



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 291 452**

⑮ Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/72 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **02712031 .0**

⑯ Fecha de presentación : **05.02.2002**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1359902**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **12.11.2003**

⑭ Título: **Formulación bimodal de polvo seco para inhalación.**

⑯ Prioridad: **06.02.2001 GB 0102902**
12.04.2001 GB 0109215

⑮ Titular/es: **Innovata Biomed Limited**
The Ziggurat, Grosvenor Road
St. Albans AL1 3HW, GB

⑯ Fecha de publicación de la mención BOP: **01.03.2008**

⑯ Inventor/es: **Sanders, Mark**

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente: **01.03.2008**

⑯ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 291 452 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

Formulación bimodal de polvo seco para inhalación.

5 La presente invención se refiere a un nuevo medicamento, a nuevas formulaciones que comprenden el medicamento y a nuevos métodos de tratamiento.

10 La patente UK nº 1.242.211 describe productos de combinación farmacéutica que comprenden cromogluconato sódico y sulfato de isoprenalina como ingredientes activos y en los que el tamaño de partícula de cada uno de los ingredientes activos está comprendido en el intervalo entre 1 y 10 μm .

15 La patente europea nº 0.663.815 describe un polvo para inhalación que comprende una sustancia activa micronizada y un excipiente farmacéuticamente activo en el que el excipiente contiene una fracción gruesa que tiene un tamaño de partícula medio de 20 μm o más y una fracción fina con un tamaño de partícula medio de 10 μm o menos.

20 La solicitud de patente internacional nº WO 01/60341, que es una publicación intermedia adicional, describe una formulación “bimodal” que comprende partículas finas para la administración a los pulmones y de partículas gruesas para la administración al tubo digestivo. Sin embargo, dichas composiciones bimodales no ofrecen ninguna mejora concreta en las terapias de inhalación por sí mismas.

25 La solicitud de patente francesa nº 2.584.604 describe una forma de dosificación farmacéutica nueva para administración oral, entérica que comprende un polvo fino (<100 μm) y cristales gruesos (500 a 700 μm). Sin embargo, dicha composición no es adecuada para la administración, por ejemplo por inhalación.

30 La solicitud de patente internacional nº WO 98/31352 describe una terapia para inhalación que comprende una mezcla, por ejemplo, de fumarato de formoterol micronizado dihidratado (MMD <3 μm) y budenosida micronizada (tamaño de partícula <3 μm).

35 Los autores han descubierto actualmente de forma sorprendente que la administración de una combinación de ingredientes activos cada uno de los cuales tiene diferentes tamaños de partícula puede presentar ventajas. En particular, se ha descubierto que una terapia de combinación que comprende un ingrediente activo grueso y un ingrediente activo fino es especialmente útil en el tratamiento de trastornos respiratorios.

40 Por lo tanto, según la invención los solicitantes proporcionan una composición farmacéutica bimodal que comprende cantidades eficaces de (i) un ingrediente activo en partículas gruesas y (ii) un ingrediente activo en partículas finas, caracterizado porque el ingrediente grueso posee un diámetro aerodinámico medio másico (MMDA) mayor que el del ingrediente fino, siendo el MMAD del ingrediente activo grueso de 4 a 20 μm y siendo el MMAD del ingrediente activo fino de 1 a 4 μm , y en el que el ingrediente grueso comprende un agente que es activo en las vías respiratorias central/superior de un paciente.

45 El tamaño de partícula se define normalmente utilizando el diámetro aerodinámico medio másico (MMAD). Por lo tanto, en lo sucesivo cualquier referencia a los tamaños de partículas específicos debería considerarse como que significa MMAD a menos que se defina de otra manera tal como, por ejemplo, diámetro aerodinámico. Aunque los tamaños de las partículas gruesas y finas pueden variar, debe entenderse que el ingrediente grueso posee un diámetro mayor que el ingrediente fino. Es decir, la mayoría, en masa, de las partículas del ingrediente grueso posee diámetros aerodinámicos mayores que la mayoría de las partículas del ingrediente fino.

50 Con tal que la composición sea bimodal como se describió anteriormente en la presente memoria, el tamaño de partícula aerodinámica del ingrediente grueso puede estar comprendido entre 4 y 20 μm , preferentemente entre 4 y 20 μm p. ej., 6 μm . Es decir, al menos el 50% en peso de las partículas tiene un diámetro de partícula aerodinámico de 6 μm . El tamaño de partícula aerodinámico del ingrediente fino puede estar comprendido entre 1 y 4 μm , p. ej. 1 μm . Es decir, por lo menos el 50% p/p de las partículas tienen un diámetro de partícula aerodinámico de 1 μm .

55 El ingrediente grueso comprende un agente que es activo en las vías respiratorias centrales/superiores de un paciente, mientras que el ingrediente fino puede comprender un agente que es activo en la periferia pulmonar.

60 En una realización de la invención la composición de la invención puede utilizarse en el tratamiento de algunos trastornos que se conoce que están afectados por corticoesteroides y/o β -agonistas. Así por ejemplo la composición farmacéutica puede ser útil en el tratamiento de trastornos no endocrinos incluyendo la alergia, anafilaxis, arteritis, collagenosis, trastornos sanguíneos, trastornos cardiovasculares, trastornos gastrointestinales, hipercalcemia, trastornos musculares, trastornos oculares, trastornos renales, enfermedad respiratoria, trastornos reumáticos y trastornos cutáneos.

65 En una realización preferida de la invención la composición farmacéutica es útil, entre otros, en el tratamiento de trastornos respiratorios. En dicha composición el ingrediente fino puede comprender preferentemente un medicamento antiinflamatorio, tal como un corticoesteroide, mientras que el ingrediente grueso puede comprender un broncodilatador.

ES 2 291 452 T3

El ingrediente grueso comprende un medicamento que es activo en las vías respiratorias central/superior de un paciente, tal como un broncodilatador, un agente mucolítico, un antibiótico, etc.

Los broncodilatadores utilizados en la composición de la invención pueden seleccionarse de, pero no se limitan a,

- 5 β_2 -agonistas p. ej. fenoterol, formoterol, pirbuterol, reproterol, riniteterol, salbutamol, salmeterol y terbutalina; estimulantes beta no selectivos tales como isoprenalina; broncodilatadores de xantina, p. ej. teofilina, aminofilina y teofilinato de colina; anticolinérgicos, p. ej., bromuro de ipratropio; isómeros y/o sus combinaciones.

Los corticoesteroides utilizados en la composición de la invención pueden seleccionarse de, pero no se limitan a,

- 10 dipropionato de clometasona, fluticasona, budesonida, flunisolida, ciclesonida, triamcinolona, p. ej. acetonida y mometasona; isómeros y/o sus combinaciones.

Las combinaciones específicas de medicamentos que pueden mencionarse incluyen combinaciones de esteroides, tales como, dipropionato de beclometasona y formoterol; dipropionato de beclometasona y salmeterol; fluticasona y

- 15 formoterol; fluticasona y salmeterol; budesonida y formoterol; budesonida y salmeterol; flunisolida y formoterol; y flunisolida y salmeterol; también está dentro del alcance de la invención incluir combinaciones de uno o más de los esteroides mencionados anteriormente con uno o más de los β_2 -agonistas mencionados anteriormente.

La composición más preferida de la invención es la que comprende una combinación de fluticasona, o uno de sus

- 20 ésteres farmacéuticamente aceptables, p. ej. el éster propionato, y formoterol, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En la composición de la combinación broncodilatador/corticoesteroide es preferible que el ingrediente grueso comprenda un broncodilatador y el ingrediente fino comprenda un corticoesteroide.

- 25 Alternativamente, la composición de la invención puede administrar uno o más medicamentos generalmente activos, en cuyo caso el ingrediente grueso puede comprender, por ejemplo, un broncodilatador y el ingrediente fino puede comprender un ingrediente activo, tal como un antibiótico o una macromolécula grande. Ejemplos de dichas macromoléculas grandes incluyen, pero no se limitan a, polipéptidos, tales como insulina, hormona del crecimiento, leuprolida, interferón, paratirina y similares; compuestos analgésicos, tales como morfina, M6G y fentanilo.

El ingrediente fino y/o el ingrediente grueso pueden, por ejemplo, incluir también un potenciador de absorción.

Alternativamente, o además, el ingrediente grueso puede incluir también un agente de señalización, por ejemplo,

- 35 un agente aromatizante. La expresión agente aromatizante debería considerarse de modo que incluya agentes edulcorantes. Pueden utilizarse algunos agentes aromatizantes convencionalmente conocidos. Dichos agentes aromatizantes incluyen, pero no se limitan a, aceite de menta, mentol, azúcar, aspartamo, ciclamatos y sacarina, y sus sales, o cualquiera de las combinaciones citadas anteriormente.

- 40 Por consiguiente, en esta realización de la invención el ingrediente grueso puede comprender un agente de señalización y un ingrediente activo que es activo en las vías respiratorias central/superior de un paciente, mientras que el ingrediente fino puede comprender un agente que es activo en la periferia pulmonar.

- 45 Así según unas características adicionales de la invención los solicitantes proporcionan una composición farmacéutica como la descrita en la presente memoria anteriormente que comprende un ingrediente fino que comprende un primer ingrediente activo y un ingrediente grueso que comprende un agente de señalización y un segundo ingrediente activo.

- 50 Cuando el ingrediente grueso comprende un agente de señalización y un segundo ingrediente activo, el agente de señalización y el segundo ingrediente activo pueden comprender partículas de tamaños de partícula aerodinámicos sustancialmente similares.

- 55 Alternativamente, el agente de señalización puede comprender partículas que son sustancialmente de mayor tamaño de partícula aerodinámica que el segundo ingrediente activo. Por lo tanto, aunque no es esencial, dichas composiciones pueden opcionalmente estar en forma de una composición trimodal.

La composición farmacéutica preferida de la invención es la más ventajosa en el tratamiento de los trastornos respiratorios y especialmente del asma y de la neumopatía obstructiva crónica (COPD).

- 60 En el tratamiento de los trastornos respiratorios y/o generalizados puede administrarse la composición farmacéutica al aparato respiratorio. Por lo tanto, la administración al aparato respiratorio puede comprender la administración bucal, la administración nasal o la administración por inhalación. El modo preferido de administración al aparato respiratorio es por inhalación en los pulmones. Por lo tanto, la composición farmacéutica puede administrarse mediante un inhalador, p. ej., un inhalador con dosímetro o un inhalador en polvo seco, un insuflador o un nebulizador, o cualquiera de los demás métodos convencionalmente conocidos de administración de medicamentos inhalables.

Cuando se administra por inhalación la composición farmacéutica puede estar en forma de un aerosol presurizado. Así, según una característica adicional de la invención los solicitantes proporcionan una formulación farmacéutica ade-

cuada para la administración mediante un aerosol presurizado que comprende una composición farmacéutica tal como la descrita en la presente memoria anteriormente mezclada con al menos un propelador adecuado y opcionalmente con un tensioactivo o una mezcla de tensioactivos. El propelador es preferentemente un propelador sin CFC, tal como hidrofluoroalcano (HFA). Puede utilizarse cualquier propelador HFA convencionalmente conocido, incluyendo los descritos en, por ejemplo, las patentes EP 0372777, WO 91/04011, WO 91/11173, WO 91/11495 y WO 91/14422. Sin embargo, el HFA más preferido es un hidrofluoroalcano tal como fluorometano o un fluoroetano o una mezcla de hidrofluoroalcanos. Dichos hidrofluoroalcanos incluyen, pero no se limitan a, triclorofluorometano, diclorodifluorometano, 1,2-diclorotetrafluoroetano, triclorotrifluoroetano y cloropentafluoroetano. El más preferido es el HFA 134 (1,1,1,2-tetrafluoroetano) o HFA 227. La cantidad de impulsor presente puede variar, pero generalmente la composición farmacéutica para la relación de propelador será de 1 a 300 a 1 a 5. Pueden utilizarse también mezclas de propulsores, por ejemplo, una mezcla de HFA 134 y HFA 227. La composición de aerosol de la invención puede ser una solución o una suspensión del ingrediente activo con un propelador.

La formulación de aerosol presurizado de la invención puede administrarse en cualquier aparato de inhalación conocido.

En otra realización la composición farmacéutica puede administrarse como una formulación en polvo seco. Así, según la invención los solicitantes proporcionan una formulación farmacéutica adecuada para la administración mediante un inhalador de polvo seco que comprende una composición farmacéutica como la descrita anteriormente en la presente memoria opcionalmente mezclada con un adyuvante, diluyente o vehículo adecuado. Cuando la formulación incluye un adyuvante, diluyente o portador, puede utilizarse cualquiera de los ingredientes utilizados convencionalmente en las formulaciones en polvo seco, tales como azúcares, estos incluyen, pero no se limitan a, dextrano, manitol y lactosa, p. ej. α -lactosa monohidratada. Preferentemente, la relación de composición farmacéutica a portador es de 0,01:1 a 50:1.

La formulación en polvo seco de la invención puede administrarse en cualquier aparato de inhalación convencionalmente conocido.

En un inhalador de polvo seco el ingrediente grueso y el ingrediente fino pueden administrarse simultánea, sucesivamente o por separado.

Sin embargo, el aparato preferido es el disponible comercialmente como CLICKHALER que se describe en la solicitud de patente internacional nº WO 92/00771 y/o TECHNOHALER que se describe en la solicitud de patente internacional nº WO 93/16748.

Alternativamente, la formulación puede administrarse mediante un nebulizador convencional. Una formulación para nebulizador adecuada consiste en una suspensión de una composición farmacéutica de la invención en forma finamente dividida en un disolvente isotónico esterilizado. La suspensión puede nebulizarse mediante un chorro de aire, goteando sobre una placa vibrante ultrasónica, forzando a través de pequeños orificios u otros tipos conocidos de nebulizador, incluyendo los nebulizadores de dosis unitarias, incluyendo los descritos por Dolovich, M., "New Propellant-free Technologies under Investigation", *J. Aerosol Medicine*, 1999; 12 (supl. 1:S9-S17, tales como, Respimat (de Boehringer Ingelheim), AERxTM (de Aradigm), y AeroDose (de Aerogen).

Para la terapia de inhalación la composición farmacéutica se microniza preferentemente o se reduce de tamaño por otros mecanismos reconocidos tales como el secado por atomización, moliuración conjunta, etc.

La dosis de la composición farmacéutica administrada a un paciente puede variar dependiendo, entre otros, de la naturaleza y gravedad del trastorno que se está tratando y del método de administración. Así, por ejemplo, cuando el producto farmacéutico incluye un antibiótico o cuando el modo de administración es, mediante nebulizador, entonces la dosificación está comprendida preferentemente en el intervalo entre 1 μ g y 500 mg. Este puede ser de 1 μ g a 500 mg por dosis medida o actuación o, alternativamente, de 1 μ g a 500 mg de una cantidad de dosis medidas o actuaciones. Alternativamente, especialmente cuando se utilizan otros modos de administración la dosis puede estar en el intervalo entre 1 μ g y 300 mg, más preferentemente entre 1 μ g y 200 mg y especialmente entre 1 μ g y 5 mg.

En una realización especialmente preferida cada dosis medida o actuación del inhalador contendrá generalmente de 3 μ g a 200 μ g de la fracción gruesa, p. ej., un broncodilatador, preferentemente de 3 a 50 μ g; y de 20 μ g a 1.000 μ g de una fracción fina, p. ej., un corticoesteroide, preferentemente de 20 a 500 μ g. La frecuencia de administración de la composición farmacéutica de la invención variará, pero lo más preferentemente, la composición farmacéutica se administrará de una a dos veces al día.

En la invención, los ingredientes gruesos y finos pueden administrarse simultánea, sucesivamente o por separado.

En una realización preferida el ingrediente grueso se administra a las vías respiratorias centrales o superiores de un paciente y los ingredientes finos se administran a la periferia pulmonar. En la realización más preferida los ingredientes grueso y fino se administran simultáneamente como una composición única como se describe anteriormente en la presente memoria. Alternativamente, en particular si el ingrediente grueso comprende, por ejemplo, un broncodilatador, los ingredientes gruesos y finos pueden administrarse sucesivamente. Así, por ejemplo, el método puede comprender la administración del ingrediente grueso, seguida de la administración sucesiva del ingrediente fino.

Según una característica adicional de la invención los solicitantes proporcionan la utilización de (i) un broncodilatador en partículas gruesas y (ii) un agente antiinflamatorio en partículas finas en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno respiratorio, caracterizado porque el ingrediente grueso posee un diámetro aerodinámico medio másico mayor (MMAD), siendo el MMAD del ingrediente activo grueso de 4 a 20 μm , y siendo el 5 MMAD del ingrediente activo fino de 1 a 4 μm , y en el que el ingrediente grueso comprende un agente que es activo en las vías respiratorias central/superior de un paciente.

En una realización adicional de la invención el ingrediente fino puede comprender una macromolécula como la descrita en la presente memoria anteriormente, un antibiótico, un agente mucolítico, etc., opcionalmente en combinación 10 con un potenciador de absorción.

Cuando se incluye un agente de señalización, el agente de señalización puede administrarse simultánea, sucesivamente o por separado con los ingredientes activos. Alternativamente, el agente de señalización puede administrarse simultáneamente con uno u otro de los ingredientes grueso o fino, mientras se administra por separado sucesivamente 15 con el otro ingrediente grueso o fino. Dado que el agente de señalización está comprendido preferentemente o sustancialmente de partículas gruesas, entonces en una realización preferida de la invención el agente de señalización puede administrarse simultáneamente con el ingrediente grueso.

El trastorno respiratorio que puede tratarse utilizando la composición de la invención puede ser COPD, y los 20 ingredientes fino y gruesos pueden ser un corticoesteroide y/o broncodilatador.

El agente antiinflamatorio y el broncodilatador pueden administrarse en composiciones separadas, que pueden administrarse simultánea, sucesivamente o por separado o como un producto de combinación individual. Cada dosis medida o actuación del inhalador generalmente contendrá entre 3 μg y 50 μg del broncodilatador y de 20 μg a 500 μg 25 del agente anti-inflamatorio. La frecuencia de administración de la composición farmacéutica de la invención variará, pero lo más preferente, la composición farmacéutica se administrará una o dos veces al día en, por ejemplo, el tratamiento del asma.

En una realización preferida, el método de tratamiento que utiliza la invención comprende la administración de 30 una cantidad terapéuticamente eficaz de un corticoesteroide y un broncodilatador como composición farmacéutica tal como la descrita anteriormente en la presente memoria.

En una terapia de combinación de broncodilatador/corticoesteroide, la proporción de broncodilatador a corticoesteroide en la composición según la invención puede variar, pero preferentemente está dentro del intervalo entre 1:0,4 35 y 1:167.

Los solicitantes proporcionan además un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica como la descrita en la presente memoria anteriormente que comprende mezclar un ingrediente activo grueso con un 40 ingrediente activo fino, y opcionalmente al mismo tiempo o sucesivamente mezclar un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Puede administrarse simultánea, sucesivamente o por separado una variedad de medicamentos con la composición de la invención. Dichos medicamentos generalmente son antibióticos, broncodilatadores u otros fármacos contra el asma. Dichos medicamentos incluyen, pero no se limitan a β_2 -agonistas, p. ej. fenoterol, formoterol, pirbuterol, 45 reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol y terbutalina; estimulantes beta no selectivos tales como isoprenalina; broncodilatadores de xantina, p. ej. teofilina, aminofilina y teofilinato de colina; anticolinérgicos, p. ej., bromuro de ipratropio; estabilizadores de mastocitos, p. ej. cromoglucato sódico y ketotifeno; agentes bronquiales anti-inflamatorios, p. ej. nedocromil sódico; y esteroides, p. ej. dipropionato de beclometasona, fluticasona, budenosida, ciclesonida, 50 triamcinolona, p. ej. acetonida, y flunisolida; y sus combinaciones.

50 La invención se ilustrará a continuación pero no se limitará al ejemplo siguiente.

Ejemplo 1

55 Formulación

Se preparó una formulación para inhalación de polvo seco bimodal que comprende:

como ingrediente grueso - 6 μg de fumarato de formoterol con un diámetro de partícula de 5 a 60 6 μm

como ingrediente fino - 100 μg de propionato de fluticasona con diámetro de partícula de 2 a 3 μm .

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica bimodal que comprende cantidades eficaces de (i) un ingrediente activo en partículas gruesas y (ii) un ingrediente activo en partículas finas, **caracterizada** porque el ingrediente grueso posee un diámetro aerodinámico medio másico (MMDA) mayor que el del ingrediente fino, siendo el MMAD del ingrediente activo grueso de 4 a 20 μm y siendo el MMAD del ingrediente activo fino de 1 a 4 μm , y en el que el ingrediente grueso comprende un agente que es activo en las vías respiratorias central/superior de un paciente.
- 10 2. Una composición farmacéutica bimodal según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el ingrediente activo fino comprende un agente que es activo en la periferia pulmonar.
- 15 3. Una composición farmacéutica bimodal según cualquier de las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizada** porque el tamaño de partícula aerodinámica del ingrediente grueso es de 4 a 20 μm .
- 20 4. Una composición farmacéutica bimodal según la reivindicación 3, **caracterizada** porque al menos el 50% p/p de las partículas gruesas tiene un tamaño de partícula aerodinámica de 4 a 12 μm .
- 25 5. Una composición farmacéutica bimodal según la reivindicación 4, **caracterizada** porque al menos el 50% p/p de las partículas gruesas tiene un tamaño de partícula aerodinámica de 6 μm .
- 30 6. Una composición farmacéutica bimodal según cualquier reivindicación anterior, **caracterizada** porque el tamaño de partícula aerodinámica del ingrediente fino es de 1 a 4 μm .
- 35 7. Una composición farmacéutica bimodal según la reivindicación 6, **caracterizada** porque al menos el 50% p/p de las partículas finas tiene un tamaño de partícula aerodinámica de 1 a 4 μm .
- 40 8. Una composición farmacéutica bimodal según la reivindicación 7, **caracterizada** porque al menos el 50% p/p de las partículas finas tiene un tamaño de partícula aerodinámica de 1 μm .
- 45 9. Una composición farmacéutica bimodal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores **caracterizada** porque la composición farmacéutica es adecuada para el tratamiento de uno o más trastornos seleccionados de entre alergia, anafilaxis, arteritis, collagenosis, trastornos sanguíneos, trastornos cardiovasculares, trastornos gastrointestinales, hipercalcemia, trastornos musculares, trastornos oculares, trastornos renales, enfermedad respiratoria, trastornos reumáticos y trastornos cutáneos.
- 50 10. Una composición farmacéutica bimodal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores **caracterizada** porque la composición incluye un agente de señalización.
- 55 11. Una composición bimodal según la reivindicación 10 **caracterizada** porque el agente de señalización está comprendido en el ingrediente grueso.
- 60 12. Una composición bimodal según la reivindicación 11 **caracterizada** porque el agente de señalización grueso crea una composición trimodal.
- 65 13. Una composición farmacéutica bimodal según la reivindicación 9 **caracterizada** porque la composición farmacéutica es adecuada para el tratamiento de trastornos respiratorios.
- 70 14. Una composición farmacéutica bimodal según la reivindicación 13, **caracterizada** porque el ingrediente fino comprende un agente antiinflamatorio.
- 75 15. Una composición farmacéutica bimodal según la reivindicación 13 o 14, **caracterizada** porque el ingrediente grueso comprende un brocodilatador.
- 80 16. Una composición farmacéutica bimodal según la reivindicación 14, **caracterizada** porque el agente anti-inflamatorio es un corticosteroide.
- 85 17. Una composición farmacéutica bimodal según la reivindicación 16, **caracterizada** porque el corticoesteroide se selecciona de entre uno o más de beclometasona, fluticasona, budenosida, flunisolida, ciclosonida, triamcinolona y mometasona, y sus ésteres farmacéuticamente aceptables.
- 90 18. Una composición farmacéutica bimodal según la reivindicación 15 **caracterizada** porque el broncodilatador se selecciona de β_2 -agonistas, β -estimulantes no selectivos, broncodilatadores de xantina, anticolinérgicos, isómeros y/o sus combinaciones.
- 95 19. Una composición farmacéutica bimodal según la reivindicación 15 **caracterizada** porque la composición comprende una combinación de fluticasona, o uno de sus ésteres farmacéuticamente aceptables, y formoterol, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

ES 2 291 452 T3

20. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6 **caracterizada** porque al menos uno de los ingredientes activos es generalmente activo en un paciente.
21. Una composición farmacéutica bimodal según la reivindicación 20 **caracterizada** porque el ingrediente activo fino es generalmente activo en un paciente.
22. Una composición farmacéutica bimodal según la reivindicación 21 **caracterizada** porque el ingrediente fino se selecciona de uno o más de, un antibiótico y un medicamento macromolecular.
- 10 23. Una composición farmacéutica bimodal según las reivindicaciones 20 a 22 **caracterizada** porque el ingrediente se administra al aparato respiratorio.
- 15 24. Una composición farmacéutica bimodal según la reivindicación 22 **caracterizada** porque la macromolécula grande se selecciona de uno o más polipéptidos.
- 25 25. Una composición farmacéutica bimodal según la reivindicación 24 **caracterizada** porque la macromolécula se selecciona de entre insulina, hormona del crecimiento, leuprolida, interferón y paratirina.
- 20 26. Una composición farmacéutica bimodal según la reivindicación 22 **caracterizada** porque el medicamento macromolecular es un compuesto analgésico.
27. Una composición farmacéutica bimodal según la reivindicación 26 **caracterizada** porque el compuesto analgésico se selecciona de entre morfina, M6G y fentanilo.
- 25 28. Una composición farmacéutica bimodal según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 27, **caracterizada** porque la composición incluye un potenciador de absorción.
- 30 29. Una composición farmacéutica bimodal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores adecuada para la administración mediante un aerosol presurizado que comprende dicha composición farmacéutica mezclada con al menos un impulsor adecuado.
- 30 30. Una composición farmacéutica bimodal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 adecuada para la administración mediante un inhalador en polvo seco que comprende dicha composición farmacéutica.
- 35 31. Una composición farmacéutica según la reivindicación 30 **caracterizada** porque la composición incluye un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
- 40 32. Una formulación farmacéutica bimodal según la reivindicación 31 **caracterizada** porque la relación de composición farmacéutica a portador es de 0,01:1 a 50:1.
- 45 33. Un inhalador de polvo seco que contiene (i) un ingrediente activo en partículas gruesas y (ii) un ingrediente activo en partículas finas, **caracterizado** porque el ingrediente grueso posee un diámetro aerodinámico medio másico (MMDA) mayor que el del ingrediente fino, siendo el MMAD del ingrediente activo grueso de 4 a 20 μm y siendo el MMAD del ingrediente activo fino de 1 a 4 μm , y en el que el ingrediente grueso comprende un agente que es activo en las vías respiratorias central/superior de un paciente, cuyos ingredientes pueden administrarse simultánea, sucesivamente o por separado.
- 50 34. Una composición farmacéutica bimodal según la reivindicación 13 **caracterizada** porque la dosis individual administrable a un paciente está comprendida en el intervalo desde 1 μg hasta 300 mg.
- 55 35. Una composición farmacéutica bimodal según la reivindicación 13 **caracterizada** porque la dosis individual administrable a un paciente comprende de 3 a 200 μg de la fracción gruesa y de 20 a 1.000 μg de la fracción fina.
36. Una composición farmacéutica bimodal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30 adecuada para la administración mediante un nebulizador que comprende una suspensión de una composición farmacéutica.
- 55 37. Una composición farmacéutica bimodal según la reivindicación 36 **caracterizada** porque la dosis administrada está comprendida en el intervalo desde 1 μg a 500 mg.
- 60 38. Utilización de (i) un ingrediente activo en partículas gruesas y (ii) un ingrediente activo en partículas finas en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno respiratorio, **caracterizada** porque el ingrediente grueso posee un diámetro aerodinámico medio másico (MMDA) mayor que el del ingrediente fino, siendo el MMAD del ingrediente activo grueso de 4 a 20 μm y siendo el MMAD del ingrediente activo fino de 1 a 4 μm , y en el que el ingrediente grueso comprende un agente que es activo en las vías respiratorias central/superior de un paciente.
- 65 39. Utilización según la reivindicación 38 **caracterizada** porque los ingredientes grueso y fino se administran en forma de composición individual.

ES 2 291 452 T3

40. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 38 a 40 **caracterizada** porque el ingrediente grueso incluye un agente de señalización.

5 41. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 38 a 40 en el que el trastorno es COPD.

42. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 38 a 41 **caracterizada** porque el ingrediente fino es un agente antiinflamatorio.

10 43. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 38 a 42 **caracterizada** porque el ingrediente grueso es un broncodilatador.

44. Utilización según la reivindicación 42, en la que el agente antiinflamatorio es un corticoesteroide.

15 45. Utilización de (i) un ingrediente activo en partículas gruesas y (ii) un ingrediente activo en partículas finas en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno generalizado, **caracterizada** porque el ingrediente grueso posee un diámetro aerodinámico medio másico (MMDA) mayor que el del ingrediente fino, siendo el MMAD del ingrediente activo grueso de 4 a 20 μm y siendo el MMAD del ingrediente activo fino de 1 a 4 μm , y en el que el ingrediente grueso comprende un agente que es activo en las vías respiratorias central/superior de un paciente.

20 46. Utilización según la reivindicación 45, **caracterizada** porque la composición se administra por inhalación.

47. Una composición farmacéutica bimodal según la reivindicación 16 **caracterizada** porque la proporción de broncodilatador a agente anti-inflamatorio está dentro del intervalo entre 1:0,4 y 1:167.

25 48. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica bimodal según la reivindicación 1, que comprende mezclar un ingrediente activo grueso con un ingrediente activo fino, y opcionalmente al mismo tiempo o sucesivamente mezclar un adyuvante diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

30

35

40

45

50

55

60

65