

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 882 153**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/40** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.05.2018 PCT/EP2018/061955**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.11.2018 WO18206619**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2018 E 18725151 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.07.2021 EP 3621589**

54 Título: **Un proceso para preparar una formulación en polvo seco que comprende un anticolinérgico, un corticosteroide y un beta-adrenérgico**

30 Prioridad:

**11.05.2017 EP 17170632**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**01.12.2021**

73 Titular/es:

**CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)  
Via Palermo, 26/A  
43122 Parma, IT**

72 Inventor/es:

**CAVECCHI, ALESSANDRO;  
MERUSI, CRISTIANA;  
PIVETTI, FAUSTO y  
SCHIARETTI, FRANCESCA**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 882 153 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

Un proceso para preparar una formulación en polvo seco que comprende un anticolinérgico, un corticosteroide y un beta-adrenérgico

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una formulación en polvo para su administración por inhalación por medio de un inhalador de polvo seco.

10 En particular, la invención se refiere a un proceso para preparar una formulación en polvo seco que comprende una combinación de un anticolinérgico, un agonista de los receptores adrenérgicos beta<sub>2</sub> y un corticosteroide inhalado.

Antecedentes de la invención

15 Las enfermedades respiratorias son una causa común e importante de enfermedad y muerte en todo el mundo. De hecho, muchas personas se ven afectadas por enfermedades pulmonares inflamatorias y/u obstructivas, una categoría caracterizada por vías respiratorias inflamadas y fácilmente colapsables, obstrucción del flujo de aire, problemas para exhalar y frecuentes visitas a clínicas médicas y hospitalizaciones. Los tipos de enfermedades pulmonares inflamatorias y/u obstructivas incluyen asma, bronquiectasias, bronquitis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

20 En particular, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad de múltiples componentes caracterizada por la limitación del flujo de aire y la inflamación de las vías respiratorias. Las exacerbaciones de la EPOC tienen un impacto considerable en la calidad de vida, las actividades diarias y el bienestar general de los pacientes y son una gran carga para el sistema sanitario. Por tanto, el objetivo del tratamiento de la EPOC incluye no solo aliviar los síntomas y prevenir la progresión de la enfermedad, sino también prevenir y tratar las exacerbaciones.

25 Si bien las terapias disponibles mejoran los síntomas clínicos y disminuyen la inflamación de las vías respiratorias, ellas no ralentizan inequívocamente la progresión a largo plazo ni abordan todos los componentes de la enfermedad. Dado que la carga de la EPOC sigue aumentando, se están investigando nuevas y mejoradas estrategias de tratamiento para optimizar la farmacoterapia y, en particular, las terapias combinadas, con miras a que sus modos de acción complementarios permitan abordar múltiples componentes de la enfermedad. La evidencia de ensayos clínicos recientes indica que la terapia triple, que combina un anticolinérgico con un corticosteroide inhalado y un agonista de los receptores adrenérgicos β<sub>2</sub> de acción prolongada, puede proporcionar beneficios clínicos adicionales a los asociados con cada tratamiento solo en pacientes con EPOC más grave.

35 Actualmente, existen varias clases de terapia recomendadas para la EPOC, de las cuales los broncodilatadores tales como los agonistas β<sub>2</sub> y los anticolinérgicos son el pilar del tratamiento de los síntomas en enfermedades leves y moderadas, prescritos según sea necesario para la EPOC leve y como terapia de mantenimiento para la EPOC moderada.

40 Dichos broncodilatadores se administran eficazmente por inhalación, lo que aumenta de esta manera el índice terapéutico y reduce los efectos secundarios del material activo.

45 Para el tratamiento de la EPOC más grave, las directrices recomiendan la adición de corticosteroides inhalados (CSI) a la terapia con broncodilatadores de acción prolongada. Se han investigado combinaciones de terapias con vistas a sus modos de acción complementarios que permitan abordar múltiples componentes de la enfermedad. Los datos de ensayos clínicos recientes indican que la terapia triple, que combina un anticolinérgico con un agonista β<sub>2</sub> de acción prolongada (LABA), y un ICS, puede proporcionar beneficios clínicos adicionales a los asociados con cada tratamiento solo en pacientes con formas moderadas a graves de enfermedades respiratorias, en particular EPOC moderada a grave.

Una combinación triple interesante, actualmente bajo investigación, incluye:

- 50 i) formoterol, particularmente su sal de fumarato (en lo sucesivo indicada como FF), un agonista del receptor adrenérgico beta-2 de acción prolongada, que se usa actualmente clínicamente en el tratamiento del asma, la EPOC y trastornos relacionados;
- 55 ii) bromuro de glicopirronio, un anticolinérgico recientemente aprobado para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC;
- iii) dipropionato de beclometasona (BDP), un potente corticosteroide antiinflamatorio, disponible bajo un amplio número de marcas para la profilaxis y/o el tratamiento del asma y otros trastornos respiratorios.

60 Sin embargo, a pesar de su popularidad, la formulación de pMDI puede tener algunas desventajas, en particular en pacientes ancianos y pediátricos, principalmente debido a su dificultad para sincronizar el accionamiento del dispositivo con la inspiración.

Los inhaladores de polvo seco (DPI) constituyen una alternativa válida a los inhaladores de dosis medidas para la administración de fármacos en las vías respiratorias.

Típicamente, los medicamentos destinados a la inhalación como polvos secos deben usarse en forma de partículas micronizadas.

5 Por ejemplo, las formulaciones en polvo para inhalación mediante inhaladores de polvo seco (DPI) que contienen dichos tres ingredientes activos en forma micronizada se describen en el documento WO 2015/004243. Dicha formulación aprovecha la plataforma tecnológica descrita en el documento WO 01/78693, lo que implica el uso de un portador constituido por una fracción de partículas de excipiente gruesas y una fracción de partículas de excipiente finas y estearato de magnesio.

10 En la descripción, se describen posibles procesos para preparar bromuro de glicopirronio micronizado, pero no se da preferencia.

15 Por otro lado, de manera similar a otros agentes antimuscarínicos, las sales de glicopirronio pueden enfrentar problemas de estabilidad significativos, especialmente inmediatamente después de los procesos de micronización convencionales por molienda.

20 De hecho, el bromuro de glicopirronio, una vez micronizado, tiene una fuerte tendencia a agregarse y/o aglomerarse, lo que dificulta gravemente el procesamiento posterior del fármaco, particularmente la preparación de formulaciones de polvo seco para administración por inhalación capaces de suministrar una buena fracción respirable.

Por tanto, un objetivo de la invención es proporcionar un proceso para preparar una formulación en polvo adecuada para administrar bromuro de glicopirronio en combinación con LABA e ICS que supere los problemas indicados anteriormente.

#### RESUMEN DE LA INVENCIÓN

25 La presente invención está dirigida a un proceso para preparar una formulación en polvo para inhalación para su uso en un inhalador de polvo seco, dicha formulación en polvo comprende:

(A) un portador, que comprende:

30 (a) una fracción de partículas gruesas de un portador fisiológicamente aceptable que tiene un diámetro de masa de al menos 60 micras; y opcionalmente  
(b) una fracción de partículas finas que comprende un excipiente fisiológicamente aceptable, en donde al menos el 90 % de dichas partículas finas tienen un diámetro volumétrico inferior a 15 micras,

35 (B) partículas micronizadas de bromuro de glicopirronio, un corticosteroide inhalado (ICS) y, opcionalmente, un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada (LABA), como ingredientes activos,

en donde dicho proceso comprende:

40 (i) preparar por comolienda micropartículas que consisten de bromuro de glicopirronio y una primera parte del ICS en una relación que varía de 80:20 a 70:30 en peso, en donde el diámetro volumétrico de dichas micropartículas no es superior a 15 micras;

45 (ii) mezclar el portador, la parte restante de dicho ICS y, opcionalmente, el agonista  $\beta_2$  de acción prolongada para obtener una primera mezcla; y

(iii) añadir las micropartículas comolidas obtenidas en la etapa (i) a la primera mezcla obtenida en la etapa (ii), para obtener una segunda mezcla final.

50 En una variante particular, la invención está dirigida a un proceso para preparar una formulación en polvo para inhalación para su uso en un inhalador de polvo seco, dicha formulación en polvo comprende:

(A) un portador, que comprende:

55 (a) una fracción de partículas gruesas de un portador fisiológicamente aceptable que tiene un diámetro de masa medio de al menos 175  $\mu\text{m}$ ; y

(b) una fracción de partículas finas que consiste de una mezcla de 90 a 99,5 por ciento en peso de partículas de un excipiente fisiológicamente aceptable y de 0,5 a 10 por ciento en peso de una sal de un ácido graso, en donde al menos el 90 % de dichas partículas finas tienen un diámetro volumétrico igual o inferior a 15 micras,

60 en donde la relación en peso de dichas partículas finas a dichas partículas gruesas es de 5:95 a 30:70; y

(B) partículas micronizadas de bromuro de glicopirronio, un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada (LABA) y un corticosteroide inhalado (ICS), como ingredientes activos, en donde dicho proceso comprende:

- (i) preparar por comolienda micropartículas que consisten de bromuro de glicopirronio y una primera parte del ICS en una relación que varía de 80:20 a 70:30 en peso, en donde el diámetro volumétrico de dichas micropartículas no es superior a 15 micras;
- (ii) mezclar el portador, el LABA y la parte restante de dicho ICS en un recipiente de un mezclador agitador a una velocidad de rotación no inferior a 16 r.p.m. durante un tiempo no menor a 60 minutos, para obtener una primera mezcla; y
- (iii) añadir las micropartículas comolidas obtenidas en la etapa (i) a la primera mezcla obtenida en la etapa (ii), para obtener una segunda mezcla, y mezclar dicha segunda mezcla a una velocidad de rotación no superior a 16 r.p.m. durante un tiempo de no más de 40 minutos para obtener una mezcla.
- 10 En una modalidad preferida, el ICS es dipropionato de beclometasona.
- En una modalidad aún más preferida, el LABA es fumarato de formoterol dihidratado.
- Definiciones
- 15 Los términos "antagonistas de los receptores muscarínicos", "fármacos antimuscarínicos" y "fármacos anticolinérgicos" son sinónimos.
- 20 El término "bromuro de glicopirronio" se refiere a una sal de bromuro del compuesto (3S,2'R), (3R,2'S)-3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio en una mezcla racémica de aproximadamente 1:1, también conocido como glicopirrolato.
- 25 El término "sal farmacéuticamente aceptable de formoterol" se refiere a una sal del compuesto 2'-hidroxi-5'-[(RS)-1-hidroxi-2'[[[(RS)-p-metoxi- $\alpha$ -metilfenetil]amino]etil]formanilida.
- 30 El término "dipropionato de beclometasona" se refiere al compuesto propionato de (8S,9R,10S,11S,13S,14S,16S,17R)-9-cloro-11-hidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-17-[2-(propioniloxi)acetil]-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[*a*]fenantren-17-ilo.
- 35 El término "sal farmacéuticamente aceptable" comprende sales orgánicas e inorgánicas. Los ejemplos de sales orgánicas incluyen formiato, acetato, trifluoroacetato, propionato, butirato, lactato, citrato, tartrato, malato, maleato, succinato, metanosulfonato, bencenosulfonato, xinafoato, pamoato y benzoato. Los ejemplos de sales inorgánicas incluyen cloruro, fluoruro, bromuro, yoduro, fosfato, nitrato y sulfato.
- 40 El término "excipiente fisiológicamente aceptable" se refiere a una sustancia farmacológicamente inerte que se usa como portador. En el contexto de la presente invención, las sales de ácidos grasos que también son excipientes fisiológicamente aceptables se consideran aditivos.
- 45 La expresión "mezclador agitador" se refiere a un mezclador versátil que tiene un intervalo amplio y ajustable de velocidad de rotación y ciclos de inversión. En dichos mezcladores, el contenedor de mezcla está montado en un cardán. Dos ejes de rotación se colocan perpendicularmente entre sí y se alimentan independientemente. El sentido de giro y la velocidad de rotación de ambos ejes están sujetos a cambios continuos e independientes. El ajuste de este tipo de parámetros del proceso de mezcla puede garantizar un alto valor de eficiencia de mezcla. Un mezclador agitador típico está disponible comercialmente como dyna-MIX™ (Willy A. Bachofen AG, Suiza) o mezclador 3D.S (Erhard Muhr GmbH, Alemania).
- 50 La expresión "batidora de tambor" se refiere a una batidora que trabaja con diferentes tiempos de mezcla y velocidades de mezcla pero con un movimiento típico caracterizado por la interacción de rotación, traslación e inversión.
- Una batidora de tambor típica está disponible comercialmente como Turbula™ (Willy A. Bachofen AG, Suiza).
- 55 La expresión mezclador instantáneo o de alto cizallamiento se refiere a mezcladores en donde un rotor o impulsor, junto con un componente estacionario conocido como estator, se usa en un tanque que contiene el polvo a mezclar para crear un cizallamiento.
- Los mezcladores de alto cizallamiento típicos son P 100 y P 300 (Diosna GmbH, Alemania), Roto Mix (IMA, Italia) y Cyclomix™ (Hosokawa Micron Group Ltd, Japón).
- El término "micronizado" se refiere a una sustancia que tiene un tamaño de unas pocas micras.
- 60 El término "grueso" se refiere a una sustancia que tiene un tamaño de uno o varios cientos de micras.
- En términos generales, el tamaño de partícula de las partículas se cuantifica por medición de un diámetro de esfera equivalente característico, conocido como diámetro volumétrico, por difracción de la radiación láser.
- 65 El tamaño de partícula también puede cuantificarse por medición del diámetro de la masa por medio de un instrumento conocido adecuado tal como, por ejemplo, el analizador de tamices.

El diámetro volumétrico (VD) se relaciona con el diámetro de masa (MD) por la densidad de las partículas (suponiendo una densidad independiente del tamaño para las partículas).

5 En la presente solicitud, el tamaño de partícula de los ingredientes activos y de la fracción de partículas finas se expresa en términos de diámetro volumétrico, mientras que el de las partículas gruesas se expresa en términos de diámetro de masa.

10 Las partículas tienen una distribución normal (gaussiana) que se define en términos de diámetro volumétrico o de masa medio (VMD o MMD) que corresponde al volumen o diámetro de masa del 50 por ciento en peso de las partículas y, opcionalmente, en términos de diámetro volumétrico o de masa del 10 % y 90 % de las partículas, respectivamente.

15 Otro enfoque común para definir la distribución del tamaño de partícula es por medio de tres valores: i) el diámetro medio  $d(0,5)$  que es el diámetro donde el 50 % de la distribución está por encima y el 50 % está por debajo; ii)  $d(0,9)$ , donde el 90 % de la distribución está por debajo de este valor; iii)  $d(0,1)$ , donde el 10 % de la distribución está por debajo de este valor.

El intervalo es el ancho de la distribución basado en el cuantil del 10 %, 50 % y 90 % y se calcula de acuerdo con la fórmula.

$$20 \quad \text{Intervalo} = \frac{D[v, 0,9] - D[v, 0,1]}{D[v, 0,5]}$$

25 En términos generales, las partículas que tienen el mismo VMD o MMD o uno similar pueden tener una distribución del tamaño de partícula diferente y, en particular, un ancho diferente de la distribución gaussiana representada por los valores  $d(0,1)$  y  $d(0,9)$ .

30 Tras la aerosolización, el tamaño de partícula se expresa como diámetro aerodinámico de masa (MAD), mientras que la distribución del tamaño de partícula se expresa en términos de diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) y desviación estándar geométrica (GSD). El MAD indica la capacidad de las partículas de ser transportadas suspendidas en una corriente de aire. El MMAD corresponde al diámetro aerodinámico de la masa del 50 por ciento en peso de las partículas.

35 En la formulación final, el tamaño de partícula de los ingredientes activos puede determinarse mediante microscopía electrónica de barrido de acuerdo con métodos conocidos.

El término "gránulos duros" se refiere a unidades esféricas o semiesféricas cuyo núcleo está hecho de partículas de excipiente gruesas.

40 El término "esferonización" se refiere al proceso de redondeo de las partículas que se produce durante el tratamiento.

El término "buena fluidez" se refiere a una formulación que se manipula fácilmente durante el proceso de fabricación y es capaz de garantizar un suministro preciso y reproducible de la dosis terapéuticamente efectiva.

45 Las características del flujo pueden evaluarse mediante diferentes pruebas como el ángulo de reposo, el índice de Carr, la relación de Hausner o el régimen de flujo a través de un orificio.

50 En el contexto de la presente solicitud, las propiedades de flujo se analizaron por medición del régimen de flujo a través de un orificio de acuerdo con el método descrito en la Farmacopea Europea (Eur. Ph.) 8,6, 8va Edición. La expresión "buena homogeneidad" se refiere a un polvo en donde, al mezclarlo, la uniformidad de distribución de un componente, expresada como coeficiente de variación (CV) también conocido como desviación estándar relativa (RSD), es inferior al 5,0 %. Generalmente, se determina de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo, mediante la toma de muestras de diferentes partes del polvo y análisis del componente por HPLC u otros métodos analíticos equivalentes.

55 La expresión "fracción respirable" se refiere a un índice del porcentaje de partículas activas que llegarían a los pulmones de un paciente.

60 La fracción respirable se evalúa *in vitro* mediante el uso de un aparato adecuado tal como el impactador Andersen Cascade (ACI), impactador en líquido de varias etapas (MLSI) o impactador de próxima generación (NGI), de acuerdo con los procedimientos informados en las farmacopeas comunes, en particular en la Farmacopea Europea (Eur. Ph.) 8,4, 8va Edición. Se calcula mediante la relación porcentual entre la masa de partículas finas (antes dosis de partículas finas) y la dosis suministrada.

La dosis suministrada se calcula a partir de la deposición acumulativa en el aparato, mientras que la masa de partículas finas se calcula a partir de la deposición de partículas que tienen un diámetro < 5,0 micras.

Típicamente, una fracción respirable superior al 30 % se considera un índice de buenos rendimientos de los aerosoles.

Una formulación se define como "formulación extrafina" cuando, tras la inhalación, los ingredientes activos se suministran con una fracción de partículas que tienen un tamaño igual o inferior a 2,0 micras, igual o superior al 20 %.

El término "FPF medio" se refiere a la fracción de dosis suministrada que tiene un tamaño de partícula comprendido entre 2,0 y 5,0.

La expresión "físicamente estable en el dispositivo antes del uso" se refiere a una formulación en donde las partículas activas no se segregan y/o se desprenden sustancialmente de la superficie de las partículas portadoras tanto durante la fabricación del polvo seco como en el dispositivo de suministro antes del uso. La tendencia a segregarse puede evaluarse de acuerdo con Staniforth y otros, J. Pharm. Pharmacol. 34,700-706, 1982 y se considera aceptable si la distribución del ingrediente activo en la formulación en polvo después de la prueba, expresada como desviación estándar relativa (RSD), no cambia significativamente con respecto a la de la formulación antes de la prueba.

La expresión "químicamente estable" se refiere a una formulación que, tras el almacenamiento, cumple con los requisitos de la directriz CPMP/QWP/122/02 de EMEA que se refiere a "Pruebas de estabilidad de sustancias activas existentes y productos terminados relacionados".

El término "recubrimiento de la superficie" se refiere al revestimiento de la superficie de las partículas portadoras formando una película de estearato de magnesio alrededor de dichas partículas. El grosor de la película se ha estimado mediante espectroscopía de fotoelectrones de rayos X (XPS) en aproximadamente menos de 10 nm. El porcentaje de recubrimiento de la superficie indica el grado en que el estearato de magnesio recubre la superficie de todas las partículas portadoras.

El término "prevención" significa un enfoque para reducir el riesgo de aparición de una enfermedad.

El término "tratamiento" significa un enfoque para obtener resultados deseados o beneficiosos, que incluyen los resultados clínicos. Los resultados clínicos deseados o beneficiosos pueden incluir, pero no se limitan a, alivio o mejora de uno o más síntomas o afecciones, disminución de la extensión de la enfermedad, estado estabilizado de la enfermedad (es decir, no empeora), prevención de la propagación de la enfermedad, retraso o enlentecimiento del progreso de la enfermedad, mejora o paliación del estado de la enfermedad, y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. El término también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento.

De acuerdo con la Iniciativa Global para el Asma (GINA), "asma persistente no controlada" se define como una forma caracterizada por síntomas diarios, exacerbaciones frecuentes, síntomas frecuentes de asma nocturna, limitación de las actividades físicas, volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV<sub>1</sub>) igual o menor al 80 % previsto y con una variabilidad superior al 30 %. De acuerdo con las directrices de la Iniciativa Global para el Asma (GINA) de 2014, el "asma parcialmente no controlada" se define como una forma caracterizada por menos de dos veces por semana síntomas diarios, menos de dos veces al mes, síntomas de asma nocturna y un volumen espiratorio forzado en uno segundo (FEV<sub>1</sub>) superior al 80 % con una variabilidad comprendida entre el 20 y el 30 %.

De acuerdo con las directrices de la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD), la "EPOC grave" es una forma caracterizada por una relación entre el FEV<sub>1</sub> y la capacidad vital forzada (FVC) inferior a 0,7 y FEV<sub>1</sub> entre el 30 % y el 50 % previsto. La forma muy grave se caracteriza además por insuficiencia respiratoria crónica.

"Dosis terapéuticamente efectiva" significa la cantidad de ingredientes activos administrados de una vez por inhalación tras el accionamiento del inhalador. Dicha dosis puede suministrarse en uno o más accionamientos, preferentemente un accionamiento (disparo) del inhalador. El término "accionamiento" se refiere a la liberación de ingredientes activos del dispositivo mediante una única activación (por ejemplo, mecánica o respiración).

El término "molienda" se refiere a cualquier proceso mecánico que aplica suficiente energía a las partículas que es capaz de romper partículas gruesas en partículas micronizadas (micropartículas) que tienen un diámetro volumétrico no superior a 15 micras.

Los términos 'comolienda' y 'comicronización' se usan como sinónimos.

En la presente descripción en donde se indica un intervalo numérico, se incluyen los puntos finales.

Descripción detallada de la invención

La invención está dirigida a un proceso para la preparación de una formulación de polvo seco para su uso en un inhalador de polvo seco (DPI) que comprende un portador y partículas de bromuro de glicopirronio, un corticosteroide inhalado (ICS)

y, opcionalmente, un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada (LABA) como ingredientes activos, en donde, como primera etapa, se preparan mediante comolienda micropartículas de bromuro de glicopirronio y un ICS en una determinada relación.

5 Ejemplos de LABA, que pueden estar presentes en forma de sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyen formoterol, salmeterol, indacaterol, olodaterol, vilanterol y el compuesto agonista de los receptores adrenérgicos  $\beta_2$  de acción ultralarga (uLABA) citado con el código AZD3199.

10 Ejemplos de ICS, que pueden ser anhidros o estar presentes en forma de hidratos, incluyen dipropionato de beclometasona y su forma monohidratada, budesonida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona y furoato de mometasona.

Preferentemente, el ICS es dipropionato de beclometasona. Con mayor preferencia, el LABA es fumarato de formoterol dihidratado.

15 Las micropartículas de bromuro de glicopirronio y una primera parte de ICS se obtienen por comolienda.

Ventajosamente, los dos ingredientes activos se premezclan antes de someterse a una comolienda para conseguir una mezcla homogénea, mediante el uso un aparato y de acuerdo con las condiciones conocidas por el experto.

20 Ventajosamente, la relación de bromuro de glicopirronio a ICS está comprendida entre 80:20 y 70:30 en peso, preferentemente 75:25 en peso.

25 Por ejemplo, si se solicita una dosis única terapéuticamente efectiva de bromuro de glicopirronio de 25 microgramos, se usarán cantidades adecuadas de los ingredientes activos de tal manera que la relación de bromuro de glicopirronio a la primera parte de ICS en las micropartículas variará entre 25 microgramos a 5 microgramos y 25 microgramos a 15 microgramos.

30 Si el ICS que se va a suministrar es BDP en una única dosis terapéuticamente efectiva de 100 microgramos, se añadirá entonces una cantidad adecuada como parte restante correspondiente a una dosis única que varía de 95 a 85 microgramos.

Son adecuadas una amplio intervalo de dispositivos y condiciones de molienda.

35 La selección de las condiciones adecuadas de molienda, por ejemplo, la intensidad de la molienda y la duración, para proporcionar el grado requerido de fuerza, estará dentro de la capacidad del experto que comprenderá como disponer esas condiciones de molienda de manera que la molienda sea capaz de romper partículas gruesas. La molienda en molinos de bolas es el método preferido. Alternativamente puede usarse un homogeneizador de presión, en el que el fluido que contiene las partículas es forzado a atravesar una válvula a alta presión que produce condiciones de alto cizallamiento y alta turbulencia. Las fuerzas de cizallamiento sobre las partículas, el impacto entre las partículas y las superficies de la máquina o de otras partículas, y la cavitación debido a la aceleración del fluido, pueden contribuir a la fractura de las partículas. Tales homogeneizadores pueden ser más adecuados que los molinos de bolas para su uso en preparaciones a gran escala de las micropartículas anteriores.

45 Los homogeneizadores adecuados incluyen el homogeneizador de alta presión EmulsiFlex que es capaz de alcanzar una presión de hasta 4000 bar, los homogeneizadores de alta presión Niro Soavi (capaz de presiones de hasta 2000 bar) y el microfluidizador de microfluidos (presión máxima 2750 bar). La etapa de molienda puede, alternativamente, implicar un molino de bolas con agitador, por ejemplo, el molino DYN0 (Willy A. Bachofen AG, Suiza) o el molino de medios de alta energía Netzsc. El sistema Mechano-Fusion (Hosokawa Micron Ltd) y el Hybridizer (Nara) también son adecuados para su uso con la invención. Otros posibles dispositivos de molienda incluyen molinos de chorro de aire, molinos de chorro en espiral, molinos de pásas, molinos de martillos, molinos de cuchillas y molinos ultracentrífugos. En una modalidad preferida de la invención, puede utilizarse un molino de chorro en espiral.

50 Después de la etapa de molienda, el diámetro volumétrico de las micropartículas no es más de 15 micras, ventajosamente no más de 12 micras, con mayor preferencia no más de 10 micras. En una modalidad preferida, el 90 % en peso de dichas micropartículas puede tener un diámetro de menos de 8 micras, preferentemente de menos de 7 micras, el diámetro volumétrico medio puede estar comprendido entre 1,0 y 3,0 micras, y no más del 10 % de dichas micropartículas pueden tener un diámetro volumétrico inferior a 0,6 micras.

60 El portador A) comprende una fracción de partículas de excipiente gruesas a) y una fracción de partículas finas b).

Las partículas de excipiente gruesas de la fracción a) deben tener un diámetro de masa igual o superior a 60 micras, preferentemente igual o superior a 90 micras, con mayor preferencia igual o superior a 175 micras.

65 Ventajosamente, todas las partículas gruesas tienen un diámetro de masa en el intervalo comprendido entre 40 y 600 micras.

En determinadas modalidades de la invención, el diámetro de masa de dichas partículas gruesas puede estar entre 60 y 90 micras. En otras modalidades, entre 90 y 150 micras o entre 150 y 500 micras. Preferentemente, el diámetro de masa está comprendido entre 200 y 400 micras.

5 En una modalidad preferida de la invención, el diámetro de masa de las partículas gruesas está comprendido entre 210 y 360 micras.

En general, el experto seleccionará el tamaño más apropiado de las partículas de excipiente gruesas si están disponibles comercialmente o por tamizaje, mediante el uso de un clasificador adecuado.

10 Ventajosamente, las partículas de excipiente gruesas pueden tener una superficie relativamente muy fisurada, es decir, en la que hay hendiduras y valles y otras regiones cavitadas, denominadas en la presente descripción colectivamente como fisuras. Las partículas gruesas "relativamente muy fisuradas" pueden definirse en términos de índice de fisura y/o coeficiente de rugosidad como se describió en el documento WO 01/78695, en particular de la página 15, línea 28 a la  
15 página 17, línea 26, y el documento WO 01/78693, en particular de la página 12 línea 16 a la página 14 línea 11, y podrían caracterizarse de acuerdo con la descripción allí informada. Ventajosamente, el índice de fisura de dichas partículas gruesas es de al menos 1,25, preferentemente de al menos 1,5, con mayor preferencia de al menos 2,0. Dichas partículas gruesas también pueden caracterizarse en términos de densidad del material asentado o volumen de intrusión total medido como se informa en el documento WO 01/78695.

20 La densidad del material asentado de dichas partículas gruesas puede ser ventajosamente inferior a 0,8 g/cm<sup>3</sup>, preferentemente entre 0,8 y 0,5 g/cm<sup>3</sup>. El volumen total de intrusión puede ser de al menos 0,8 cm<sup>3</sup>, preferentemente al menos 0,9 cm<sup>3</sup>.

25 La fracción de partículas finas b) comprende partículas de un excipiente fisiológicamente aceptable en donde al menos el 90 % de dichas partículas tiene un diámetro volumétrico inferior a 15 micras, preferentemente igual o inferior a 12 micras.

30 En una variante preferida, la fracción de partículas finas b) consiste en una mezcla de 90 a 99,5 por ciento en peso de partículas de un excipiente fisiológicamente aceptable y del 0,5 al 10 por ciento en peso de una sal de un ácido graso, en donde al menos el 90 % de dichas partículas tiene un diámetro volumétrico inferior a 15 micras, preferentemente inferior a 12 micras, con mayor preferencia igual o inferior a 10 micras.

35 En una de las modalidades de la invención, la mezcla anterior puede obtenerse al someter las partículas de excipiente y las partículas de la sal de ácido graso a comicronización por molienda, por ejemplo en un molino de bolas.

En algunos casos, la comicronización durante al menos dos horas puede resultar ventajosa, aunque se apreciará que el tiempo de tratamiento será generalmente de manera que se obtenga una reducción de tamaño deseada. En una modalidad más preferida de la invención, las partículas se comicronizan mediante el uso de un molino de chorro.

40 En una modalidad preferida de la invención, al menos el 90 % de las partículas de la fracción b) tiene un diámetro volumétrico menor de 15 micras, preferentemente menor de 12 micras, el diámetro volumétrico medio de dichas partículas está comprendido entre 3 y 7 micras, preferentemente entre 4 y 6 micras, y no más del 10 % de dichas partículas tienen un diámetro volumétrico inferior a 2,5 micras, preferentemente inferior a 2,0 micras.

45 Para lograr el control del tamaño de partícula anterior que permita mejorar la fluidez del polvo, una mezcla de partículas de excipiente micronizadas con partículas de una sal de un ácido graso, opcionalmente micronizadas, puede someterse a comezcla en cualquier mezclador adecuado, preferentemente durante al menos una hora, con mayor preferencia durante al menos dos horas o en un mezclador de alta energía durante más de 30 minutos, preferentemente durante al menos una hora, con mayor preferencia durante al menos dos horas; de cualquier otra manera, los componentes se someten a comezcla en un aparato de alta energía durante un período de menos de aproximadamente 30 minutos, preferentemente menos de 20 minutos como se describe en el documento WO 2015/004243.

50 Dado que la etapa de comezcla no altera el tamaño de partícula de la fracción de dichas partículas, el experto en la técnica seleccionará el tamaño adecuado de las partículas finas del excipiente fisiológicamente aceptable así como también de la sal del ácido graso, ya sea mediante tamizaje, mediante el uso de un clasificador para lograr la distribución del tamaño de partícula deseada.

También están disponibles comercialmente materiales con la distribución del tamaño de partícula deseada.

60 Ventajosamente, las partículas de excipiente finas y gruesas pueden consistir en cualquier material fisiológicamente aceptable, farmacológicamente inerte o sus combinaciones; los excipientes preferidos son los hechos de azúcares cristalinos, en particular lactosa; los más preferidos son los hechos de monohidrato de α-lactosa.

65 Preferentemente, las partículas de excipiente gruesas y las partículas de excipiente finas consisten ambas en monohidrato de α-lactosa.

Ventajosamente, la sal del ácido graso, que actúa como aditivo para mejorar la fracción respirable, consiste en una sal de ácidos grasos tal como ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido behénico o derivados (tales como ésteres y sales) de los mismos. Ejemplos específicos de tales materiales son: estearato de magnesio; estearil fumarato de sodio; estearil lactilato de sodio; lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio.

5 La sal de ácido graso preferida es el estearato de magnesio.

10 Ventajosamente, cuando se usa como aditivo, el estearato de magnesio puede recubrir la superficie de las partículas de excipiente de la fracción fina b) de tal manera que el grado del recubrimiento de la superficie sea al menos del 10 %, más ventajosamente superior al 20 %.

15 En algunas modalidades, en dependencia de la cantidad de estearato de magnesio así como también de las condiciones de procesamiento, puede lograrse un grado del recubrimiento de la superficie superior al 50 %, preferentemente superior al 60 %.

El grado en que el estearato de magnesio recubre la superficie de las partículas de excipiente puede determinarse de acuerdo con los métodos descritos en el documento WO 2015/004243, en particular de la página 12 línea 16 a la página 14 línea 11.

20 La etapa de mezclar las partículas de excipiente gruesas a) con la fracción de partículas finas b) se lleva a cabo típicamente en cualquier mezclador adecuado, por ejemplo, mezcladores de tambor como Turbula™, o mezcladores de alto cizallamiento tal como los disponibles de Diosna, durante al menos 5 minutos, preferentemente durante al menos 30 minutos, con mayor preferencia durante al menos dos horas.

25 De forma general, el experto deberá ajustar el tiempo de mezclado y la velocidad de rotación del mezclador para obtener una mezcla homogénea.

30 Cuando se desean partículas portadoras esferonizadas para obtener gránulos duros de acuerdo con la definición informada anteriormente, la etapa de mezclado se llevará a cabo típicamente durante al menos cuatro horas.

35 En una modalidad particular, el portador que consiste de la fracción de partículas gruesas a) y la fracción de partículas finas b) puede prepararse por mezcla en cualquier mezclador adecuado. Por ejemplo, si se utiliza un mezclador Turbula™, las dos fracciones se mezclarán a una velocidad de rotación de 11 a 45 rpm, preferentemente de 16 a 32 rpm durante un período de al menos 30 minutos, preferentemente comprendido entre 30 y 300 minutos, con mayor preferencia entre 150 y 240 minutos.

40 En una modalidad aún más particular, el portador puede obtenerse por mezcla de las partículas de excipiente gruesas, las partículas de excipiente micronizadas y las partículas de sal de ácido graso micronizadas juntas en cualquier mezclador adecuado. Por ejemplo, si se utiliza el mezclador Turbula™, los tres componentes se mezclarán durante un tiempo superior a 30 minutos, ventajosamente comprendido entre 60 y 300 minutos.

La relación entre la fracción de partículas finas b) y la fracción de partículas gruesas a) puede estar comprendida entre 1:99 y 30:70 % en peso, preferentemente entre 2:98 y 20:80 % en peso.

45 Preferentemente, la relación puede estar comprendida entre 5:95 y 15:85 % en peso.

En ciertas modalidades, la relación puede ser del 10:90 % en peso, mientras que en otras modalidades, la relación puede ser del 5:95 % en peso.

50 Si el proceso se lleva a cabo de acuerdo con la variante particular, en la etapa ii), se cargan el portador, el ingrediente activo LABA y el ingrediente activo ICS, en el recipiente de un mezclador agitador adecuado que tiene un intervalo amplio y ajustable de velocidad de ciclos de rotación e inversión.

55 En efecto, se ha encontrado que dicho tipo de mezcladores son particularmente adecuados debido a su versatilidad. De hecho, con dichos mezcladores, pueden establecerse cambios frecuentes en los ciclos de revolución para cambiar continuamente el flujo de polvo dentro del tambor de mezcla y crear diferentes patrones de flujo de polvo para aumentar la eficacia de la mezcla.

60 El portador puede mezclarse en un mezclador agitador con la parte restante de ICS y el ingrediente activo LABA a una velocidad de rotación no inferior a 16 rpm preferentemente comprendida entre 16 y 32 rpm, por un tiempo no menor de 60 minutos, preferentemente comprendido entre 60 y 120 minutos.

65 En la etapa iii), las micropartículas comolidas de bromuro de glicopirronio e ICS se añaden a la mezcla anterior y se mezclan a una velocidad de rotación no superior a 16 rpm, preferentemente 15 rpm o inferior, durante un tiempo no más de 40 minutos, preferentemente entre 20 y 40 minutos, para obtener una mezcla.

En una modalidad preferida de la invención, se utiliza el mezclador dyna-MIX™.

Opcionalmente, la mezcla resultante se tamiza a través de un tamiz. El experto seleccionará el tamaño de malla del tamiz en dependencia del tamaño de partícula de las partículas gruesas.

5 La mezcla de la etapa iii) finalmente iv) se mezcla en cualquier mezclador adecuado para lograr una distribución homogénea de los ingredientes activos.

10 El experto seleccionará el mezclador adecuado y ajustará el tiempo de mezcla y la velocidad de rotación del mezclador para obtener una mezcla homogénea.

Ventajosamente, cada ingrediente activo está presente en la formulación de la invención en forma cristalina, con mayor preferencia con un grado de cristalinidad superior al 95 %, aún con mayor preferencia superior al 98 %, determinado de acuerdo con métodos conocidos.

15 Dado que la formulación en polvo obtenida con el proceso de la presente invención debe administrarse a los pulmones por inhalación, al menos el 99 % de dichas partículas de ingredientes activos [d(v,0,99)] deberán tener un diámetro volumétrico igual o inferior a 10 micras, y sustancialmente todas las partículas tendrán un diámetro volumétrico comprendido entre 8 y 0,4 micras.

20 Ventajosamente, para lograr mejor el tracto distal del árbol respiratorio, el 90 % de las partículas micronizadas de los ingredientes activos de ICS y LABA deberán tener un diámetro volumétrico inferior a 6,0 micras, preferentemente igual o inferior a 5,0 micras, el diámetro volumétrico medio deberá estar comprendido entre 1,2 y 2,5 micras, preferentemente entre 1,3 y 2,2 micras, y no más del 10 % de dichas partículas deberán tener un diámetro menor a 0,6 micras, preferentemente igual o menor a 0,7 micras, con mayor preferencia igual o menor de 0,8 micras.

25 De ello se deduce que el ancho de la distribución del tamaño de partícula de los ingredientes activos ISC y LABA, expresado como un intervalo, deberá estar comprendido ventajosamente entre 1,0 y 4,0, más ventajosamente entre 1,2 y 3,5 según Chew y otros J Pharm Pharmaceut Sci 2002, 5, 162-168, el intervalo corresponde a  $[d(v,0,9) - d(v,0,1)]/d(v,0,5)$ .

30 El tamaño de las partícula de los ingredientes activos se determina por medición de un diámetro de esfera equivalente característico, conocido como diámetro volumétrico por difracción de la radiación láser. En los ejemplos presentados, el diámetro volumétrico se ha determinado mediante el uso de un aparato Malvern. Sin embargo, pueden usarse otros aparatos equivalentes.

35 En una modalidad preferida, se utiliza el instrumento Helos Aspiros (Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Alemania). Las condiciones típicas son: Algoritmo Fraunhofer FREE o Fraunhofer HRLD, lente R1(0,1/0,18-35 micras) o R2(0,25/0,45-87,5 micras), presión de 1 bar.

40 En cuanto a la determinación del tamaño de partícula, un CV de  $\pm 30$  % para el d(v0,1) y un CV de  $\pm 20$  % para el d(v0,5), d(v0,9) y d(v0,99) se consideran dentro del error experimental.

45 Todos los ingredientes activos de LABA e ICS micronizados usados en el proceso de acuerdo con la invención pueden prepararse por procesamiento en un molino adecuado de acuerdo con métodos conocidos.

En una modalidad de la invención, pueden prepararse por trituración mediante el uso de un molino de energía fluida convencional tal como los micronizadores de molino de chorro disponibles comercialmente que tienen cámaras de trituración de diferentes diámetros.

50 En dependencia del tipo de aparato y del tamaño del lote, el experto en la técnica ajustará adecuadamente los parámetros de molienda tales como la presión operativa, la velocidad de alimentación y otras condiciones operativas para lograr el tamaño de partícula deseado. Preferentemente, todos los ingredientes activos micronizados se obtienen sin usar ningún aditivo durante el proceso de micronización.

55 La formulación en polvo que comprende partículas micronizadas de bromuro de glicopirronio, un LABA y un ICS como ingredientes activos, obtenible de acuerdo con el proceso de la invención, es física y químicamente estable, fluye libremente y presenta una buena homogeneidad de los ingredientes activos.

60 Además, la formulación en polvo anterior es capaz de suministrar una fracción respirable alta, medida por la fracción de partículas finas (FPF), para los tres ingredientes activos.

La relación entre las partículas del portador y de los ingredientes activos dependerá del tipo de inhalador usado y de la dosis requerida.

Las formulaciones en polvo obtenidas con el proceso de la invención pueden ser adecuadas para suministrar una cantidad terapéutica de todos los ingredientes activos en uno o más accionamientos (disparos o bocanadas) del inhalador.

5 Ventajosamente, dichas formulaciones serán adecuadas para suministrar una dosis terapéuticamente efectiva de los tres ingredientes activos comprendida entre 50 y 600 µg, preferentemente entre 100 y 500 µg.

10 Por ejemplo, la formulación será adecuada para suministrar 3-15 µg de formoterol (como fumarato dihidratado) por accionamiento, ventajosamente 4-13,5 µg por accionamiento, 25-240 µg de dipropionato de beclometasona (BDP) por accionamiento, ventajosamente 40-220 µg por accionamiento y 5-65 µg de glicopirronio (como bromuro) por accionamiento, ventajosamente 11-30 µg por accionamiento. En una modalidad particularmente preferida de la invención, la formulación es adecuada para suministrar 3 o 6 µg o 12 µg de formoterol (como fumarato dihidratado) por accionamiento, 50 o 100 o 200 µg de dipropionato de beclometasona por accionamiento y 6,5 o 12,5 µg o 25 µg glicopirronio (como bromuro) por accionamiento.

15 En una modalidad particular, la formulación es adecuada para suministrar 6 µg de formoterol (como fumarato dihidratado) por accionamiento, 100 µg de dipropionato de beclometasona por accionamiento y 12,5 µg de glicopirronio (como bromuro) por accionamiento.

20 En otra modalidad, la formulación es adecuada para suministrar 12 µg de formoterol (como fumarato dihidratado) por accionamiento, 200 µg de dipropionato de beclometasona por accionamiento y 25 µg de glicopirronio (como bromuro) por accionamiento.

La formulación de polvo seco puede utilizarse con cualquier inhalador de polvo seco.

25 El inhalador de polvo seco (DPI) puede dividirse en dos tipos básicos:  
i) inhaladores de dosis única, para la administración de dosis únicas subdivididas del compuesto activo; cada dosis individual generalmente se envasa en una cápsula;  
ii) inhaladores multidosis precargados con cantidades de principios activos suficientes para ciclos de tratamiento más largos.

30 Sobre la base de los regímenes de flujo inspiratorios requeridos (l/min) que a su vez dependen estrictamente de su diseño y características mecánicas, los DPI también se dividen en:

- 35 i) dispositivos de baja resistencia (> 90 l/min);  
ii) dispositivos de resistencia media (aproximadamente 60-90 l/min);  
iii) dispositivos de resistencia media-alta (aproximadamente 50-60 l/min);  
iv) dispositivos de alta resistencia (menos de 30 l/min).

40 La clasificación informada se genera con respecto a los regímenes de flujos necesarios para producir una caída de presión de 4 KPa (KiloPascal) de acuerdo con la Farmacopea Europea (Eur Ph).

45 Las formulaciones de polvo seco son particularmente adecuadas para DPI multidosis que comprenden un depósito del que pueden extraerse dosis terapéuticas individuales bajo demanda mediante el accionamiento del dispositivo, por ejemplo, el descrito en el documento WO 2004/012801.

Otros dispositivos multidosis que pueden usarse son, por ejemplo, Diskus™ de GlaxoSmithKline, Turbohaler™ de AstraZeneca, Twisthaler™ de Schering, Clickhaler™ de Innovata, Spiromax™ de Teva, Novolizer™ de Meda y Genuair™ de Almirall.

50 Ejemplos de dispositivos de dosis única comercializados incluyen Rotohaler™ de GlaxoSmithKline, Handihaler™ de Boehringer Ingelheim y Breezehaler™ de Novartis.

55 Preferentemente, la formulación obtenida con el proceso de la invención se utiliza con el dispositivo DPI descrito en el documento WO 2004/012801, en particular de la página 1, primera línea a la página 39, última línea, o sus variantes descritas en el documento WO2016/000983, en particular de la página 1 línea 5 a la página 15 línea 34, que es particularmente adecuado para el suministro de formulaciones extrafinas.

60 Para proteger los DPI de la entrada de humedad en la formulación, puede ser conveniente envolver el dispositivo en un empaque flexible capaz de resistir la entrada de humedad como el que se describe en el documento EP 1760008, en particular de la página 2, párrafo [0009] a la página 9, párrafo [102].

La administración de la formulación preparada de acuerdo con el proceso de la invención está indicada para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma de todo tipo y gravedad.

La formulación preparada de acuerdo con el proceso de la invención también está indicada para la prevención y/o el tratamiento de otros trastornos respiratorios caracterizados por la obstrucción de las vías respiratorias periféricas como resultado de la inflamación y la presencia de mocos tal como la bronquiolitis obstructiva crónica.

5 En determinadas modalidades, dicha formulación es particularmente adecuada para la prevención y/o el tratamiento de las formas graves y/o muy graves de la EPOC, y en particular para el tratamiento de mantenimiento de los pacientes con EPOC con síntomas, limitación del flujo de aire e historia de exacerbaciones.

10 Además, podría ser adecuado para la prevención y/o el tratamiento del asma persistente y el asma en pacientes no controlados con dosis medias o altas de CSI en combinación con LABA.

La invención es ilustrada en detalles por los siguientes ejemplos.

### EJEMPLOS

15 Ejemplo 1 - Preparación del portador

Se usó monohidrato de alfa-lactosa micronizada (DFE Pharma, Alemania) que tenía el siguiente tamaño de partícula:  $d(v0,1) = 1,7$  micras;  $d(v0,5) = 4,3$  micras; y  $d(v0,9) = 9,8$  micras

20 Aproximadamente 3388 g de dicho monohidrato de alfa-lactosa micronizada mezclada con aproximadamente 69,17 g de estearato de magnesio (Peter Greven, Alemania) se introdujeron en el recipiente de un mezclador dyna-MIX™ (Willy A. Bachofen AG, Alemania) y se mezclaron con partículas gruesas fisuradas de monohidrato de  $\alpha$ -lactosa que tienen un diámetro de masa de 212-355 micras en una relación de 10:90 por ciento en peso. El mezclado se llevó a cabo durante 25 240 minutos a una velocidad de rotación de 16 y 24 rpm alternativamente para los dos ejes de rotación.

La relación entre monohidrato de alfa-lactosa micronizada y estearato de magnesio es 98:2 por ciento en peso.

Las mezclas de partículas resultantes se denominan en lo sucesivo el "portador".

30 El grado en que el estearato de magnesio (MgSt) recubre la superficie de las partículas finas y gruesas de lactosa se determinó por medición del ángulo de contacto con el agua y luego por aplicación de la ecuación conocida en la literatura científica como Cassie y Baxter de acuerdo con las condiciones informadas en la descripción.

35 El recubrimiento de la superficie resultó ser del 26 %.

Ejemplo 2 - Preparación y caracterización de las micropartículas comolidas

Se utilizaron bromuro de rac-glicopirronio (rac-GB) y dipropionato de beclometasona (BDP) disponibles comercialmente.

40 Los ingredientes activos cristalinos se premezclaron en un mezclador Turbula™ en una relación de 75:25 % en peso, con el fin de conseguir una mezcla homogénea.

45 A continuación, la mezcla cristalina se micronizó mediante el uso de un molino de chorro en espiral MC50 (Micro-Macinazione, Lugano, Suiza) mediante la aplicación de los siguientes parámetros:

- Velocidad de alimentación de polvo: 0,875 kg/h
- Régimen de flujo volumétrico de molienda: 16 nm<sup>3</sup>/h
- Régimen de flujo volumétrico de alimentación: 8 nm<sup>3</sup>/h

Con fines comparativos, el rac-GB cristalino solo se micronizó con los siguientes parámetros de proceso:

- Velocidad de alimentación de polvo: 0,875 kg/h
- Régimen de flujo volumétrico de molienda: 16 nm<sup>3</sup>/h
- Régimen de flujo volumétrico de alimentación: 8 nm<sup>3</sup>/h

Las micropartículas comicronizadas y el bromuro de glicopirronio micronizado de referencia se expusieron a las siguientes condiciones:

- Capa fina (~0,5 cm) en bandeja abierta durante 3 días a 30 °C/65 % de humedad relativa (HR);
- Capa fina (~0,5 cm) en bandeja abierta durante 4 horas a 25 °C/90 % de HR

Se realizaron los siguientes análisis:

- i. distribución del tamaño de partícula (PSD) en términos de  $d(v0,1)$ ,  $d(v0,5)$  y  $d(v0,9)$  por análisis de Malvern,

- ii. área superficial específica (SSA) por el método de adsorción de nitrógeno Brunauer-Emmett-Teller (BET) de acuerdo con un procedimiento conocido, y
- iii. recristalización de agua mediante el uso de un instrumento de absorción dinámica de vapor (DVS) (Mettler Toledo GmbH, Suiza).

Los resultados analíticos se resumen en la Tabla 1.

**Tabla 1**

|                                 |  | SSA<br>(m <sup>2</sup> /g) | PSD             |                 |                 | Agua<br>recristalización<br>p/p) | de<br>(%) |
|---------------------------------|--|----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------------------|-----------|
|                                 |  |                            | d(v0,1)<br>(µm) | d(v0,5)<br>(µm) | D(v0,9)<br>(µm) |                                  |           |
| <b>GB/BDP<br/>comicronizado</b> | Inicio                                       | 5,8                        | 0,61            | 2,07            | 5,71            | 0,19                             |           |
|                                 | Capa fina abierta 4 horas a 25 °C/90 % de HR | No medido                  | 0,68            | 2,42            | 5,99            | No medido                        |           |
|                                 | Capa fina abierta 3 días a 30 °C/65 % de HR  | 4,07                       | 0,62            | 2,30            | 5,97            | 0,10                             |           |
| <b>GB micronizado</b>           | Inicio                                       | 7,31                       | 0,60            | 1,54            | 3,95            | 0,12                             |           |
|                                 | Capa fina abierta 4 horas a 25 °C/90 % de HR | No medido                  | 2,74            | 156             | 1657            | No medido                        |           |
|                                 | Capa fina abierta 3 días a 30 °C/65 % de HR  | 1,85                       | 1,00            | 3,91            | 7,59            | 0,02 %                           |           |

Como puede apreciarse, las micropartículas comicronizadas no muestran una variación significativa en la distribución del tamaño de partícula y en los otros parámetros relacionados tras la exposición a ambas condiciones, mientras que el GB micronizado solo experimentó un aumento significativo del tamaño de partícula, en particular a 25 °C y 90 % de RH, lo que indica que se produjo una aglomeración significativa.

**Ejemplo 3 - Preparación de la formulación de polvo seco**

Se utilizaron micropartículas como las obtenidas en el Ejemplo 2.

Se usó fumarato de formoterol dihidratado micronizado que tenía el siguiente tamaño de partícula: d(v0,1) = 0,9 micrómetros; d(v0,5) = 2,3 micras; y d(v0,9) = 4,2 micras.

Se usó dipropionato de beclometasona (BDP) que tenía el siguiente tamaño de partícula: d(v0,1) = 0,7 micras; d(v0,5) = 1,5 micras; y d(v0,9) = 2,8 micras.

El vehículo obtenido en el Ejemplo 1 se mezcló en un mezclador dyna-MIX™ con fumarato de formoterol dihidratado y un BDP con el fin de tener una dosis terapéutica final efectiva de 100 microgramos por accionamiento del inhalador.

El mezclador se hizo funcionar a una velocidad de rotación entre 22 y 28 r.p.m. para los dos ejes de rotación durante un tiempo de 88 minutos.

Luego se añadieron las micropartículas y se mezclaron a una velocidad de rotación entre 15 y 13 r.p.m. alternativamente para los dos ejes de rotación durante un tiempo de 36 minutos.

La mezcla resultante se vertió en una máquina de tamizaje disponible de Frewitt (Fribourg, Suiza) equipada con un tamiz de tamaño de malla de 600 micras.

Tras el tamizaje, finalmente se mezcló la mezcla en el mezclador dyna-MIX™ durante 60 minutos a una velocidad de rotación entre 15 y 13 r.p.m. alternativamente para los dos ejes de rotación, para lograr una distribución homogénea de los ingredientes activos.

La relación de los ingredientes activos a 10 mg del portador es de 6 microgramos ( $\mu\text{g}$ ) de FF dihidratado (dosis suministrada teórica 4,5  $\mu\text{g}$ ), 100 microgramos ( $\mu\text{g}$ ) de BDP y 12,5 microgramos ( $\mu\text{g}$ ) de bromuro de glicopirronio (dosis suministrada teórica 10,0  $\mu\text{g}$ ).

5 La formulación en polvo se caracterizó en términos de la uniformidad de distribución de los ingredientes activos y los rendimientos de los aerosoles después de cargarlo en el inhalador de polvo seco multidosis descrito en el documento WO 2004/012801.

10 La uniformidad de distribución de los ingredientes activos se evaluó mediante la extracción de 12 muestras de diferentes partes de la mezcla y su evaluación por HPLC.

Los resultados (valor medio  $\pm$  RSD) se informan en la Tabla 2.

15 La evaluación del rendimiento del aerosol se realizó mediante el uso del impactador de próxima generación (NGI) de acuerdo con las condiciones informadas en la Farmacopea Europea 8. 5ta Edición 2015, par 2,9,18, páginas 309-320. Después de la aerosolización de 3 dosis del dispositivo inhalador, se desmontó el aparato NGI y se recuperaron las cantidades de fármaco depositadas en las etapas mediante lavado con una mezcla de solventes y luego se cuantificaron mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Se calcularon los siguientes parámetros: i) la dosis suministrada, que es la cantidad de fármaco suministrada desde el dispositivo recuperada en todas las partes del impactador; ii) la masa de partículas finas (FPM), que es la cantidad de dosis suministrada que tiene un tamaño de partícula igual o inferior a 5,0 micras; iii) el FPM extrafino que es la cantidad de dosis suministrada que tiene un tamaño de partícula igual o inferior a 2,0 micras y/o igual o inferior a 1,0 micras y; iv) el FPM medio, que es la cantidad de dosis suministrada que tiene un tamaño de partícula comprendido entre 2,0 y 5,0 micras; v) la fracción de partículas finas (FPF), que es la relación entre la masa de partículas finas y la dosis suministrada; vi) el MMAD.

25 Los resultados (valor medio  $\pm$  DE) se informan en la Tabla 2.

**Tabla 2**

|   | <b>Ingrediente activo</b> |
|---|---------------------------|
|   | <b>FF</b>                 |
| <b>Uniformidad de distribución</b>  | 99,4 ( $\pm$ 1,4)         |
| <b>Dosis suministrada [<math>\mu\text{g}</math>]</b>  | 5,99 ( $\pm$ 0,3)         |
| <b>Masa de partículas finas [<math>\mu\text{g}</math>]</b>                                      | 4,14                      |
| <b>Fracción de partículas finas [%]</b>   | 69,4                      |
| <b>Masa de partículas finas medias [<math>\mu\text{g}</math>]</b>                               | 1,46                      |
| <b>Masa de partículas extrafinas &lt; 2 <math>\mu\text{m}</math> [<math>\mu\text{g}</math>]</b> | 2,67                      |
| <b>Masa de partículas extrafinas &lt; 1 <math>\mu\text{m}</math> [<math>\mu\text{g}</math>]</b> | 1,19                      |
| <b>Fracción de partículas finas medias [%]</b>  | 24,4                      |
| <b>Fracción de partículas extrafinas &lt; 2 <math>\mu\text{m}</math> [%]</b>                    | 44,6                      |
| <b>Fracción de partículas extrafinas &lt; 1 <math>\mu\text{m}</math> [%]</b>                    | 19,9                      |
| <b>MMAD [<math>\mu\text{m}</math>]</b>  | 1,65                      |
|   | <b>GB</b>                 |
| <b>Uniformidad de distribución</b>  | 100,8 ( $\pm$ 1,6)        |
| <b>Dosis suministrada [<math>\mu\text{g}</math>]</b>  | 11,66 ( $\pm$ 0,4)        |
| <b>Masa de partículas finas [<math>\mu\text{g}</math>]</b>                                      | 7,85                      |
| <b>Fracción de partículas finas [%]</b>   | 67,2                      |
| <b>Masa de partículas finas medias [<math>\mu\text{g}</math>]</b>                               | 3,46                      |
| <b>Masa de partículas extrafinas &lt; 2 <math>\mu\text{m}</math> [<math>\mu\text{g}</math>]</b> | 4,39                      |
| <b>Masa de partículas extrafinas &lt; 1 <math>\mu\text{m}</math> [<math>\mu\text{g}</math>]</b> | 1,8                       |
| <b>Fracción de partículas finas medias [%]</b>  | 29,6                      |
| <b>Fracción de partículas extrafinas &lt; 2 <math>\mu\text{m}</math> [%]</b>                    | 37,6                      |
| <b>Fracción de partículas extrafinas &lt; 1 <math>\mu\text{m}</math> [%]</b>                    | 15,4                      |

|   | <b>Ingrediente activo</b> |
|---|---------------------------|
|   | <b>FF</b>                 |
| <b>MMAD [<math>\mu\text{m}</math>]</b>  | 1,92                      |
|   | <b>BDP</b>                |
| <b>Uniformidad de distribución</b>  | 101,8 ( $\pm$ 1,1)        |
| <b>Dosis suministrada [<math>\mu\text{g}</math>]</b>  | 97,4 ( $\pm$ 3,2)         |
| <b>Masa de partículas finas [<math>\mu\text{g}</math>]</b>                                      | 67,6                      |
| <b>Fracción de partículas finas [%]</b>   | 69,4                      |
| <b>Masa de partículas finas medias [<math>\mu\text{g}</math>]</b>                               | 17,6                      |
| <b>Masa de partículas extrafinas &lt; 2 <math>\mu\text{m}</math> [<math>\mu\text{g}</math>]</b> | 50                        |
| <b>Masa de partículas extrafinas &lt; 1 <math>\mu\text{m}</math> [<math>\mu\text{g}</math>]</b> | 27,9                      |
| <b>Fracción de partículas finas medias [%]</b>  | 18                        |
| <b>Fracción de partículas extrafinas &lt; 2 <math>\mu\text{m}</math> [%]</b>                    | 51,4                      |
| <b>Fracción de partículas extrafinas &lt; 1 <math>\mu\text{m}</math> [%]</b>                    | 28,7                      |
| <b>MMAD [<math>\mu\text{m}</math>]</b>  | 1,25                      |

A partir de los datos de la Tabla 2, puede apreciarse que la formulación en polvo muestra tanto una excelente homogeneidad como una alta fracción respirable (FPF), para los tres ingredientes activos.

Ejemplo 4 - Preparación de otra formulación de polvo seco

5

La formulación en polvo se preparó como se describió en el Ejemplo 3, pero la relación de los ingredientes activos a 10 mg del portador es 6 microgramos ( $\mu\text{g}$ ) de FF dihidratado (dosis teórica suministrada 4,5  $\mu\text{g}$ ), 100 microgramos ( $\mu\text{g}$ ) de BDP y 25 microgramos ( $\mu\text{g}$ ) de bromuro de glicopirronio (dosis suministrada teórica 20,0  $\mu\text{g}$ ).

10

Se evaluaron la uniformidad de distribución de los ingredientes activos y los rendimientos de los aerosoles como se informa en el Ejemplo 2.

Los resultados se informan en la Tabla 3.

**Tabla 3**

|   | <b>Ingrediente activo</b> |
|---|---------------------------|
|   | <b>FF</b>                 |
| <b>Uniformidad de distribución</b>  | 99,6 ( $\pm$ 1,6)         |
| <b>Dosis suministrada [<math>\mu\text{g}</math>]</b>  | 4,76 ( $\pm$ 0,2)         |
| <b>Masa de partículas finas [<math>\mu\text{g}</math>]</b>                                      | 3,05                      |
| <b>Fracción de partículas finas [%]</b>   | 66,3                      |
| <b>Masa de partículas finas medias [<math>\mu\text{g}</math>]</b>                               | 1,05                      |
| <b>Masa de partículas extrafinas &lt; 2 <math>\mu\text{m}</math> [<math>\mu\text{g}</math>]</b> | 2,10                      |
| <b>Masa de partículas extrafinas &lt; 1 <math>\mu\text{m}</math> [<math>\mu\text{g}</math>]</b> | 0,78                      |
| <b>Fracción de partículas finas medias [%]</b>  | 22,0                      |
| <b>Fracción de partículas extrafinas &lt; 2 <math>\mu\text{m}</math> [%]</b>                    | 44,1                      |
| <b>Fracción de partículas extrafinas &lt; 1 <math>\mu\text{m}</math> [%]</b>                    | 16,3                      |
| <b>MMAD [<math>\mu\text{m}</math>]</b>  | 1,63                      |
|   | <b>GB</b>                 |
| <b>Uniformidad de distribución</b>  | 101,5 ( $\pm$ 2,5)        |
| <b>Dosis suministrada [<math>\mu\text{g}</math>]</b>  | 21,30                     |

|  | <b>Ingrediente activo</b> |
|--|---------------------------|
|  | <b>FF</b>                 |
| <b>Masa de partículas finas [µg]</b>                   | 10,8                      |
| <b>Fracción de partículas finas [%]</b>                | 50,7                      |
| <b>Masa de partículas finas medias [µg]</b>            | 5,94                      |
| <b>Masa de partículas extrafinas &lt; 2 µm [µg]</b>    | 5,49                      |
| <b>Masa de partículas extrafinas &lt; 1 µm [µg]</b>    | 1,75                      |
| <b>Fracción de partículas finas medias [%]</b>         | 27,9                      |
| <b>Fracción de partículas extrafinas &lt; 2 µm [%]</b> | 25,8                      |
| <b>Fracción de partículas extrafinas &lt; 1 µm [%]</b> | 8,2                       |
| <b>MMAD [µm]</b>                                       | 2,15                      |
|  | <b>Ingrediente activo</b> |
|  | <b>BDP</b>                |
| <b>Uniformidad de distribución</b>                     | 100,2 (± 1,2)             |
| <b>Dosis suministrada [µg]</b>                         | 80,9 (± 3,1)              |
| <b>Masa de partículas finas [µg]</b>                   | 50,0 (± 1,2)              |
| <b>Fracción de partículas finas [%]</b>                | 61,8                      |
| <b>Masa de partículas finas medias [µg]</b>            | 17,3                      |
| <b>Masa de partículas extrafinas &lt; 2 µm [µg]</b>    | 32,7                      |
| <b>Masa de partículas extrafinas &lt; 1 µm [µg]</b>    | 13,1                      |
| <b>Fracción de partículas finas medias [%]</b>         | 21,4                      |
| <b>Fracción de partículas extrafinas &lt; 2 µm [%]</b> | 40,3                      |
| <b>Fracción de partículas extrafinas &lt; 1 µm [%]</b> | 16,2                      |
| <b>MMAD [µm]</b>                                       | 1,62                      |

A partir de los datos de la Tabla 3, puede apreciarse que la formulación en polvo muestra tanto una excelente homogeneidad como una alta fracción respirable (FPF), para los tres ingredientes activos.

Ejemplo 5 - Determinación de la tendencia al apelmazamiento

Se sabe que la humedad aumenta la resistencia de cohesión entre las partículas de bromuro de glicopirronio (GB) en el grado en que puede causar apelmazamiento. Adicionalmente, las transformaciones de fase (es decir, la cristalización de la fracción amorfa presente en las partículas de GB micronizadas) desencadenadas por una humedad relativa ambiente (HR) superior al 45 % pueden dar como resultado la fusión/sinterización de las partículas de GB que provocan grumos y un apelmazamiento intenso.

Se ha realizado una prueba para determinar la tendencia a la aglomeración/apelmazamiento de las micropartículas comolidas de la invención frente a GB micronizado de referencia.

Los materiales se prepararon como se informa en el Ejemplo 2.

Las muestras se analizaron en las siguientes condiciones ambientales:

- 30 % de HR, 22 °C;
- 60 % de RH, 32 °C;
- Transición de 30 % de HR, 32 °C a 60 % de HR, 32 °C.

Los experimentos se realizaron mediante el uso un analizador de absorción dinámica de vapor (DVS) de Surface Measurement Systems (Londres, Reino Unido).

Las micropartículas comolidas de la invención son significativamente menos propensas a apelmazarse en comparación con el material de referencia.

## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar una formulación en polvo para inhalación para su uso en un inhalador de polvo seco, dicha formulación en polvo comprende:
- 5 (A) un portador, que comprende:  
 (a) una fracción de partículas gruesas de un portador fisiológicamente aceptable que tiene un tamaño de partícula de al menos 60 micras; y opcionalmente  
 (b) una fracción de partículas finas que comprende un excipiente fisiológicamente aceptable, en donde al menos el 90 % de todas dichas partículas finas tienen un diámetro volumétrico inferior a 15 micras,  
 10 (B) partículas micronizadas de bromuro de glicopirronio, un corticosteroide inhalado (ICS) y, opcionalmente, un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada (LABA), como ingredientes activos, en donde dicho proceso comprende:  
 (i) preparar por comolienda micropartículas que consisten de bromuro de glicopirronio y una primera parte del ICS en una relación que varía de 80:20 a 70:30 en peso, en donde el diámetro volumétrico de dichas micropartículas no es superior a 15 micras;  
 15 (ii) mezclar el portador, la parte restante de dicho ICS y, opcionalmente, el agonista  $\beta_2$  de acción prolongada, para obtener una primera mezcla; y  
 (iii) añadir las micropartículas comolidas obtenidas en la etapa (i) a la primera mezcla obtenida en la etapa (ii), para obtener una segunda mezcla final.
- 20 2. Un proceso para preparar una formulación en polvo para inhalación para su uso en un inhalador de polvo seco de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha formulación en polvo comprende:  
 (A) un portador que comprende:  
 25 (a) la fracción de partículas gruesas de un portador fisiológicamente aceptable con un tamaño de partícula medio de masa de al menos 175 micras; y  
 (b) la fracción de partículas finas que consiste de una mezcla de 90 a 99,5 por ciento en peso de partículas de un excipiente fisiológicamente aceptable y del 0,5 al 10 por ciento en peso de una sal de un ácido graso; en donde la relación en peso de dichas partículas finas a dichas partículas gruesas es de 5:95 a 30:70; y  
 (B) los ingredientes activos, que incluyen un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada;  
 30 y en donde en dicho proceso:  
 - la mezcla de la etapa (ii) se lleva a cabo en un recipiente de un mezclador agitador a una velocidad de rotación no inferior a 16 r.p.m. durante un tiempo no menor a 60 minutos, para obtener la primera mezcla; y  
 - la segunda mezcla obtenida en la etapa (iii) se mezcla a una velocidad de rotación no superior a 16 r.p.m. durante un tiempo de no más de 40 minutos para obtener una mezcla.
- 35 3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende además: (iv) mezclar adicionalmente la mezcla obtenida en la etapa (iii) para lograr una distribución homogénea de dichos ingredientes activos.
- 40 4. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el ICS se selecciona del grupo que consiste en dipropionato de beclometasona y su forma monohidratada, budesonida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona y furoato de mometasona.
5. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el LABA se selecciona del grupo que consiste en formoterol, salmeterol, indacaterol, olodaterol y vilanterol.
- 45 6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el ICS es dipropionato de beclometasona y el LABA es fumarato de formoterol dihidratado.
7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la sal de un ácido graso se selecciona del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, estearil lactilato de sodio, lauril sulfato de sodio y lauril sulfato de magnesio.
- 50 8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la sal del ácido graso es estearato de magnesio.
9. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, en donde en la etapa ii) el mezclado se realiza a 16-32 r.p.m., durante un tiempo comprendido entre 60 y 120 minutos.
- 55 10. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, en donde en la etapa iii) el mezclado se realiza durante un tiempo comprendido entre 20 y 40 minutos.
- 60 11. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el excipiente fisiológicamente aceptable es monohidrato de alfa-lactosa.
12. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde las partículas gruesas tienen un diámetro de masa comprendido entre 210 y 360  $\mu\text{m}$ .
- 65