



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2001 00511**

(22) Data de depozit: **10.11.1999**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30.11.2009** BOPI nr. 11/2009

(30) Prioritate:

13.11.1998 CH 2286/98

(86) Cerere internațională PCT:

Nr. CH 1999/00528

(87) Publicare internațională:

Nr. WO 00/28979 25.05.2000

(73) Titular:

• **JAGOTEC AG, EPTINGERSTRASSE 51,
CH-4132, MUTTENZ CH**

(72) Inventatori:

• **KELLER MANFRED, HEGEGASSE 7,
D-79189, BAD KROZINGEN DE;**

• **MULLER-WALZ RUDI,**

**HANS-VETTER-STRASSE 108, D-79650,
SCHOPFHEIM DE**

(74) Mandatar:

**ROMINVENT S.A.,
STR. ERMIL PANGRATTI, NR. 35,
SECTOR 1, BUCUREȘTI**

(56) Documente din stadiul tehnicii:

WO 9623485; EP 0272772; 0239798

(54) **PULBERE INHALABILĂ USCATĂ**

(57) Rezumat:

Prin utilizarea stearatului de magneziu în formulele de pulbere uscată inhalabilă, care conțin un purtător inactiv farmaceutic, cu particule cu mărime ce le face neinhaleabile, și o componentă activă farmaceutic, fin divizată, cu particule de mărime ce le face inhaleabile, aceasta îmbunătățește rezistența la umiditate și, implicit, mărește stabilitatea la stocare. Una dintre

caracteristicile pulberii uscate din prezenta invenție este aceea că doza de particule fine FPD sau fracția de particule fine FPF pot fi menținute la valoare ridicată chiar și în condiții relativ extreme de temperatură și umiditate.

Revendicări: 21



RO 122660 B1

1 Invenția se referă la îmbunătățirea stabilității formulelor de pulberi uscate pentru
inhalajii.

3 Formulele de pulbere uscată inhalabilă trebuie să îndeplinească o serie de condiții,
unele contradictorii, dintre care următoarele necesită atenție.

5 Componenta activă trebuie să fie inhalabilă. Pentru a ajunge în plămân, ea trebuie
să fie formată din particule de 1 până la 10 μm . Astfel de particule microfine pot fi obținute
7 de exemplu prin micronizare, prin precipitare controlată din solvenți adecvați sau prin uscare
în spray, când condițiile de desfășurare ale procesului sunt alese, controlate și conduse
9 corespunzător.

Totuși, particulele microfine au un raport nefavorabil (mare) între suprafața exterioară
11 și volum sau masă, și din acest motiv au o energie de suprafață mare. Aceasta se manifestă
prin tendințe puternice de adeziune și coeziune, care conduc la curgere necorespunzătoare
13 și la aglomerări de pulbere. Asemenea pulberi microfine sunt greu de manipulat și sunt
puternic influențate de încărcarea electrostatică, de prelucrare, umiditatea atmosferică și
15 altele.

Pentru a asigura obținerea unei pulberi consistente, o umplere mecanică a inhala-
17 torului de pulbere și o dozare corectă, cât și o eliberare din recipientul de pulbere, pulberea
trebuie să fie fluidă. Proprietăți de curgere corespunzătoare sunt prezente de regulă la
19 particule suficient de mari și, de preferință, sferice, care au o energie de suprafață scăzută
și o suprafață de contact mică.

21 În cazul inhalatoarelor de pulbere cu rezervor, preparatul farmaceutic final se reali-
zează în formă de pat fluidizat, în rezervor. Dozarea se realizează cu un dispozitiv de dozare
23 corespunzător. Dozarea se face volumetric. Dozarea volumetrică exactă a preparatului
necesită, pentru cele mai multe substanțe active, diluarea acestuia cu un adjuvant inactiv far-
25 maceutic, pentru a obține o unitate de dozare, pentru a satisface cerințele de exactitate în
dozare.

27 Pentru inhalatorii de pulbere care eliberează medicamentul din unități predozate
capsule sau blistere, se aplică aceeași restricție pentru funcționarea fără frecare a mașinii
29 de umplere pentru aceste unități de dozare.

În cazul unui inhalator multidoză de pulbere uscată care este prevăzut cu un rezervor,
31 din care dozele individuale sunt extrase cu un mecanism de dozare, medicamentul sub
formă de pulbere vine de obicei în contact cu aerul din atmosferă și poate fi astfel influențat
33 de umiditatea acestuia. Totuși, calitatea medicamentului și a sistemului de inhalare nu trebuie
să se modifice semnificativ datorită factorilor exteriori în timpul depozitării și până la utilizarea
35 din ambalaj.

Pentru a satisface aceste cerințe, substanța activă sub formă de particulele microfine,
37 inhalabile, se amestecă cu substanțe inactivate farmacologic, cu scopul de a obține pulberi
fluide. Diluarea se face astfel încât cantitatea extrasă din inhalator să conțină exact doza
39 dorită. Proporția de excipient preponderent, inactiv farmacologic este prezentă intenționat
cu o mărime a particulelor care le face neinhaleabile. Excipientul servește nu numai la diluare,
41 ci și la asigurarea unei fluidități acceptabile, dacă este posibil bună spre foarte bună.

În cazul acestor amestecuri interactive sau ordonate, substanța purtătoare, de care
43 este legată componenta activă sub formă de particule microfine, prin adeziune, asigură
atingerea și menținerea calității amestecului, respectiv omogenitatea acestuia. În timpul
45 procesului de amestecare, se poate modifica mărimea particulelor substanței purtătoare,
astfel încât o parte semnificativă a acestora să devină inhalabile. Mărimea particulelor
47 purtătorului folosit în acest caz depinde, ca regulă, de cerințele și specificațiile inhalatorului
care urmează să fie folosit la aplicarea formulei. Pentru aceste amestecuri, este necesar ca

RO 122660 B1

În timpul tuturor operațiilor necesare, de prelucrare, transport, depozitare și dozare, să nu se producă o demixare, adică particulele de substanță activă să nu se detașeze de particulele purtătorului. În timpul dispersiei în inhalator, determinată de fluxul respirator al pacientului, particulele componentei active trebuie să se detașeze efectiv, cantitativ de particulele purtătorului, pentru a fi inhalate. Purtătorul este în cele mai multe cazuri lactoza, dar poate fi și manitol, trehaloză sau altă substanță purtătoare potrivită. Unele inhalatoare care se pot obține de pe piață pot conține glucoză ca purtător.

Este cunoscut faptul că proprietățile de curgere ale amestecurilor cerute depind în special de proprietățile fizico-chimice ale purtătorului care, de regulă, se găsește în exces în amestec. De asemenea, este cunoscut că realitatea eliberării particulelor primare de substanță activă prin forțe de forfecare depinde de proprietățile purtătorului, pe lângă proprietățile fizico-chimice și proprietățile specifice ale componentei active și de proprietățile fizice, în special aerodinamice, ale inhalatorului. În acest scop, ca parametru analitic, cantitatea de componentă activă sub formă de particule fine, inhalabile (fine particle dose - numită mai departe FPD), sau fracție de particule fine (fine particle fraction - numită mai departe FPF), este determinată relativ la cantitatea totală de componentă activă, *in vitro*, în așa numiții impactori în cascadă așa cum este descris în diverse farmacopei.

Studii recente demonstrează ca FPF este cu atât mai ridicată cu cât mărimea particulelor de lactoză adăugată este mai mică [M.J. Clarke, U. J. Potter, P. Lucas, M. J. Tobyn și J. N. Staniforth: prezentare de poster la conferința "Drug Delivery to the Lungs VIU" - "Administrarea medicamentelor pentru plămâni" - a societății Aerosol, Londra, 15-16 Dec. 1997; și P. Lucas, M.J. Clarke, K. Anderson, M.J. Tobyn, J.N. Staniforth (1998): "Respiratory drug delivery VI" - "Administrarea de medicamente pentru aparatul respirator", Hilton Head Island, 3-7 Mai 1998, publicată în: R. N. Dalby, P. R. Byron, S. J. Farr (editori): Respiratory drug delivery VI, Interpharm Press, 1998, secvența 243]. Acest procedeu forțează totuși o graniță naturală, deoarece capacitatea de curgere cu particule mai mici devine rapid insuficientă.

Se poate arata că la compararea diferitelor calități de lactoză de aceeași dimensiune (trec prin aceeași sită), o lactoză recristalizată realizează o FPF mai ridicată [N.M. Kassem și D. Ganderton: *J. Pharm. Pharmacol.* 42 (1990), secvența 11 (Suppl.) și **EP-B-0 464 171**]. Acest efect se bazează pe faptul că particulele de substanță activă aderă cu prioritate la locuri cu defecte, crăpături și spărturi, adică la centrul în mod deosebit activați (numiți "active sites" sau "hot spots") ale particulelor purtătorului. Forțele de aderență sunt cele mai puternice în acești centri activați și de aceea detașarea în timpul inhalării este cel mai puțin probabilă. S-a demonstrat, cu ajutorul înregistrărilor electromicroscopice, că particulele de lactoză recristalizată sunt mult mai regulate decât în cazul substanței comercializate în mod uzual.

Este cunoscut că și α -lactoza monohidrat conține de asemenea o cantitate mică de lactoză amorfă, care deranjează structura cristalină regulată și are afinitate pentru zonele activate ale suprafeței cristaline [G. Buckton și P. Darcy: *Int. J. Pharm.* 123 (1995), secvența 265; E.M. Phillips: *Int. J. Pharm* 149 (1997), secvența 267]. În cazul unei umidități atmosferice crescute, apa se poate fixa preferențial pe acești centri amorfi determinând, ca plastifiant, o transformare în forma cristalină stabilă din punct de vedere termodinamic [B.C. Hancock și G. Zografi: *J. Pharm. Sci.* 86 (1997), secvența 1]. Pe de altă parte, aceasta are ca urmare faptul că stabilitatea pe timpul stocării acestor preparate sub formă de pulbere este limitată în cazul unei umidități atmosferice ridicate.

În **WO-A-95/11666**, s-a propus saturarea centrilor activi prin adăugare de lactoză microfină, cu scopul de a pune la dispoziția substanței active la formarea amestecului doar câteva zone de legătură, bogate în energie, pe lactoză. Deoarece detașarea în timpul inhalării

RO 122660 B1

1 necesită puțină energie, trebuie ca FPF să crească semnificativ, ceea ce s-a demonstrat cu claritate. Același lucru este valabil pentru procedeul descris în **WO-A-93/11746**.

3 În *J. Pharm. Pharmacol.* 34: 141-145 (1982), s-a găsit ca adăugarea unei a treia componente pulverulente la un amestec ordonat, dinainte pregătit, de acid salicilic (1%) și
5 sucroză poate influența într-o manieră diferită, stabilitatea fizică a amestecului ternar ca urmare a influenței schimbării de încărcare. Adăugarea de stearat de magneziu în proporție
7 de 0,5-4,0% prejudiciază adeziunea particulelor de acid salicilic la purtătorul sucroză, în același timp proporția particulelor de substanță activă slab legate crește cu creșterea
9 concentrației de stearat de magneziu adăugat. Această descoperire s-a adăugat la modificarea interacțiunii schimbării încărcării pe suprafața particulelor purtătorului - sucroza
11 ca urmare a încărcării electrostatice pozitive a stearatului de magneziu și a încărcării negative a particulelor de acid salicilic și sucroză. Acest efect și faptul că adăugarea unei a
13 treia componente care se atașează preferențial particulelor purtătorului poate disloca particulele de componentă activă din locurile în care s-au fixat, a fost punctat în *J. Pharm.*
15 *Pharmacol.* 31 : 800 (1979). Contrar acestui fapt, prin adăugare de amidon de porumb în concentrație de 2%, adeziunea particulelor de componentă activă se intensifică și cantitatea
17 de componentă activă aderată la sucroză crește, în timp ce prin adăugarea de talc 2%, forțele de adeziune între particule au crescut în general. Efecte asemănătoare au fost
19 descoperite și de N. M. Kassem [teza de doctorat DX187842, Universitatea Londra, 1990] și de asemenea au fost explicate prin proprietățile electrostatice ale părților componente.

21 În **WO-A-87/05213**, pe de altă parte, s-a propus a se folosi la obținerea purtătorului de pulbere pentru inhalare, constând din microparticule ale unui conglomerat, unul sau mai
23 mulți diluanți solizi solubili în apă, ca lactoză, xilitol, manitol, arabinoză sau dextran, cu un lubrifiant ca stearat de magneziu, benzoat de sodiu, siliciu coloidal, ulei hidrogenat sau
25 substanțe grase. Microparticulele au, preferabil, o dimensiune de 30-150 μm și sunt obținute prin adăugarea de lubrifiant la o soluție apoasă a unei părți a diluantului solid, restul de
27 diluant solid se granulează împreună cu acest amestec și se cern granulele obținute. Utilizarea unor astfel de purtători ar trebui, printre altele, să-i îmbunătățească proprietățile
29 de curgere și proprietățile de autoungere.

Oricum, s-a arătat că amestecuri pulverulente, în special interactive, sunt sensibile
31 la umiditatea atmosferică din mediu. De aceea, ele sunt numai parțial potrivite pentru a fi folosite într-un inhalator multidoză cu pulbere uscată, care conține un rezervor pentru
33 pulbere, deoarece acesta nu prezintă o ambalare compactă, sub forma unui dop etanș. Aceasta se manifestă în mod uzual printr-o scădere dramatică a componentei inhalabile a
35 dozei eliberate, care este determinată *in vitro* ca FPD sau FPF. Scăderea se datorează aderării mai puternice a microparticulelor de componentă activă la particulele de purtător,
37 deoarece, începând de la o umiditate relativă a aerului de 60%, prin condensarea vaporilor de apă, se formează punți de lichid în spațiile intermediare, care conduc la energii de
39 legătură mai puternice. Indiciul vizual al acestui proces este formarea de cruste sau aglomerări care nu trebuie însă să fie urmărite în fiecare caz. Procesul este ireversibil
41 deoarece prin uscarea punților lichide apar așa numitele punți solide. Între altele, tendința de a absorbi apa, respectiv capacitatea de absorbție a substanțelor implicate sunt decisive
43 pentru dimensiunea degradării proprietăților pulberii în cazul depozitării în condiții de umiditate ridicată.

45 Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în micșorarea sensibilității amestecurilor pulverulente la umiditate.

47 Conform invenției, soluția la această problemă este utilizarea stearatului de magneziu. S-a demonstrat în mod surprinzător că stearatul de magneziu, prin prezența lui,
49 reduce influența pătrunderii umidității în FPD și FPF în timpul depozitării pulberii inhalabile,

RO 122660 B1

adică împiedică degradarea FPD și a FPF datorată umidității sau cel puțin o încetinește considerabil, măbind astfel stabilitatea formulei pulberii uscate. Calitățile inițiale ale preparatului farmaceutic se păstrează astfel considerabil mai bine decât în cazul preparatelor convenționale, chiar dacă este păstrat în condiții extreme de temperatură și umiditate, îmbunătățirea se concretizează în special prin aceea că influența umidității asupra diametrului particulelor, modificând centrul de masă al acestora (denumit mai departe MMAD) și asupra exactității și a reproductibilității dozei eliberate este prevenită sau semnificativ încetinită. Aceste efecte care reprezintă avantaje ale aplicării invenției sunt reliefate în special în cazul componentelor active sensibile la umiditate deoarece eventuala higroscopicitate a componentei active favorizează absorbția apei și formarea punților lichide. În plus, utilizarea stearatului de magneziu conduce în general la o îmbunătățire a FPD și a FPF. Este posibil ca stearatul de magneziu, pe lângă o protecție generală a substanțelor purtătoare și a componentei active împotriva umidității, să producă o stabilizare a acestora, deoarece transformările de fază morfologice sunt împiedicate sau încetinite.

Invenția se referă la utilizarea stearatului de magneziu pentru îmbunătățirea rezistenței, adică pentru scăderea sensibilității la umiditatea atmosferică a formulilor de pulbere uscată inhalabile. Utilizarea stearatului de magneziu produce o îmbunătățire a stabilității la depozitare și în special o scădere a influenței umidității pătrunse asupra FPF și FPD, ceea ce permite menținerea FPF și FPD la valori ridicate chiar și în condiții comparativ extreme de temperatură și umiditate.

Formulele de pulbere uscată obținute conform invenției conțin un purtător, inactiv farmaceutic, cu particule neinhaleabile din punct de vedere al dimensiunii, o componentă activă farmaceutic fin divizată, cu particule de dimensiuni ce le fac inhalabile (cu un diametru mediu al particulelor de preferabil maximum 10 μm, în special de cel mult 5 μm) și, pentru îmbunătățirea rezistenței la umiditate - stearat de magneziu, componentele fiind prezente sub formă de amestecuri interactive (sau ordonate sau adezive). După preferință, formulele de pulberi uscate pot conține o parte din purtător cu particule inhalabile din punct de vedere al dimensiunii.

Expresia "amestec interactiv" sau "amestec ordonat" sau "amestec adeziv" este uzuală pentru specialiști și cuprinde în cadrul prezentei invenții formule de pulberi uscate, în care purtătorul inactiv farmacologic se află sub formă de particule de mărime ce le face neinhaleabile, sau în mare parte neinhaleabile, și în care particulele microfine de componentă activă sunt legate de purtător prin adeziune (adică nu sunt conținute de purtător de exemplu sub formă de granule).

S-a descoperit că stearatul de magneziu este potrivit pentru îmbunătățirea rezistenței la umiditate a formulilor de pulberi uscate de bază, dorite, indiferent de natura componentei active sau a purtătorului. Îmbunătățirea este deosebit de pregnantă în cazul pulberilor uscate ale căror combinații de componentă activă și purtător, deci fără adăugare de stearat de magneziu, au o sensibilitate ridicată la umiditatea atmosferică și prezintă, de exemplu, la o păstrare timp de 10 zile, neacoperit, la 40°C și umiditate relativă a aerului de 75%, o scădere a FPF cu cel puțin 50%. Se observă o mare sensibilitate a FPF sau a FPD la umiditatea atmosferică dacă componenta activă se prezintă sub forma unei sări sau a unui ester și/sau este comparabil higroscopică sau hidrofilă.

În acest sens, o substanță activă este higroscopică atunci când la o presiune a vaporilor de apă în aerul de uscare >0, adică în contact cu aer cu un conținut în umiditate >0% umiditate relativă, nu poate fi complet uscată, ci conține întotdeauna o anumită cantitate de apă legată prin absorbție [H. Sucker, P. Fuchs și P. Speiser: *Tehnologie farmaceutică*, Editura Georg Thieme, Stuttgart, New York, Ediția a 2-a 1991, pag. 85]. Este

RO 122660 B1

1 deosebit de avantajoasă utilizarea conform invenției a stearatului de magneziu, când
2 componenta activă este comparabil higroscopică și, de exemplu, absoarbe sau reține la
3 depozitare în aer uscat cu o umiditate relativă de cel puțin 50%, aproximativ 0,5% greutate
ca apă legată prin absorbție.

5 O componentă activă pulverulentă este hidrofilă dacă poate fi ușor umectată cu apă,
iar în contextul prezentei invenții, pot fi componente active pulverulente hidrofilice acele
7 substanțe care au un unghi de umectare mai mic de 90° [Martin, Swarbrick și Cammarata:
Farmacie fizică, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft GmbH, (editura științifică) Stuttgart,
9 ediția a 3-a, 1987, pagina 534]. Este deosebit de avantajoasă utilizarea conform invenției a
stearatului de magneziu în cazul componentelor active pulverulente care au un unghi de
11 umectare mai mic de 70°.

13 Utilizarea stearatului de magneziu pentru îmbunătățirea rezistenței la umiditate a
formulelor de pulberi uscate este în mod special preferată în cazul formulelor de pulberi
15 uscate care conțin o componentă activă farmaceutică sub formă de sare sau ester și/sau la
depozitare în aer uscat, cu o umiditate relativă de cel puțin 50%, absoarbe sau reține
aproximativ 0,5% în greutate apă legată, și/sau are un unghi de umectare mai mic de 90° de
17 preferință mai mic de 70°.

19 Utilizarea conform invenției a stearatului de magneziu este de departe foarte
avantajoasă pentru utilizarea în inhalatoare multidoză de pulberi uscate care conțin un rezer-
vor pentru pulbere din care dozele individuale sunt eliberate cu ajutorul unui mecanism de
21 dozare. Dar utilizarea stearatului de magneziu este de asemenea adecvată pentru îmbu-
nătățirea rezistenței la umiditate a unităților predozate care pot fi prezentate, de exemplu,
23 sub formă de capsule.

25 Componenta activă prezentă în formula ce se obține conform invenției poate fi o
componentă activă farmaceutică dorită care poate fi administrată prin inhalare în pulberi
27 uscate. Pentru ca substanța activă să fie inhalabilă, adică să ajungă în plămâni, trebuie să
se prezinte sub formă de particule cu un diametru mediu (măsurat ca MMAD) de aproximativ
10 μm, de exemplu aproximativ 1 până la 10 μm și preferabil aproximativ 1 până la 6 μm.
29 Astfel de particule microfine pot fi obținute în moduri cunoscute sau cunoscute *per se*, de
exemplu prin micronizare, precipitare controlată din solvenți adecvați (de exemplu și din
31 dioxid de carbon supercritic) sau prin uscare în curent în cazul în care condițiile procesului
sunt selectate, controlate și conduse corespunzător.

33 Formulele ce se pot obține conform invenției pot conține ca și componentă activă,
preferabil un beta-mimetic, ca levalbuterol, terbutalin, reproterol, salbutamol, salmeterol,
35 formoterol, fenoterol, clenbuterol, bambuterol, tulobuterol, broxaterol, epinefrină, isoprenalină
sau hexoprenalină, un anticolinergic ca tiotropium, ipratropium, oxitropium sau
37 glicopirronium, un corticosteroid ca butoxicart, rofleponid, budesonid, ciclesonid, mometason,
fluticason, beclometason, loteprednol sau triamcinolon, un antagonist de leucotriene ca
39 andolast, iralucast, pranlucast, imitrodast, seratrodist, zileuton, zafirlucast sau montelucast,
un inhibitor de fosfodiesterază, ca filaminast sau piclamilast, un inhibitor de PAF ca apafant,
41 forapafant sau israpafant, un deschizător al canalelor de potasiu ca amilorid sau furosemid,
un calmant ca morfină, fentanil, pentazocin, buprenorphin, pentidin, tilidin, metadonă sau
43 heroină, agent pentru potență ca sildenafil, alprostadi, sau phentolamină, o peptidă sau
proteină ca insulină, eritropoietin, gonadotropin, sau vasopresin, sau un derivat acceptabil
45 farmaceutic sau sarea acestor compuși. În cazul compușilor activi chirali compușii pot
fi prezent sub forma unui izomer optic activ, a unui amestec diastereoizomeric sau sub formă
47 de racemică; dacă se dorește, formulele conform invenției pot conține două sau mai multe
componente active farmaceutic.

RO 122660 B1

Deoarece sensibilitatea la umiditate reprezintă o problemă importantă în special în cazul în care componenta activă se prezintă sub formă de sare sau ester, utilizarea stearatului de magneziu este avantajoasă în special în cazul formulelor de pulbere uscată care conțin cel puțin o componentă activă farmaceutic sub forma unei sări acceptabile farmaceutic, de exemplu clorură, bromură, iodură, nitrat, carbonat, sulfat, metilsulfat, fosfat, acetat, benzoat, benzosulfonat, fumarat, malonat, tartrat, succinat, citrat, lactat, gluconat, glutamat, edetat, mesilat, pamoat, pantotenat sau hidroxinaftoat, sau o componentă activă farmaceutic sub forma unui ester acceptabil farmaceutic, de exemplu acetat, propionat, fosfat, succinat sau etabonat. Utilizarea stearatului de magneziu este în mod special preferată în formule de pulbere uscată care conțin un beta-mimetic și/sau un anticolinergic și/sau un corticosteroid, sub formă de sare sau ester acceptabile farmaceutic, de exemplu un beta-mimetic sub formă de sare, ca levalbuterol sulfat, formoterol fumarat, formoterol tartrat, salbutamol sulfat sau salmeterol xinafoat (salmeterol-1-hidroxi-2-naftoat), sau un anticolinergic sub forma unei sări, ca de exemplu oxipropium bromid, glicopiroilat (glicopiriniu bromid) ipratropium bromid sau tiotropium bromid, sau un corticosteroid sub forma unui ester, ca de exemplu beclometazon-dipropionat, fluticason-propionat, triamcinolon-16,21-diacetat, triamcinolonacetone-21-acetat, triamcinolonacetone-21-dinatriumfosfat, triamcinolonacetone-21-hemisuccinat, mometason furoat sau loteprednol-etabonat, sau o combinație a acestora, ca de exemplu ipratropium bromid în combinație cu salbutamol sulfat.

În conformitate cu un aspect preferat mai departe, formulele obținute conform invenției pot conține în special și un corticosteroid, ca ciclosenid, rofleponid, fluticason-propionat, mometason-furoat sau loteprednol-etabonat, în combinație cu un beta-mimetic, ca formoterol fumarat, formoterol-tartrat, levalbuterol-sulfat sau salmeterol-xinafoat.

Cantitatea de componentă activă în formulele obținute conform invenției poate varia în limite largi și depinde în mare măsură de componenta activă, și, până la un punct, depinde de inhalatorul de pulbere folosit. În mod tipic, concentrația componentei active poate fi de 0,1 până la 10% în greutate, în special aproximativ 0,1 până la 5% în greutate, raportat la amestecul total. Ocazional pot exista și concentrații mai ridicate sau mai scăzute, în funcție de scop, în care, totuși, concentrația în componentă activă apare rareori sub 0,001% până la 0,01% în greutate.

Pentru o dozare volumetrică exactă a majorității componentelor active, respectiv formule, este necesară diluarea componentei active cu un excipient inactiv farmaceutic, pentru a obține o cantitate dozabilă, cu scopul de a satisface cerințele de acuratețe la dozare. Pentru aceasta, particulele microfine, inhalabile de componentă activă se amestecă cu substanțe farmacologic inactive (purtători). Diluarea se face astfel încât cantitatea eliberată din inhalator să conțină exact doza dorită. Excipientul, inactiv farmacologic, servește nu numai la diluare, ci și la îmbunătățirea fluidității amestecului pulverulent, iar în cazul așa numitelor amestecuri interactive sau ordonate, substanța purtătoare este aceea de care se leagă particulele de componentă activă prin adeziune, pentru a obține și a păstra un amestec corespunzător, respectiv omogen.

Purtătorul se prezintă în formula obținută conform invenției, de preferință, cu o dimensiune a particulelor care le face neinhaleabile. Pe de altă parte, particulele nu trebuie să fie prea mari, deoarece aceasta are un efect dezavantajos asupra FPF. Mărimea optimă a particulelor de purtător folosit în acest caz depinde de condițiile și specificațiile impuse de inhalatorul care urmează a fi folosit pentru administrarea formulei. În contextul prezentei invenții pot fi folosiți purtători cu o mărime a particulelor obișnuită, iar dimensiunea optimă a particulelor poate fi determinată de specialist cu ușurință, de la caz la caz. În general, diametrul mediu al particulelor purtătorului (MMAD), este de 10 până la 500 μm și preferabil de 50 până la 200 μm.

RO 122660 B1

1 Adeziunea particulelor de componentă activă la particulele de purtător trebuie să fie
suficientă, astfel încât în timpul operațiilor de prelucrare, transport, depozitare și dozare să
3 nu se producă o demixare, dar pe de altă parte nici atât de mare încât detașarea particulelor
de componentă activă, care trebuie să fie cât de cantitativă posibil, să nu fie asigurată în
5 timpul dispersiei în inhalator datorită fluxului respirator al pacientului. Eliberarea particulelor
de componentă activă depinde, pe lângă proprietățile fizico-chimice ale componentei active,
7 și de însușirile aerodinamice ale inhalatorului, de proprietățile purtătorului, în special de
natură și de structura suprafeței acestuia, adică mărimea medie a particulelor și distribuția
9 mărimii medii a acestora.

În contextul prezentei invenții, sunt adecvați toți purtătorii utilizați în mod obișnuit în
11 formulele de pulberi uscate, de exemplu mono și dizaharide ca glucoza, lactoza, lactoza-monohidrat,
zaharoza sau trehaloza, glicoli ca manitol sau xilitol, acid polilactic sau ciclodextrin, fiind recomandate
13 glucoza, trehaloza și în special lactoza-monohidrat. După dorință, formulele pot conține și
doi sau mai mulți purtători, de asemenea, formula poate conține, pe lângă particulele de purtător
15 neinhaleabile, și o parte de particule de purtător inhalabile; de exemplu, poate conține pe lângă
particulele mai grosiere de purtător lactoză-monohidrat și o parte (de exemplu 0,1 până la
17 10% în greutate) de lactoză monohidrat micronizată, care are de exemplu, pentru cel puțin
50% din particule, un diametru al particulelor de cel mult 10 μm , preferabil de cel mult 5 μm .

Proporția de material purtător în formula ce poate fi obținută conform invenției poate
19 varia într-un interval larg, depinzând de diluția necesară sau dorită pentru o anumită
componentă activă, și de cantitatea de stearat de magneziu folosită pentru îmbunătățirea
21 rezistenței la umiditate. Proporția de material purtător raportat la formula totală poate fi de
exemplu aproximativ 80 până la 99,9% în greutate, dar poate fi totuși mai ridicată sau mai
23 scăzută, în funcție de componenta activă.

Concentrația în stearat de magneziu poate de asemenea varia în limite largi și poate
25 fi, de exemplu, aproximativ 0,001 până la 10% în greutate, în special aproximativ 0,01 până
la 5% în greutate raportat la formula totală, fiind de regulă preferată o concentrație de aproxi-
27 mativ 0,1 până la 2% în greutate. Pentru a nu fi vătămător din punct de vedere toxicologic,
concentrația de stearat de magneziu trebuie să nu fie totuși în mod uzual peste 1% în
29 greutate dar cel puțin aproximativ 0,25% în greutate pentru a asigura o eficacitate ridicată;
o valoare a concentrației de aproximativ 0,4 până la 0,8% în greutate, preferabil aproximativ
31 0,5 până la 0,75% în greutate, dovedindu-se în mod special potrivită în cele mai multe cazuri.
Stearatul de magneziu este folosit, de preferință, sub formă de material pulverulent; mărimea
33 particulelor nu este în mod special critică.

Formulele obținute conform invenției pot conține după dorință și alte componente.
35 Acestea sunt, de preferință, unul sau mai mulți purtători inactivi farmaceutic, una sau mai
multe componente active farmaceutic și stearat de magneziu.
37

Formulele de pulberi uscate pot fi obținute conform invenției, amestecând împreună
39 un purtător inactiv farmaceutic cu o mărime a particulelor care le face neinhaleabile (care,
dacă se dorește, poate conține o proporție de particule de mărime care le face inhalabile),
41 o componentă activă farmaceutic fin divizată, inhalabile, de exemplu având un diametru
mediu al particulelor de cel mult 10 μm , (preferabil cel mult 5 μm) și stearat de magneziu.
43 În principiu componentii pot fi amestecați între ei în ordinea dorită, totuși amestecarea trebuie
să fie condusă în așa fel încât constituenții, făcând abstracție de aderența la particulele de
45 purtător, să nu fie distruși prin granulare sau ceva asemănător. În conformitate cu o variantă
preferată, se poate prepara totuși mai întâi un amestec preliminar de stearat de magneziu
47 cu purtătorul, adaugându-se după aceea particulele de componentă activă.

RO 122660 B1

În conformitate cu alta variantă preferată, se poate prepara mai întâi un amestec preliminar de componentă activă cu purtătorul, adaugându-se după aceea stearatul de magneziu. Amestecarea se poate realiza printr-o metodă cunoscută, de exemplu într-un amestecător basculant. În acest proces se adaugă totuși, preferabil, stearat de magneziu pulverulent, cu o mărime medie a particulelor de aproximativ 1 până la 100 μm , în special aproximativ 5 până la 20 μm .

Formulele de pulbere uscată descrise pot fi folosite în toate inhalatoarele pentru pulberi uscate obișnuite. Ele sunt în special avantajoase la utilizarea în inhalatoare multidoză de pulberi uscate care conțin un rezervor pentru pulbere, în special în inhalatoare multidoză pentru pulbere, conform descrierii în **WO-A-97/20589**. Invenția se referă de asemenea la formule de pulberi uscate pentru inhalare cu rezistență îmbunătățită la umiditate, alcătuite dintr-un purtător inactiv farmaceutic, cu o mărime a particulelor care le face neinhaleabile, o componentă activă farmaceutic fin divizată, sub forma unei sări sau a unui ester acceptabil, cu o mărime a particulelor ce le face inhaleabile (preferabil având un diametru mediu al particulelor de cel mult 10 μm , în special cel mult 5 μm) și 0,25 până la 1% în greutate stearat de magneziu raportat la întregul amestec. Sunt preferate acele formule de pulberi uscate care se prezintă sub formă de amestecuri interactive. Sărurile și esterii componentelor active preferate, substanțele purtătoare, valorile cantităților, metodele și altele asemenea urmează descrierile făcute anterior.

Invenția este ilustrată mai departe prin exemplele ce urmează. În exemple, umiditatea relativă atmosferică se notează u.r.; notația n.d. indică faptul că valoarea la care se face referire nu a fost determinată. Testele au fost în fiecare caz efectuate folosind un inhalator pentru pulberi uscate de tipul Skye Pharma mDPI (Skye Pharma AG, Elveția) conform **WO-A-97/20589**. FPD și FPF au fost determinate - dacă nu se menționează altceva - în fiecare caz folosind un impactor dublu. Cernelurile au fost realizate - dacă nu se menționează altceva - în fiecare caz, folosind o sită cu diametrul orificiilor de 180 μm . Pentru determinarea sensibilității la umiditate, pulberi le uscate au fost în fiecare caz stocate, cu excepția exemplului 7, în recipiente neacoperite, fără protecție împotriva umidității.

Exemplul 1. 198,46 g lactoza-monohidrat cu o mărime definită a granulelor, <200 μm pentru 100%, <125 μm pentru 50% și <75 μm pentru 10% din particule (analiza prin cernere) se cern și se amesteca cu 1g stearat de magneziu cernut, într-un amestecător basculant. Mai departe, se cern și se amestecă 0,54 g formoterol fumarat-dihidrat și amestecul preliminar. Amestecul astfel obținut este introdus într-un inhalator dozator pentru pulbere uscată, adecvat. Pentru determinarea analitică exactă a distribuției mărimii particulelor și în special a FPD, respectiv a FPF se eliberează un număr adecvat de doze care se colectează într-un impactor descris în Farmacopeea Europeană sau în alte farmacopei naționale, de exemplu în așa numitul "twin impinger" sau "multi-stage twin impinger", conform procedeele descrise în respectivele lucrări. Particulele de componentă activă atrase și cedate sunt prelucrate prin procedee analitice standard pentru a se obține soluții de probe și cantitatea de componentă activă, cedată în fiecare interval de dimensiune, este determinată.

Pentru testul de stabilitate la umiditate, probele de pulbere inhaleabilă sunt depozitate neacoperite, la 40°C/u.r. 75% timp de mai multe zile și chiar săptămâni și în final sunt testate în inhalatorul de pulbere, așa cum s-a arătat mai sus.

Rezultatele obținute folosind un amestec ternar preparat (formula 1-A) și cu amestecul convențional (formulele 1-B și 1-C) în a 5-a treaptă a impactorului cu lichid, conform Ph. Eur., cât și compozițiile amestecurilor sunt cuprinse în tabelul 1. În comparație cu amestecurile convenționale interactive, amestecul ternar cu stearat de magneziu, conform invenției, prezintă avantajul unei creșteri a FPD și respectiv a FPF și o creștere semnificativă

RO 122660 B1

1 a stabilității FPD și respectiv a FPF în timpul stocării la 40°C/75% u.r. așa cum arată rezulta-
 2 tele, în cazul formulei 1-C, poate fi atinsă o creștere inițială a FPD și a FPF prin adăugare
 3 de lactoză micronizată, dar nu se obține și o protecție împotriva temperaturii ridicate sau a
 4 umidității. Aceasta este de asemenea evident din valorile MMAD determinate pentru
 5 formulele 1-A și 1-C imediat după preparare sau după 7 sau 13 zile de stocare a pulberii
 6 uscate la 40°C/75% u.r. : pentru formula 1-A după preparare 1,8 μm, după 7 zile 1,9 μm și
 7 după 13 zile 1,9 μm; pentru formula 1-C după preparare 2,2 μm, după 7 zile 4,5 μm și după
 8 13 zile 5,5 μm. În contrast cu formula inițială, MMAD rămâne constant în formula conform
 9 invenției, fapt confirmat de rezultatele cercetării FPD și FPF.

Tabelul 1

Formula	1 - A	1- B	1 - C
Lactoză-monohidrat	99,23%	99,73%	97,24%
Lactoză-monohidrat micronizată	0,00%	0,00%	2,49%
Stearat de magneziu	0,50%	0,00%	0,00%
Formoterolfumarat-dihidrat micronizat	0,27%	0,27%	0,27%
FDP după obținere [μg pe trecere]	4,7	1,3	3,3
FDP după 3-4 zile la 40°C/75% u.r. [μg pe trecere]	4,5	n. d.	1,0
FPF după obținere [% componenta activă găsită]	42,5 37,3	13,7	35,9
FPF după 3-4 zile la 40°C/75% u.r. [% componenta activă găsită]		n. d.	11,0

27 **Exemplul 2.** 97,23 g lactoza-monohidrat cu o mărime definită a granulelor <200 μm
 28 pentru 100%, <125 μm pentru 50% și <75 μm pentru 10% din particule (analiza prin cernere)
 29 sunt cernute și amestecate cu 2,5 g lactoză-monohidrat micronizată și cernută (50% din par-
 30 ticule <5 μm) într-un amestecător basculant. În continuare, se cern și se amestecă 0,27 g
 31 formoterol fumarat-dihidrat, împreună cu amestecul preliminar. Amestecul astfel obținut este
 32 mixat cu 0,125 g stearat de magneziu cernut și introdus într-un inhalator dozator pentru
 33 pulbere uscată, adecvat. Pentru determinarea analitică a FPD și a FPF, se cedează și se
 34 colectează un număr adecvat de doze într-un impactor dublu sau impactor în trepte. Parti-
 35 culele de componentă activă atrase și cedate sunt prelucrate pentru a se obține soluții de
 36 probe și cantitatea de componentă activă cedată în fiecare clasă de dimensiune este deter-
 37 minată. La testul de stabilitate împotriva umidității, probele de pulbere inhalabilă se depo-
 38 zitează neacoperite la 40°C/75% u.r. timp de câteva zile și apoi testate în inhalatorul de
 39 pulbere în modul descris mai sus.

40 Rezultatele obținute cu amestecul preparat (formula 2) și cu un amestec convențional
 41 (formula 1-C) într-un impactor cu lichid în 5 trepte conform Ph. Eur. cât și compoziția ames-
 42 tecurilor (în% de greutate) sunt prezentate în tabelul 2. În comparație cu un amestec
 43 interactiv convențional, amestecul cu stearat de magneziu, conform invenției, prezintă
 44 avantajul FPD sau FPF cu valori ridicate și o stabilitate îmbunătățită FPD sau a FPF în cazul
 45 depozitarii la 40°C/75% u.r.

Tabelul 2 1

Formula	2	1 - C	
Lactoză-monohidrat	96,75%	97,24%	3
Lactoză-monohidrat micronizată	2,48%	2,49%	5
Stearat de magneziu	0,50%	0,00%	7
Formoterolfumarat-dihidrat micronizat	0,27%	0,27%	9
FDP după obținere [μg pe trecere]	5,3	3,3	11
FDP după 3-4 zile la 40°C/75% u.r. [μg pe trecere]	n. d.	1,0	
FPF după obținere [% componenta activă găsită]	41,4	35,9	13
FPF după 3-4 zile la 40°C/75% u.r. [% componenta activă găsită]	n. d.	11,0	15

Exemplul 3. 97 g lactoza-monohidrat cu o mărime definită a granulelor, <110 μm pentru 90%, <70 μm pentru 50% și <40 μm pentru 10% din particule (analiza prin cernere) sunt cernute și amestecate cu 0,5 g stearat de magneziu cernut într-un amestecător basculant. În continuare, 2,5 g salbutamol sulfat și amestecul preliminar sunt cernute și amestecate. Amestecul astfel obținut se introduce într-un inhalator dozator pentru pulbere uscată, adecvat. Pentru determinarea analitică a FDP și a FPF se eliberează și se colectează un număr adecvat de doze într-un impactor dublu. Particulele de componentă activă atrase și cedate sunt prelucrate pentru a se obține soluții de probe și cantitatea de componentă activă cedată în fiecare clasă de dimensiune este determinată. La testul de stabilitate la umiditate, probele de pulbere inhalabilă se depozitează neacoperite la 40°C/75% u.r. timp de 7 zile și în final sunt testate în inhalatorul de pulbere în modul descris mai sus. 17

Rezultatele obținute în cazul amestecului ternar preparat (formula 3-A) și în cazul unui amestec binar convențional (formula 3-B) într-un impactor dublu conform Ph. Eur. cât și compoziția amestecurilor (în% de greutate) sunt prezentate în tabelul 3. Amestecul ternar cu stearat de magneziu atinge un FDP respectiv FPF mai ridicat și este semnificativ mai stabil în cazul depozitării la 40°C/75% u.r. 19
21
23
25
27

Tabelul 3 33

Formule	3 - A	3 - B	
Lactoză-monohidrat	97,00%	97,50%	35
Stearat de magneziu	0,50%	0,00%	37
Salbutamol sulfat, micronizat	2,50%	2,50%	39
FDP după preparare [μg pe trecere]	39,5	26,2	41
FDP după 7 zile la 40°C/75% u.r. [μg pe trecere]	27,8	11,3	43

RO 122660 B1

Tabelul 3 (continuare)

Formule	3 - A	3 - B
FPF după preparare [% componenta activă găsită]	37,4	25,3
FPF după 7 zile la 40°C/75% u.r. [% componenta activă găsită]	35,6	9,7

Exemplul 4. 1196 g lactoza monohidrat cu o mărime a particulelor definită, <315 μm pentru 100%, <150 μm pentru 55-90% și <63 μm pentru cel mult 10% din particule (analiză prin cernere) sunt cernute și amestecate cu 3 g stearat de magneziu cernut, într-un amestecător basculant (tumble blender TB). În continuare, 1,44 g formoterol fumarat dihidrat și amestecul preliminar sunt cernute și amestecate. În mod analog, se prepară alte formule, la care se modifică mărimea încărcăturii, parametrii procesului și cantitățile de stearat de magneziu și formoterol fumarat, cu scopul de a cerceta influența lor asupra stabilității FPD. Amestecurile obținute, după preparare sau după stocarea amestecului neacoperit la temperatură și umiditate ridicate, umplu un inhalator dozator pentru pulbere uscată adecvat. Distribuția mărimii particulelor *in vitro* și FPD sau FPF este determinată pe un număr adecvat de doze folosind un impactor cu lichid în trepte.

Rezultatele arată că la obținerea amestecului de pulberi cu un amestecător basculant, numai concentrația de stearat de magneziu este responsabilă pentru stabilitatea FPD, în timp ce ceilalți parametri, în domeniul cercetat sunt practic fără importanță pentru stabilitatea la umiditate ridicată. În tabelul 4 sunt compilate, mărimea încărcăturii, concentrația de stearat de magneziu (MS) și concentrația de formoterol fumarat dihidrat (FF) pentru câteva amestecuri reprezentative și valorile lor FPF măsurate în a cincea treaptă a impactorului cu lichid în trepte conform Ph. Eur. care sunt obținute imediat după preparare sau după stocare la 40°C/75% u.r. timp de 7 zile. Valorile indicate sunt valori medii rezultate din trei determinări. Rezultatele arată că FPF este puțin influențat de temperatura și umiditatea ridicate, în cazul în care concentrația de stearat de magneziu este corespunzătoare. Valoarea FPF de 32,3% măsurată pentru formula 1-A după o stocare de 3 săptămâni la 40°C/75% u.r. indică faptul că și în cazul unei concentrații în stearat de magneziu mai mică decât cea optimă se realizează o protecție durabilă la temperatură și umiditate ridicate.

Tabelul 4

Formula	Mărimea încărcării [kg]	MS [%G/G]	FF [%G/G]	FPF după 0 zile [%]	FPF după 7 zile [%]
4-A	1,2	0,25	0,12	42,5	33,6
4-B	4,8	0,50	0,12	49,3	nedeterminat
4-C	4,8	0,75	0,12	56,9	56,8
4-D	1,2	0,25	0,34	50,0	33,5
4-E	4,8	0,50	0,34	58,1	nedeterminat
4-F	4,8	0,75	0,34	59,2	57,2
1-C (comparație)	0,2	0,00	0,27	39,7	12,3
1-A	0,2	0,50	0,27	44,8	32,5

RO 122660 B1

Exemplul 5. 49,5 g lactoză monohidrat cu o mărime a granulelor definită, <200 µm pentru 100%, <125 µm pentru 50% și <75 µm pentru 10% din particule (analiza prin cernere) sunt amestecate între ele și apoi amestecate cu 0,25 g stearat de magneziu cernut, într-un amestecător basculant. În continuare 0,25 g salbutamol sulfat și amestecul preparat anterior sunt cernute și amestecate. În mod analog se prepară alte amestecuri modificând concentrația stearatului de magneziu (MS) și de salbutamol sulfat (SS) conform tabelului 5. Amestecurile obținute umplu un inhalator dozator pentru pulbere uscată, imediat după obținere sau după stocare la 40°C/75% u.r. timp de 5 și respectiv 20 de zile. Pentru determinarea FPD sau FPF se eliberează un număr adecvat de doze într-un impactor dublu conform Ph. Eur. care sunt colectate, determinându-se analitic conținutul în componentă activă pe fracțiile individuale.

În tabelul 5 valorile FPF date (media a două determinări) arată că stearatul de magneziu, chiar în cazul sensibilității la umiditate a componentei active salbutamol sulfat, realizează o protecție împotriva temperaturii și a umidității ridicate, dar o stabilizare a FPF este atinsă la o concentrație de stearat de magneziu mai ridicată decât în cazul utilizării formoterol fumaratului.

Tabelul 5

Formula	MS[%G/G]	SS[%G/G]	FPF (%) după		
			0 zile	5 zile	21 zile
5-A	0,5	0,5	9,3	14,2	12,0
5-B	0,5	1,0	22,3	17,1	14,9
5-C	0,5	2,5	30,2	25,6	22,3
5-D	1,0	0,5	19,0	18,8	13,5
5-E	1,0	1,0	23,0	20,1	15,8
5-F	1,0	2,5	25,0	22,6	20,8
5-G	2,5	1,0	22,7	23,4	23,4
5-H	2,5	2,5	25,9	26,4	26,4
comparație					
5-I	0,0	0,5	13,5	5,3	4,0
5-J	0,0	1,0	19,7	9,5	6,6
5-K	0,0	2,5	25,3	14,8	13,9

Exemplul 6. 99,2 g lactoza monohidrat având o mărime a particulelor <315 µm pentru 100%, <150 µm pentru 55-90% și <63 µm pentru cel mult 10% din particule (analiza prin cernere) sunt cernute și amestecate cu 0,5 g stearat de magneziu cernut într-un amestecător basculant. În continuare 0,34 g tiotropium bromid și amestecul preparat anterior sunt cernute și amestecate. Amestecul obținut umple un inhalator dozator adecvat pentru pulbere uscată, după preparare, respectiv după stocare la 40°C/75% u.r. timp de 7 zile. La determinarea FPD sau FPF se eliberează un număr adecvat de doze într-un impactor în trepte, conform Ph. Eur., care sunt colectate, determinându-se analitic conținutul în componentă activă a fiecărei fracții. Probele care umplu inhalatorul imediat după preparare au FPD de 8,0 µg și FPF de 48,4% (media a două măsurători); pentru probele stocate timp de 7 zile în condiții de umiditate se obține FPD de 6,9 µg și FPF de 43,0% (media a patru determinări), adică stabilizarea cu 0,5% stearat de magneziu produce o suficientă uniformitate a FPD sau FPF chiar în cazul tiotropium bromid, care este o substanță sensibilă la umiditate.

RO 122660 B1

1 **Exemplu 7.** Pentru cercetarea influenței umidității ridicate și a temperaturii pe formulele
corespunzătoare invenției în condiții apropiate acelor din practică, inhalatoarele de pulbere
3 uscată de tipul SkyePharma mDPI (SkyePharma AG Elveția) au fost umplute conform
descoperirii **WO-A-97/20589**, cu 2 g fiecare de pulbere uscată proaspăt preparată conform
5 exemplului 1, conținând 99,23% în greutate lactoză monohidrat, 0,50% în greutate stearat
de magneziu și 0,27% în greutate formoterol fumarat-dihidrat micronizat (formula 1-A). Datele
7 *in vitro* au fost determinate imediat după umplere și după stocare timp de 3, 6 și 12 luni a inha-
latoarelor neacoperite, fără protecție împotriva umidității, în diferite condiții de temperatură
9 și umiditate. Dozele eliberate și masa pentru o cursă au fost determinate cu ajutorul curselor 2-4,
149-152 și 298-300 fiecare din trei inhalatoare, care au fost eliberate într-o pâlnie Buchner,
11 conform metodei descrise de Collins la conferința Drug Delivery to the Lungs VIII, Londra,
decembrie 1998 (raportul întâlnirii, paginile 116-119). FPD sau FPF au fost determinate la
13 60 l/min cu un impactor cu lichid cu cinci trepte conform Ph. Eur. cu ajutorul curselor 6-15
și 287-296 fiecare din trei inhalatoare. Valorile medii și deviațiile standard relative, cuprinse
15 în tabelul 6 arată că formula conform invenției este puțin afectată pe perioade lungi de timp
în condiții de temperatură comparativ extreme.

Tabelul 6

Stocare	Masa pentru o cursă [mg]	Doza eliberată [μg]	FPF [%]	FPD [μg]
Fără	6,0 (± 5,4%)	10,2 (± 10,1%)	43,5	6,0
25°C/60% u.r.				
3 luni	6,1 (± 4,8%)	10,5 (± 9,5%)	40,8	5,4
6 luni	5,9 (± 8,2%)	10,9 (± 6,9%)	47,8	7,0
12 luni	6,1 (± 5,0%)	12,1 (± 5,9%)	42,2	5,9
30°C/70% u.r.				
3 luni	6,1 (± 6,9%)	11,0 (± 12,9%)	40,1	5,6
6 luni	6,2 (± 8,7%)	10,6 (± 11,5%)	39,9	5,7
12 luni	6,3 (± 4,3%)	10,7 (± 5,9%)	42,0	5,7
40°C/60%u.r.				
3 luni	5,8 (± 97%)	9,9 (± 9,8%)	38,1	5,2
6 luni	6,0 (± 19,5%)	10,3 (± 19,2%)	35,1	4,9
12 luni	6,7 (± 6,8%)	10,7 (± 7,9%)	37,9	5,4

35 **Exemplul 8.** Analog cu exemplul 4, a fost preparată o pulbere uscată cu un conținut
de 0,2% în greutate formoterol fumarat dihidrat, 0,5% în greutate glicopirilat, 0,5% în
37 greutate stearat de magneziu și 98,8% în greutate lactoză monohidrat.

Revendicări

41 1. Utilizarea stearatului de magneziu în formulele de pulberi uscate inhalabile, ce
cuprind un purtător inactiv farmaceutic cu o mărime a particulelor ce le face neinhaleabile și
43 o componentă activă farmaceutic, fin divizată, cu o mărime a particulelor ce le face inhalabile
pentru a ridica rezistența la umiditate.

RO 122660 B1

2. Utilizarea stearatului de magneziu în formulele de pulberi uscate inhalabile, ce cuprind un purtător inactiv farmaceutic cu particule de o mărime ce le face neinhaleabile și o componentă activă farmaceutic, fin divizată, cu o mărime a particulelor ce le face inhaleabile pentru a reduce influența umidității pătrunse în fracția de particule fin divizate. 1
3
3. Utilizare conform revendicării 1 sau 2, **caracterizată prin aceea că** purtătorul inactiv farmaceutic, componenta activă, fin divizată, și stearatul de magneziu sunt prezente sub forma unui amestec interactiv. 5
7
4. Utilizare conform uneia din revendicările 1 până la 3, **caracterizată prin aceea că** stearatul de magneziu este utilizat într-o concentrație de 0,1 până la 2% în greutate, raportat la întreaga formulă. 9
5. Utilizare conform uneia din revendicările 1 până la 4, **caracterizată prin aceea că** stearatul de magneziu este folosit într-o concentrație de 0,25 până la 1% în greutate, preferabil 0,4 până la 0,8% în greutate, raportat la întreaga formulă. 11
13
6. Utilizare conform uneia din revendicările 1 până la 5, **caracterizată prin aceea că**, combinația componentei active și a purtătorului prezintă o sensibilitate ridicată la influența umidității atmosferice. 15
7. Utilizarea conform uneia din revendicările 1 până la 6, **caracterizată prin aceea că** formula de pulbere uscată conține ca și componentă activă farmaceutic un beta-mimetic, un anticolinergic, un corticosteroid, un leucotrien antagonist, un inhibitor de fosfodiesterază, un inhibitor PAF, un deschizător al canalelor de potasiu, un calmant, un agent de potență, o peptidă sau o proteină, preferabil un beta-mimetic, și/sau un anticolinergic și/sau un corticosteroid. 17
19
21
8. Utilizare conform uneia din revendicările 1 până la 7, **caracterizată prin aceea că** formula de pulbere uscată conține ca și componentă activă farmaceutic un beta-mimetic din grupul ce cuprinde lavalbuterol, terbutalin, reproterol, salbutamol, salmeterol, formoterol, fenoterol, clenbuterol, bambuterol, tulobuterol, broxaterol, epinefrin, isoprenalin sau hexoprenalin, un anticolinergic din grupul care cuprinde tiotropium, ipratropium, oxitropium sau glicopironium, un corticosteroid din grupul ce cuprinde butoxicart, rofleponid, butesonid, ciclesonid, mometason, fluticason, beclometason, loteprednol sau triamcinolon, un antagonist leucotrien din grupul ce cuprinde andolast, iralucast, pranlucast, imitrodast, seratrodist, zileuton, zafirlucast, sau montelucast, un inhibitor de fosfodiesteraza din grupul ce cuprinde filaminast și piclamilast, un inhibitor PAF din grupul ce cuprinde apafant, forapafant și israpafant, un deschizător al canalelor de potasiu ce cuprinde amilorid și furosemid, un calmant din grupul ce cuprinde morfină, fentanil, pentazocin, buprenofin, pentidin, tilidin, metadonă sau heroină, un agent de potență din grupul ce cuprinde sildenafil, alprostadi și pentolamină, o peptidă sau proteină din grupul ce cuprinde insulină, eritropoietin, gonadotropin sau vasopresin, sau un derivat sau o sare acceptabile farmaceutic ale unuia din acești compuși. 23
25
27
29
31
33
35
37
9. Utilizare conform uneia din revendicările 1 până la 8, **caracterizată prin aceea că** formula de pulbere uscată conține ca și componentă activă farmaceutic un beta-mimetic din grupul ce cuprinde levalbuterol, salbutamol, salmeterol, formoterol, fenoterol, clenbuterol, bambuterol, tulobuterol, broxaterol, epinefrin, isoprenalin și hexaprenalin, un anticolinergic din grupul ce cuprinde triotropium, ipratropium, oxitropium și glicopironium, un corticosteroid din grupul ce cuprinde butesonid, ciclesonid, mometason, fluticason, beclometason, loteprednol și triamcinolon, un antagonist leucotrien din grupul ce cuprinde zileuton, zafirlucast și montelucast, un deschizător al canalelor de potasiu din grupul ce cuprinde amilorid și furosemid, un calmant din grupul ce cuprinde morfină, fentanil, pentazocin, buprenofin, pentidin, tilidin, metadonă și heroină, un agent de potență din grupul ce cuprinde sildenafil, alprostadi și pentolamină, o peptidă sau proteină din grupul ce cuprinde insulină, eritropoietin, gonadotropin și vasopresin, sau un derivat sau sare acceptabile farmaceutic ale unuia dintre acești compuși. 39
41
43
45
47
49

RO 122660 B1

1 10. Utilizare conform uneia din revendicările 1 până la 9, **caracterizată prin aceea**
3 **că** formula de pulbere uscată conține o componentă activă farmaceutic care se prezintă sub
forma unei sări sau a unui ester, acceptabili farmaceutic.

5 11. Utilizarea conform uneia din revendicările 1 până la 10, **caracterizată prin aceea**
7 **că** formula de pulbere uscată conține ca și componentă activă farmaceutic un beta-mimetic
și/sau un anticolinergic și/sau un corticosteroid care este prezent sub forma unei sări sau a
unui ester, acceptabili farmaceutic.

9 12. Utilizare conform uneia din revendicările 1 până la 11, **caracterizată prin aceea**
11 **că** formula de pulbere uscată conține ca și componentă activă farmacologic, un beta-mimetic
din grupul ce cuprinde levalbuterol sulfat, formoterol fumarat, formoterol tartrat, salbutamol
sulfat și salmeterol xinafoat și/sau un anticolinergic din grupul ce cuprinde oxitropium bromid,
glicopiroilat, ipratropium bromid și tiotropium bromid.

13 13. Utilizare conform uneia din revendicările 1 până la 12, **caracterizată prin aceea**
15 **că** formula de pulbere uscată conține ca și componentă activă farmaceutic formoterol sau
o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

17 14. Utilizare conform uneia din revendicările 1 până la 13, **caracterizată prin aceea**
19 **că** formula de pulbere uscată conține ca și componentă activă farmaceutic un corticosteroid
din grupul ce cuprinde beclometason-dipropionat, fluticason-propionat, triamcinolon-16,21-diacetat,
triamcinon acetamid-21-acetat, triamcinolon acetamid-21-dinatriumfosfat, triamcinolon acetamid-21-
hemisuccinat, mometason-furoat și loteprednol-etabonat.

21 15. Utilizare conform uneia din revendicările 1 până la 14, **caracterizată prin aceea**
23 **că** formula de pulbere uscată conține ca și componentă activă farmaceutic un corticosteroid
în combinație cu un beta-mimetic, respectiv un corticosteroid din grupul ce conține ciclosenid,
rofleponid, fluticason-propionat, mometason-furoat și loteprednol-etabonat, în combinație cu
un beta-mimetic din grupul ce cuprinde formoterol-fumarat, formoterol-tartrat, levalbuterol-
sulfat și salmeterol-xinafoat.

27 16. Utilizare conform uneia din revendicările 1 până la 15, **caracterizată prin aceea**
29 **că** formula de pulbere uscată conține ca purtător o monozaharidă sau o dizaharidă, un glicol,
acid polilactic sau ciclodextrin.

31 17. Utilizare conform uneia din revendicările 1 până la 16, **caracterizată prin aceea**
că formula de pulbere uscată conține ca purtător glucoză, lactoză-monohidrat sau trehaloză.

33 18. Utilizare conform uneia din revendicările 1 până la 17, **caracterizată prin aceea**
35 **că** se amestecă un purtător inactiv farmaceutic cu particule cu o mărime ce le face neinhala-
bile, o componentă activă farmaceutic, fin divizată, cu particule cu o mărime ce le face
inhalabile, și stearat de magneziu.

37 19. Utilizare conform revendicării 18, **caracterizată prin aceea că** se prepară un
amestec preliminar de stearat de magneziu cu purtătorul și apoi se adaugă componenta
activă.

39 20. Utilizare conform revendicării 18, **caracterizată prin aceea că** se prepară un
41 amestec preliminar al componentei active cu purtătorul și apoi se adaugă stearatul de
magneziu.

43 21. Utilizare conform uneia din revendicările 1 până la 20, pentru utilizarea într-un
inhalator pentru pulbere uscată, preferabil într-un inhalator multidoză pentru pulbere uscată,
care conține un rezervor pentru pulbere uscată.



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci