulas

55 Máquina de llenado de cápsulas MG2, del tipo G100, fabricante: MG2 S.r.l., I-40065 Pian de Macina di Pianoro (BO), Italia.

Ejemplo 1

60 Para la fabricación de la mezcla de las materias en polvo, se utilizan 297,0 g de materia auxiliar (adyuvante) y 3,0 g del compuesto de la fórmula 1, micronizado (en el cual, X⁻, significa bromuro). En los 300 g de materia en polvo de inhalación obtenidos en la mezcla anterior, la porción de materia activa, alcanza un valor correspondiente a un porcentaje del 1% (referido al compuesto de la fórmula 1, con X⁻ bromuro). Esta porción de materia activa, corresponde, con referencia al catión 1' farmacológicamente activo, a una porción o respectivamente, porcentaje, de aproximadamente un 0,825%.

ES 2 318 298 T3

Se procede a cargar, en un recipiente de mezcla de apropiado, a través de un tamiz manual con una anchura de malla de 0,315 mm, aproximadamente 40-45 g de materia auxiliar (adyuvante). A continuación, se procede a tamizar y cargar, de forma alternada, a modo de capas, el compuesto micronizado de la fórmula 1 (con X⁻ = bromuro), en porciones de aproximadamente 450-550 mg, y la materia auxiliar o adyuvante, en porciones de aproximadamente 40-45 g. La adición de la materia auxiliar o adyuvante y de la materia activa, acontece en 7 ó respectivamente 6 capas.

A continuación, se procede a mezclar los componentes cargados mediante tamizado (mezclado: 900 revoluciones por minuto). La mezcla final, se hace pasar, otra vez, dos veces, a través de un tamiz manual y, a continuación, respectivamente, se mezcla (mezclado: 900 revoluciones por minuto).

En concordancia con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, ó de una forma análoga a éste, se pueden obtener las siguientes materias en polvo de inhalación:

Ejemplo 2

| | |
|---|-----------|
| Materia activa <u>1</u> (con X ⁻ = bromuro): | 3,000 g |
| Lactosa monohidratada ^{*)} : | 297,000 g |
| Total: | 300,000 g |

^{*)}La materia auxiliar o adyuvante, se caracteriza mediante los siguientes parámetros:

| | |
|----------------------------|-------------------------|
| Tamaño medio de partícula: | 17,9 µm; |
| Porción fina en un 10%: | 2,3 µm; |
| Superficie específica: | 0,61 m ² /g; |

Ejemplo 3

| | |
|---|-----------|
| Materia activa <u>1</u> (con X ⁻ = bromuro): | 3,000 g |
| Lactosa monohidratada ^{*)} : | 297,000 g |
| Total: | 300,000 g |

^{*)}La materia auxiliar o adyuvante, se caracteriza mediante los siguientes parámetros:

| | |
|----------------------------|-------------------------|
| Tamaño medio de partícula: | 18,5 µm; |
| Porción fina en un 10%: | 2,2 µm; |
| Superficie específica: | 0,83 m ² /g; |

ES 2 318 298 T3

Ejemplo 4

5 Materia activa 1 (con X⁻ = bromuro): 3,000 g
 Lactosa monohidratada^{*)}: 297,000 g
 Total: 300,000 g

10 ^{*)}La materia auxiliar, se caracteriza mediante los
siguientes parámetros:

15 Tamaño medio de partícula: 21,6 µm;
 Porción fina en un 10%: 2,5 µm;
 Superficie específica: 0,59 m²/g;

Ejemplo 5

25 Materia activa 1 (con X⁻ = bromuro): 3,000 g
 Lactosa monohidratada^{*)}: 297,000 g
 Total: 300,000 g

30 ^{*)}La materia auxiliar, se caracteriza mediante los
siguientes parámetros:

35 Tamaño medio de partícula: 16,0 µm;
 Porción fina en un 10%: 2,0 µm;
 Superficie específica: 0,79 m²/g;

Ejemplo 6

45 Materia activa 1 (con X⁻ = bromuro): 6,000 g
 Lactosa monohidratada^{*)}: 294,000 g
50 Total: 300,000 g

55 ^{*)}La materia auxiliar, se caracteriza mediante los
siguientes parámetros:

60 Tamaño medio de partícula: 17,9 µm;
 Porción fina en un 10%: 2,3 µm;
 Superficie específica: 0,61 m²/g;

65

ES 2 318 298 T3

Ejemplo 7

Materia activa 1 (con X⁻ = bromuro): 6,000 g
5 Lactosa monohidratada^{*)}: 294,000 g
Total: 300,000 g

10 ^{*)}La materia auxiliar, se caracteriza mediante los
siguientes parámetros:

Tamaño medio de partícula: 18,5 µm;
15 Porción fina en un 10%: 2,2 µm;
Superficie específica: 0,83 m²/g;

20 Ejemplo 8:

Materia activa 1 (con X⁻ = bromuro): 1,500 g
25 Lactosa monohidratada^{*)}: 298,500 g
Total: 300,000 g

30 ^{*)}La materia auxiliar, se caracteriza mediante los
siguientes parámetros:

Tamaño medio de partícula: 17,9 µm;
35 Porción fina en un 10%: 2,3 µm;
Superficie específica: 0,61 m²/g;

40 Ejemplo 9

Materia activa 1 (con X⁻ = bromuro): 1,500 g
45 Lactosa monohidratada^{*)}: 298,500 g
Total: 300,000 g

50 ^{*)}La materia auxiliar, se caracteriza mediante los
siguientes parámetros:

Tamaño medio de partícula: 18,5 µm;
55 Porción fina en un 10%: 2,2 µm;
Superficie específica: 0,83 m²/g;

60
65

ES 2 318 298 T3

Ejemplo 10

Materia activa 1 (con X⁻ = bromuro): 6,000 g
5 Dextrosa monohidratada*¹): 294,000 g
Total: 300,000 g

10 *¹)La materia auxiliar, se caracteriza mediante los siguientes parámetros:

Tamaño medio de partícula: 18,5 µm;
15 Porción fina en un 10%: 2,2 µm;

20 Ejemplo 11

Materia activa 1 (con X⁻ = bromuro): 1,500 g
25 Dextrosa monohidratada*¹): 298,500 g
Total: 300,000 g

30 *¹)La materia auxiliar, se caracteriza mediante los siguientes parámetros:

Tamaño medio de partícula: 17,9 µm;
35 Porción fina en un 10%: 2,3 µm;

Ejemplo 12

40 Materia activa 1 (con X⁻ = bromuro): 3,000 g
Dextrosa monohidratada*¹): 297,000 g
45 Total: 300,000 g

*¹)La materia auxiliar, se caracteriza mediante los siguientes parámetros:

50 Tamaño medio de partícula: 18,5 µm;
Porción fina en un 10%: 2,2 µm;

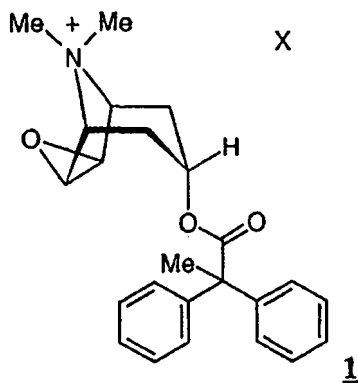
55 Las formulaciones a título de ejemplo anteriormente mencionadas, arriba, puede llenarse, en cantidades apropiadas, en medios de envasado adecuados, como por ejemplo, en cápsulas de polipropileno, o pueden aplicarse directamente en inhaladores de materias en polvo, de múltiples dosis.

60

65

REIVINDICACIONES

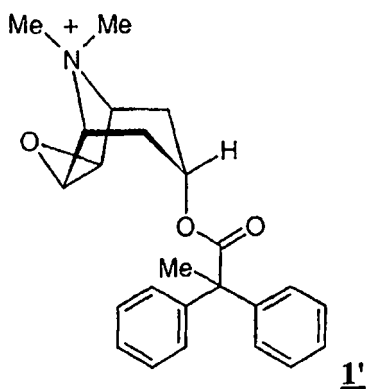
1. Materia en polvo, para inhalación, que contiene, como única materia activa, un hidrato de la fórmula 1



25 en donde, X^- , representa un anión farmacéuticamente compatible, en mezcla con una materia auxiliar o adyuvante fisiológicamente inofensivo, **caracterizado** por el hecho de que, la materia auxiliar, tiene un tamaño medio de partícula correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van de 12 a 35 μm , y por el hecho de que, la materia auxiliar o adyuvante, presenta una porción fina correspondiente a un porcentaje del 10%, de un tamaño medio de partícula de 0,5 a 6 μm .

30 2. Materia en polvo, para inhalación, según la reivindicación 1, **caracterizada** por el hecho de que, el anión X^- se elige de entre el grupo consistente en cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluenosulfonato.

35 3. Polvo de inhalación, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizado** por el hecho de que, el contenido de materia activa, referido al catión farmacológicamente activo de la fórmula 1',



es el correspondiente a un valor comprendido entre un 0,0008 y un 33%.

55 4. Materia en polvo de inhalación, según la reivindicación 1, 2 ó 3, **caracterizado** por el hecho de que, la materia activa fisiológicamente inofensiva, se elige de entre el grupo consistente en los monosacáridos, los disacáridos, los oligo- y polisacáridos, los polialcoholes de la ciclodextrina, los aminoácidos o también de sus sales.

60 5. Materia en polvo de inhalación, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** por el hecho de que, la materia activa, presenta una superficie específica correspondiente a un valor que va de 0,1 a 2 m^2/g .

65 6. Uso de una materia en polvo de inhalación, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, de una forma particular, para el tratamiento de COPD y/o asma.

7. Cápsula que contiene una materia en polvo de inhalación, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

ES 2 318 298 T3

8. Cápsula, según la reivindicación 7, **caracterizada** por el hecho de que, el material de la cápsula, consiste en plástico sintético.

5 9. Equipo de inhalación, a modo de “kit”, consistente en una cápsula según una cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8, y un inhalador, el cual puede utilizarse para la aplicación de materias en polvo de inhalación a partir de cápsulas que contienen materias en polvo.

10 10. Equipo de inhalación, o modo de “kit”, según la reivindicación 9, **caracterizado** por hecho de que, el inhalador, se **caracteriza** por una caja 1, la cual contiene dos ventanas 2, una tapa 3, en la cual se encuentran dispuestas aperturas de entrada de aire, y la cual se encuentra equipada con un tamiz 5, fijado sobre una carcasa de tamizado 4, una cámara de inhalación 6 ensamblada con una tapa 3, en la cual se encuentra previsto un pulsador 9 móvil con respecto y contra un muelle o resorte 8, pulsador éste que está provisto de dos agujas afiladas 7, una boquilla 12 unida de forma abatible, sobre un eje 10, con la caja 1, la tapa 3 y una caperuza 11, así como orificios de paso de aire 13, para el ajuste de la resistencia a la circulación de aire.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

