

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 814 336**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/138 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.04.2013 PCT/EP2013/057555**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.10.2013 WO13153146**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2013 E 13720813 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2020 EP 2836204**

54 Título: **Partículas de agregado**

30 Prioridad:

13.04.2012 US 201261623672 P

08.03.2013 US 201361774698 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.03.2021

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)
980 Great West Road, Brentford
Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**VAN OORT, MICHEL MARY y
HONG, JOHN N**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 814 336 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

Partículas de agregado

Campo de la Invención

5 La siguiente invención se refiere a partículas de agregado que comprenden partículas de fármaco en nanopartículas. En particular, la presente invención está dirigida a partículas de agregado que comprenden partículas de fármaco en nanopartículas de bromuro de umeclidinio, trifenatato de vilanterol y furoato de fluticasona, en las que las partículas de agregado tienen un diámetro aerodinámico mediano en masa de menos de 100 µm. Las partículas de agregado de la presente invención pueden comprender además partículas de excipiente en nanopartículas y uno o más aglutinantes. La invención también se refiere a composiciones en polvo adecuadas para inhalación que comprenden 10 dichas partículas de agregado, procedimientos de producción de dichas partículas de agregado y uso de dichas composiciones en polvo en el tratamiento de enfermedades respiratorias, tales como asma y EPOC.

Antecedentes de la Invención

15 Las composiciones en polvo convencionales usadas en DPI y MDI basadas en suspensión contienen típicamente un agente farmacéutico activo que se ha molido hasta un tamaño aerodinámico deseado. En un DPI, el agente activo generalmente se mezcla con un vehículo/diluyente grueso, como la lactosa. Se pueden presentar otros materiales aditivos para actuar como estabilizadores físicos o químicos, dispersantes, agentes de enmascaramiento del sabor, etc. En un MDI con base en suspensión, el agente activo se suspende en un propelente líquido de bajo punto de ebullición. La formulación del propulsor también puede incluir otros materiales que mejoran el rendimiento del producto, como tensioactivos, etc.

20 Hay un esfuerzo constante para mejorar el rendimiento de los sistemas de administración por inhalación existentes, incluido el rendimiento de las composiciones utilizadas en esos sistemas. Por ejemplo, el deseo de mejorar el sistema actual con base en partículas para proporcionar polvos que se puedan utilizar como aerosol de manera efectiva para mantener una dosis uniforme y que se puedan separar fácilmente de los materiales portadores, para generar partículas de un tamaño deseado para la administración en el sitio objetivo en el sistema pulmonar, en los 25 últimos años, ha llevado a un esfuerzo considerable para diseñar partículas mejor inhaladas. Uno de los objetivos de estos esfuerzos es la fabricación de partículas que sean química y físicamente más estables, tengan una mayor dispersión, aplicabilidad como aerosol y rentabilidad, a fin de optimizar la aplicabilidad como aerosol por inhalación y el rendimiento de la administración.

30 Una metodología alternativa para la reducción de tamaño mediante molienda es el secado por pulverización, que se ha investigado con cierto éxito. El secado por pulverización es un procedimiento continuo de un paso que puede producir directamente partículas de un rango de tamaño deseado. Esta metodología es apta para la producción de polvos de fármacos para la administración por inhalación, véase, por ejemplo, Patente de los Estados Unidos No. 4,590,206, Broadhead, J., et al, "Spray Drying of Pharmaceuticals", Drug Development and Industrial Pharmacy, 18(11&12), 1169-1206 (1992), M. Sacchetti, M. Van Oort, Spray Drying and Supercritical Fluid Particle Generation 35 Techniques, "Inhalation Aerosols: Physical and Biological Basis for Therapy", Marcel Dekker, 1996, y las publicaciones de patente WO 96/32149, WO 97/41833, WO 97/44013, WO 98/31346 y WO 99/16419.

Se pueden generar partículas a partir de soluciones o suspensiones. El documento WO 96/09814 describe, por ejemplo, el secado por aspersión de budenosida y lactosa en etanol, la Solicitud PCT Publicada WO 2001/49263, US 6,001,336, US 5,976,574 (fármacos hidrófobos a partir de suspensiones orgánicas) y el documento US 40 7,267,813 (partículas cristalinas inhalables que comprenden una combinación de dos o más compuestos farmacéuticamente activos) también describen partículas secadas por pulverización.

Si bien el secado por pulverización es adecuado para producir partículas de tamaño respirable, las propiedades de estado sólido (particularmente la cristalinidad) son difíciles de controlar. El procedimiento de secado por aspersión, dependiendo de si se están pulverizando soluciones o suspensiones, y las condiciones bajo las cuales ocurre el 45 procedimiento, puede producir partículas amorfas. Dichas partículas amorfas secadas por pulverización pueden tener problemas de estabilidad física y/o química y tienen una mayor tendencia a ser higroscópicas, todo lo cual no es deseable para los agentes farmacéuticos. Las soluciones de secado por pulverización que tienen materiales terapéuticamente activos con o sin excipientes pueden producir material amorfo debido a la rápida precipitación dentro de las gotitas atomizadas. Además, aunque se pueden producir materiales cristalinos, el producto cristalino 50 resultante puede ser de una forma cinéticamente preferida, en oposición a la forma más estable termodinámicamente. Por lo tanto, puede resultar una forma polimórfica indeseable. Es deseable una mejora adicional en esta área.

La obtención de materiales cristalinos de forma reproducible mediante secado por pulverización se complica aun más cuando se usan múltiples materiales, pues mientras que uno de los componentes puede cristalizar como se 55 desee, otro en la misma partícula puede no hacerlo.

En los últimos años, la atención se ha dirigido a la administración de fármacos en nanopartículas. Las nanopartículas pueden proporcionar ciertas ventajas en las terapias inhaladas, particularmente su mayor velocidad de disolución, lo

cual es deseable en casos en los que un ingrediente farmacéuticamente activo es poco soluble en el ambiente experimentado en el tracto respiratorio, o donde se desea una liberación rápida. Las nanopartículas, debido a su tamaño muy pequeño y su gran área de superficie, tienden a disolverse rápidamente, por lo que se han empleado para materiales muy hidrófobos para ayudar a una disolución más rápida, o cuando se requiere un inicio de acción rápido, como con medicamentos de liberación inmediata.

Los materiales farmacéuticamente activos pueden administrarse como nanopartículas solas o como componentes de nanopartículas incorporados en partículas compuestas más grandes que actúan como vehículos de administración. Por ejemplo, el documento US 2003-0166509 describe el secado por aspersión de nanopartículas para formar partículas respirables de mayor tamaño. Las nanopartículas están atrapadas en un marco esquelético de excipiente precipitado que forma una partícula más grande de tamaño respirable. Se describe que las partículas respirables logran una "acción sostenida" del fármaco tras la administración a un sitio objetivo en el pulmón, ya que estas partículas compuestas se degradan más lentamente que una nanopartícula desnuda y liberan material en las nanopartículas atrapadas a medida que ocurre esta degradación. Generalmente, las nanopartículas se secan por pulverización a partir de una suspensión acuosa. Para asegurar la homogeneidad del material de alimentación de la suspensión, estos procedimientos típicamente incluyen un tensioactivo en la fase líquida. El uso de tensioactivos, aunque se usa con frecuencia, puede aumentar el riesgo de efectos secundarios clínicos negativos. Por lo tanto, puede ser necesario eliminar el tensioactivo después de la producción de partículas, lo que aumenta los costes o la complejidad en la fabricación, si tal eliminación es posible. A pesar de esto, las nanopartículas pueden fabricarse para ser esencialmente cristalinas, lo que también podría evitar los problemas de inestabilidad e higroscopicidad que generalmente se encuentran en las partículas amorfas.

El documento WO 2012/051426 describe formulaciones de medicamentos agregados en nanopartículas, procedimientos de producción de dichas formulaciones y usos de las mismas.

La presente invención emplea tecnología de secado por pulverización, la cual permite el control y la eficiencia en la generación de partículas de agregado mejoradas, que pueden proporcionar uno o más de los siguientes beneficios: mayor control de las propiedades físicas y/o químicas de las composiciones inhaladas, particularmente la cristalinidad; mayor eficiencia de fabricación y/o administración; mayor flexibilidad en la fabricación, lo que permite el uso de una única plataforma tecnológica sobre una variedad de materiales y excipientes farmacéuticamente activos; un perfil mejorado de administración de fármacos; mayor vida útil; proporcionar una mayor variedad a los formuladores, proveedores de atención médica y/o pacientes.

30 Sumario de la Invención

La siguiente invención se refiere a partículas de agregado que comprenden partículas de fármaco en nanopartículas de bromuro de umeclidinio, trifenatato de vilanterol y furoato de fluticasona, en las que las partículas de agregado tienen un diámetro aerodinámico mediano en masa de menos de 100 μm .

Las partículas de agregado de la presente invención pueden comprender además partículas de excipiente en nanopartículas y uno o más aglutinantes.

La invención se refiere además a composiciones en polvo adecuadas para inhalación que comprenden dichas partículas de agregado, procedimientos de producción de dichas partículas de agregado, y el uso de dichas composiciones en polvo en el tratamiento de enfermedades respiratorias, tales como asma y EPOC.

Breve Descripción de las Figuras

40 La **Figura 1** muestra los patrones típicos de XRPD para las sustancias farmacológicas contribuyentes (Compuesto A, Compuesto B y Compuesto C).

La **Figura 2** muestra los patrones típicos de XRPD para los excipientes contribuyentes antes de la molienda con cuentas.

45 La **Figura 3** muestra Micrografías Electrónicas de Barrido de partículas de agregado de la Muestra 1 de la Tabla 1.

La **Figura 4** muestra los patrones de XRPD para la Muestra 1 (polvo secado por pulverización).

La **Figura 5** muestra Micrografías Electrónicas de Barrido de partículas de agregado de las Muestras 2, 3 y 4 de la Tabla 1.

Figura 6 Patrones XRPD para las Muestras 2, 3 y 4 (polvo secado por pulverización).

50 **Figura 7** Micrografías Electrónicas de Barrido de partículas de agregado de las Muestras 5, 6 y 7 de la Tabla 1.

Figura 8 Patrones XRPD para las Muestras 5, 6 y 7 (polvo secado por pulverización).

Figura 9 Micrografías Electrónicas de Barrido de partículas de agregado de las Muestras 8, 9 y 10 de la Tabla 1.

Figura 10 Patrones XRPD para las Muestras 8, 9 y 10 (polvo secado por pulverización).

Figura 11 Impurezas totales para las Muestras 5 y 7 agregadas y mezcladas después del almacenamiento para estabilidad.

5 **Figura 12** Porcentaje de dosis de partículas finas para la mezcla de Muestra 10 después del almacenamiento para estabilidad.

Figura 13 Impurezas totales para la mezcla de la Muestra 10 después del almacenamiento para estabilidad.

Figura 14 Micrografías Electrónicas de Barrido de partículas de agregado de las Muestras 12, 13 y 14 de la Tabla 12.

Figura 15 Patrones XRPD para las Muestras 12, 13 y 14 (polvo secado por pulverización).

10 **Figura 16** Micrografías Electrónicas de Barrido de mezclas agregadas de partícula-lactosa de las Muestras 12, 13 y 14 de la Tabla 15 después de llenado en tiras de blíster.

Descripción detallada de la invención

15 La presente invención se refiere a partículas de agregado que comprenden partículas de fármaco en nanopartículas de bromuro de umeclidinio, trifenatato de vilanterol y furoato de fluticasona, en las que las partículas de agregado tienen un diámetro aerodinámico mediano en masa de menos de 100 μm , y opcionalmente partículas de excipiente en nanopartículas, y opcionalmente un aglutinante. La invención se refiere además a composiciones en polvo adecuadas para inhalación que comprenden dichas partículas de agregado, procedimientos de producción de dichas partículas de agregado, y el uso de dichas composiciones en polvo en el tratamiento de enfermedades respiratorias, tales como asma y EPOC.

20 La presente invención divulga partículas de agregado que se preparan mediante procedimientos que emplean tecnología de secado por pulverización. Estos procedimientos, que son un aspecto adicional de la invención, pueden proporcionar un mayor control de las propiedades físicas y/o químicas de las composiciones inhaladas, particularmente la cristalinidad, y mayores eficiencias de fabricación y administración.

25 Los procedimientos descritos en el presente documento pueden permitir ventajosamente que la forma preseleccionada sustancialmente cristalina del fármaco y las partículas de excipiente se mantenga sustancialmente durante todo el procedimiento. Esto elimina el riesgo de preparar composiciones en polvo para inhalación en las que los componentes están en una forma cristalina indeseable, lo que puede afectar el rendimiento del producto, tal como la estabilidad (vida útil).

30 Las partículas de agregado de la presente invención y las composiciones en polvo que comprenden dichas partículas pueden proporcionar un rendimiento mejorado con respecto a los sistemas convencionales, tales como una estabilidad física y química mejorada. Por ejemplo, se ha demostrado que la incorporación de trifenatato de vilanterol en construcciones de partículas de agregado con uno o más agentes o vehículos farmacéuticamente activos mejora significativamente el perfil de estabilidad química de este agonista beta, en comparación con las composiciones convencionales que comprenden partículas de fármaco micronizadas y un vehículo grueso. También pueden poseer una eficiencia de administración mejorada, tal como una mayor fracción de dosis de partículas finas (% de DPF) en comparación con las composiciones convencionales. En los casos en que las partículas de agregado comprenden nanopartículas de más de un medicamento, puede haber menos variación en el % de DPF entre los fármacos.

40 Como se usa en el presente documento, el término " % de DPF nominal" significa el porcentaje de la dosis nominal que es inferior a 5 μm .

45 La incorporación de múltiples fármacos terapéuticamente activos en la misma partícula agregada también asegura que cada agente activo se deposite en la misma ubicación específica en el tejido pulmonar, lo que puede proporcionar efectos sinérgicos. Las partículas de agregado, que están formadas por nanopartículas de gran área superficial, también pueden poseer velocidades de disolución mejoradas en comparación con las composiciones convencionales que comprenden partículas de fármaco micronizadas. La incorporación de un excipiente con solubilidad acuosa relativamente alta puede aumentar aún más la velocidad de disolución de las partículas de agregado. Esto puede mejorar el perfil farmacocinético y de seguridad de un medicamento inhalado en comparación con el medicamento micronizado.

50 En el presente documento se describen partículas de agregado que comprenden partículas de fármaco en nanopartículas de bromuro de umeclidinio.

Tal como se usa en el presente documento, el término "nanopartículas" significará una partícula que tiene un tamaño inferior a 1 micrómetro, a menos que se especifique lo contrario o se desprenda del contexto en el que se usa.

Como se usa en el presente documento, el término "fármaco" significa un material que tiene un efecto terapéutico o profiláctico en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección.

En el presente documento se describen partículas de agregado que comprenden además partículas de fármaco en nanopartículas de trifenatato de vilanterol.

- 5 La relación de umeclidinio a vilanterol puede ser de aproximadamente 10:1 a 1:1, por ejemplo, aproximadamente 10:1, 5:1, 2,5:1 y 1,25:1. En un aspecto adicional de la invención, la relación de umeclidinio a vilanterol es 5:1.

Se divulgan aquí partículas de agregado de la presente invención que comprenden además partículas de fármaco en nanopartículas de furoato de fluticasona.

- 10 La relación de umeclidinio a furoato de fluticasona puede ser de aproximadamente 1:4 a 2:1, por ejemplo, aproximadamente 1:1,6, 1:3, 1,25:1 y 1,25:2. En un aspecto adicional de la invención, la relación de umeclidinio a furoato de fluticasona es 1,25:1.

Como se usa en el presente documento, el término "bromuro de umeclidinio" significa bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano.

- 15 Como se usa en el presente documento, el término "umeclidinio" significa 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano.

Como se usa en el presente documento, el término "furoato de fluticasona" significa 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -ácido carbotioico *S*-fluorometil éster.

Como se usa en este documento, el término "trifenatato de vilanterol" significa trifenilacetato de 4-[(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}-hexil)amino]-1-hidroxi]etil]-2-(hidroximetil)fenol.

- 20 Como se usa en este documento, el término "vilanterol" significa 4-[(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}-hexil)amino]-1-hidroxi]etil]-2-(hidroximetil)fenol.

En un aspecto, la presente invención proporciona partículas de agregado que comprenden partículas de fármaco en nanopartículas de bromuro de umeclidinio, trifenatato de vilanterol y furoato de fluticasona, en las que las partículas de agregado tienen un diámetro aerodinámico mediano en masa de 100 μ m.

- 25 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona partículas de agregado que comprenden partículas de fármaco en nanopartículas de bromuro de umeclidinio, trifenatato de vilanterol y furoato de fluticasona, en las que la proporción de umeclidinio a vilanterol es 5:1 y además en las que la proporción de umeclidinio a furoato de fluticasona es 1,25:1.

- 30 En un aspecto aun adicional de la invención, las partículas de fármaco en nanopartículas tienen una forma sustancialmente cristalina preseleccionada.

Como se usa en el presente documento, el término "forma sustancialmente cristalina preseleccionada" significa la forma cristalina deseada que posee una muestra de material antes de la formación de partículas de agregado, como se determina, por ejemplo, por XRPD.

- 35 Las partículas de agregado de la invención pueden contener partículas de fármaco en nanopartículas solamente, o pueden comprender además partículas de excipiente en nanopartículas. Se pueden incorporar uno o más excipientes en el procedimiento para la preparación de partículas de agregado. Los excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, aminoácidos, tales como leucina, iso-leucina, valina y glicina, azúcares, tales como lactosa, sacarosa, glucosa y trehalosa, estearatos, tales como estearato de magnesio, estearato de sodio, ácido esteárico y estearato de calcio, ésteres de ácidos grasos, alcoholes de azúcar, como manitol, sorbitol, inositol, xilitol, eritritol, lactitol y malitol, colesterol, ciclodextrinas, EDTA, ácido ascórbico, derivados de Vitamina E, di-ceto-piperazina, agentes para enmascarar el sabor, aspartamo, sucralosa y ácido cítrico. Los excipientes particularmente preferidos incluyen lactosa, leucina, manitol y estearato de magnesio, solos o en combinación. En un aspecto adicional de la invención, las partículas de agregado comprenden partículas de excipiente en nanopartículas, y dichas partículas de excipiente comprenden lactosa o leucina y estearato de magnesio.

- 45 En un aspecto, la presente invención proporciona partículas de agregado que comprenden partículas de fármaco en nanopartículas de bromuro de umeclidinio, trifenatato de vilanterol y furoato de fluticasona, y partículas de excipiente en nanopartículas de uno o más excipientes, en las que las partículas de agregado tienen un diámetro aerodinámico medio en masa de 100 μ m.

- 50 En un aspecto, la presente invención proporciona partículas de agregado que comprenden partículas de fármaco en nanopartículas de bromuro de umeclidinio, trifenatato de vilanterol y furoato de fluticasona, y partículas de excipiente en nanopartículas de leucina y/o estearato de magnesio, en las que las partículas de agregado tienen un diámetro aerodinámico medio en masa de 100 μ m.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona partículas de agregado que comprenden partículas de fármaco en nanopartículas de bromuro de umeclidinio, trifenatato de vilanterol y furoato de fluticasona, y partículas de excipiente en nanopartículas de uno o más excipientes, en la que la relación de umeclidinio a vilanterol es 5:1 y además en la que la relación de umeclidinio a furoato de fluticasona es 1,25:1, y en las que las partículas de agregado tienen un diámetro aerodinámico mediano en masa de 100 µm.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona partículas de agregado que comprenden partículas de fármaco en nanopartículas de bromuro de umeclidinio, trifenatato de vilanterol y furoato de fluticasona, y partículas de excipiente en nanopartículas de leucina y/o estearato de magnesio, en las que la proporción de umeclidinio a vilanterol es 5:1 y más en la que la relación de umeclidinio a furoato de fluticasona es 1,25:1, y en las que las partículas de agregado tienen un diámetro aerodinámico mediano en masa de 100 µm.

Sorprendentemente, las partículas de agregado de la presente invención se pueden preparar en ausencia de un tensioactivo homogeneizador, que se puede agregar a la dispersión líquida no acuosa antes, durante o después de la formación de una dispersión. La ausencia de un tensioactivo homogeneizador simplifica el procedimiento al eliminar la necesidad de un paso adicional para extraer este aditivo. La extracción también puede resultar difícil y cualquier agente tensioactivo residual en las composiciones en polvo para administración por inhalación puede plantear problemas de seguridad o riesgos de estabilidad del producto.

En un aspecto adicional de la invención, las partículas de agregado están sustancialmente libres de un tensioactivo de homogeneización en suspensión.

Como se usa en el presente documento, el término "tensioactivo homogeneizante" significa un compuesto que se disuelve en los medios de dispersión líquidos no acuosos que reduce la tensión interfases entre el líquido y los materiales sólidos dispersos en los medios líquidos y se usa durante los procedimientos de reducción de tamaño, por ejemplo, molienda por cuentas.

Las partículas de agregado de la invención pueden contener uno o más aglutinantes seleccionados entre polímeros, dextranos, dextranos sustituidos, lípidos y/o tensioactivos. Los aglutinantes poliméricos incluyen, entre otros, PLGA, PLA, PEG, quitosano, PVP, PVA, ácido hialurónico, DPPC, y DSPC.

Como se usa en el presente documento, el término "aglutinante" significa un material disuelto en el medio de dispersión líquido no acuoso que ayuda a mantener la integridad estructural de las partículas de agregado individuales.

El aglutinante también puede desempeñar un papel en impartir ciertas características sobre las partículas de agregado. Por ejemplo, los agregados de la presente invención pueden emplear materiales aglutinantes que son endógenos para el pulmón, como DPPC o lecitina, que están aprobados como generalmente aceptados como seguros ("GRAS"). Como son endógenos para el pulmón, estos materiales tienen el potencial de no ser percibidos como extraños. Además, al seleccionar cuidadosamente los materiales aglutinantes, puede ser posible alterar la velocidad de disolución de los ingredientes terapéuticos activos, lo que podría afectar las características farmacocinéticas y farmacodinámicas (FC/FD) de la composición.

El aglutinante también puede ayudar a definir una superficie estable y químicamente uniforme. Por lo tanto, la composición de aerosol se puede hacer con un rendimiento muy predecible y características de flujo de polvo, ya que el aglutinante puede dominar las características físicas externas y, en consecuencia, la estabilidad física de las partículas compuestas.

El aglutinante, cuando se incorpora a las partículas de agregado, constituye de 0,1 a 30 % p/p de la composición de las partículas de agregado. Preferiblemente, el aglutinante es 20 % p/p o menos, tal como 15, 10, 5, 2,5, o 1 % p/p de la composición de las partículas de agregado.

El aglutinante también puede comprender una cantidad de excipiente en nanopartículas y/o fármaco en nanopartículas disuelto en el líquido no acuoso antes de la formación de partículas de agregado.

Las partículas de agregado de la presente invención pueden ser sustancialmente esféricas o irregulares, y la forma particular de las partículas de agregado puede influir en el rendimiento del producto. Por ejemplo, las partículas de agregado sustancialmente esféricas del fármaco en nanopartículas y, cuando están presentes, las partículas de excipiente en nanopartículas, pueden tener propiedades de dispersión mejoradas sobre partículas de agregado de forma irregular, cuando se mezclan con un vehículo grueso, como la lactosa, y se administran desde un inhalador de polvo seco.

En un aspecto adicional de la invención, las partículas de agregado son sustancialmente esféricas.

En un aspecto adicional de la invención, las partículas de agregado son sustancialmente no esféricas o irregulares.

Las partículas de agregado de la presente invención se preparan a un tamaño adecuado para depositarse en el área deseada del tracto respiratorio. Las partículas de agregado divulgadas en el presente documento típicamente tienen

- un diámetro aerodinámico mediano en masa de menos de 100 µm. Las partículas de agregado para administración tópica a la región de los bronquiolos del pulmón poseen típicamente un diámetro aerodinámico mediano en masa de menos de 10 micrómetros, por ejemplo, de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 micrómetros, tal como de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 micrómetros, por ejemplo, de aproximadamente 4 a aproximadamente 5 micrómetros. Las partículas de agregado para administración a la región alveolar típicamente tienen un diámetro aerodinámico mediano en masa de menos de aproximadamente 3 micrómetros. Por ejemplo, las composiciones para administración alveolar tienen un diámetro aerodinámico mediano en masa de 1 a 3 micrómetros, por ejemplo de aproximadamente 1 a 2 micrómetros.
- 5
- Como se usa en este documento, el término "Diámetro aerodinámico mediano en masa" significa el tamaño medio de una población de partículas en masa, donde el 50 % de las partículas están por encima de este diámetro y el 50 % por debajo de este diámetro, por ejemplo, según lo determinado por difracción láser, por ejemplo, Malvern, Sympatec.
- 10
- Como se usa en este documento, el término "X10" se refiere al diámetro en una distribución de tamaño de partícula donde el 10 % de la población se encuentra por debajo de este tamaño.
- 15
- Como se usa en el presente documento, el término "X50" se refiere al diámetro medio de una distribución de tamaño de partícula donde la mitad de la población de partículas se encuentra por encima y la otra mitad por debajo de este valor.
- Como se usa en este documento, el término "X90" se refiere al diámetro en una distribución de tamaño de partícula donde el 90 % de la población se encuentra por debajo de este tamaño.
- 20
- En un aspecto adicional de la invención, las partículas de agregado tienen un diámetro aerodinámico mediano en masa de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 6 µm.
- Las partículas de agregado de la presente invención pueden contener del 0,01 % p/p al 100 % p/p de partículas de fármaco en nanopartículas, tales como 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 % p/p de partículas de fármaco en nanopartículas.
- 25
- Las partículas de agregado de la presente invención se administrarán típicamente por inhalación a través de un inhalador, tal como un inhalador de dosis medida (IDM) o un inhalador de polvo seco (DPI). Las partículas de agregado pueden administrarse sin más formulación, o pueden mezclarse con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para proporcionar una composición para la administración. Los excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, aminoácidos, tales como leucina, iso-leucina, valina y glicina, azúcares, tales como lactosa, sacarosa, glucosa y trehalosa, poli(aminoácidos), tales como trileucina, estearatos, tales como estearato de magnesio, estearato de calcio y estearato de sodio, ésteres de ácidos grasos de azúcar, alcoholes de azúcar, como manitol, sorbitol, inositol, xilitol, eritritol, lactitol y malitol, ácidos de azúcar, colesterol, ciclodextrinas, EDTA, vitamina E y sus derivados, tales como tocoferoles, como *alfa*-tocoferol, gama-tocoferol y tocotrienoles, di-ceto-piperazina, agentes de enmascaramiento del sabor, como aspartamo, y materiales inorgánicos. Los excipientes preferidos incluyen, entre otros, lactosa, leucina, estearato de magnesio y combinaciones de los mismos.
- 30
- 35
- Excipientes, como lactosa, por ejemplo, monohidrato de α -lactosa, mezclado con las partículas de agregado para proporcionar una composición en polvo, puede formar de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 99 % p/p, por ejemplo de aproximadamente 91 % p/p a aproximadamente 99 % p/p de la formulación, como 92 % p/p. En general, el tamaño de partícula de este excipiente, por ejemplo lactosa, será mucho mayor que las partículas de agregado de la presente invención. Cuando el portador es lactosa, típicamente estará presente como lactosa molida, con un DMM (diámetro medio de masa) de 60-90 µm.
- 40
- El componente de lactosa puede comprender una fracción de lactosa fina. La fracción de lactosa 'fina' se define como la fracción de lactosa que tiene un tamaño de partícula inferior a 7 µm, tal como inferior a 6 µm, por ejemplo inferior a 5 µm. El tamaño de partícula de la fracción de lactosa 'fina' puede ser inferior a 4,5 µm. La fracción de lactosa fina, si está presente, puede comprender del 2 al 10 % p/p del componente de lactosa total, tal como del 3 al 6 % p/p de lactosa 'fina', por ejemplo 4,5 % p/p de lactosa 'fina'.
- 45
- El estearato de magnesio (MgSt), si está presente en la composición, generalmente se usa en una cantidad de aproximadamente 0,2 a 2 % p/p, por ejemplo, 0,6 a 2 % p/p o 0,5 a 1,75 % p/p, por ejemplo, 0,6 %, 0,75 %, 1 %, 1,25 % o 1,5 % p/p, con base en el peso total de la composición. El estearato de magnesio típicamente tendrá un tamaño de partícula en el intervalo de 1-50 µm, y más particularmente de 1 a 20 µm, por ejemplo, de 1-10 µm. Las fuentes comerciales de estearato de magnesio incluyen Peter Greven, Covidien/Mallinckodt y FACI.
- 50
- En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición en polvo que comprende partículas de agregado de acuerdo con la presente invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 55
- En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición en polvo que comprende partículas de agregado de acuerdo con la presente invención mezcladas con lactosa y/o estearato de magnesio.

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición en polvo que comprende partículas de agregado que comprenden partículas de fármaco en nanopartículas de bromuro de umeclidinio, trifrenatato de vilanterol y furoato de fluticasona, en las que las partículas de agregado tienen un diámetro aerodinámico medio en masa de 100 μm .

5 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición en polvo que comprende partículas de agregado que comprenden partículas de fármaco en nanopartículas de bromuro de umeclidinio, trifrenatato de vilanterol y furoato de fluticasona, en las que la proporción de umeclidinio a vilanterol es 5:1 y además en las que la proporción de umeclidinio a furoato de fluticasona es 1,25:1, y en las que las partículas de agregado tienen un diámetro aerodinámico mediano en masa de 100 μm .

10 En un aspecto aun adicional, la presente invención proporciona una composición en polvo que comprende partículas de agregado que comprenden partículas de fármaco en nanopartículas de bromuro de umeclidinio, trifrenatato de vilanterol y furoato de fluticasona, y partículas de excipiente en nanopartículas de uno o más excipientes, en las que las partículas de agregado tienen un diámetro aerodinámico mediano en masa de 100 μm .

15 En un aspecto aun adicional, la presente invención proporciona una composición en polvo que comprende partículas de agregado que comprenden partículas de fármaco en nanopartículas de bromuro de umeclidinio, trifrenatato de vilanterol y furoato de fluticasona, y partículas de excipiente en nanopartículas de leucina y/o estearato de magnesio, en las que las partículas de agregado tienen diámetro aerodinámico mediano en masa de 100 μm .

20 En un aspecto aun adicional, la presente invención proporciona una composición en polvo que comprende partículas de agregado que comprenden partículas de fármaco en nanopartículas de bromuro de umeclidinio, trifrenatato de vilanterol y furoato de fluticasona, y partículas de excipientes en nanopartículas de uno o más excipientes, en la que la relación de umeclidinio a vilanterol es 5:1 y además en la que la relación de umeclidinio a furoato de fluticasona es 1,25:1, y en las que las partículas de agregado tienen un diámetro aerodinámico mediano en masa de 100 μm .

25 En un aspecto aun adicional, la presente invención proporciona una composición en polvo que comprende partículas de agregado que comprenden partículas de fármaco en nanopartículas de bromuro de umeclidinio, trifrenatato de vilanterol y furoato de fluticasona, y partículas de excipiente en nanopartículas de leucina y/o estearato de magnesio, en la que la relación de umeclidinio a vilanterol es 5:1 y además en la que la relación de umeclidinio a furoato de fluticasona es 1,25:1, y en las que las partículas de agregado tienen un diámetro aerodinámico mediano en masa de 100 μm .

30 Las partículas de agregado, o una composición en polvo que comprende partículas de agregado, para la administración por inhalador de polvo seco se pueden incorporar en una pluralidad de recipientes de dosis sellados provistos en el (los) paquete(s) de medicamento montados dentro de un dispositivo de inhalación adecuado. Los recipientes pueden ser rompibles, despegables o de otra manera se pueden abrir uno a la vez y las dosis de la composición de polvo seco pueden ser administradas por inhalación en una boquilla del dispositivo de inhalación, como se conoce en la técnica.

35 El paquete de medicamentos puede tomar varias formas diferentes, por ejemplo, una forma de disco o una tira alargada. Los dispositivos de inhalación representativos son los dispositivos DISKHALER™ y DISKUS™, comercializados por GlaxoSmithKline. El dispositivo de inhalación DISKUS™ se describe, por ejemplo, en GB 2242134A.

40 Las partículas de agregado o las composiciones en polvo de las mismas también se pueden proporcionar como un depósito a granel en un dispositivo de inhalación, y luego se proporciona al dispositivo un mecanismo de medición para medir una dosis de la composición desde el depósito a un canal de inhalación donde la dosis medida puede ser inhalada por un paciente que inhala en una boquilla del dispositivo. Ejemplos de dispositivos comercializados de este tipo son TURBUHALER™ de AstraZeneca, TWISTHALER™ de Schering y CLICKHALER™ de Innovata.

45 Además, las partículas de agregado o las composiciones en polvo de las mismas pueden presentarse en cápsulas o cartuchos (una dosis por cápsula/cartucho) que luego se cargan en un dispositivo de inhalación, típicamente por el paciente cuando lo requiera. El dispositivo tiene medios para romper, perforar o abrir la cápsula para que la dosis pueda ser arrastrada al pulmón del paciente cuando inhala en la boquilla del dispositivo. Como ejemplos comercializados de tales dispositivos pueden mencionarse ROTAHALER™ de GlaxoSmithKline y HANDIHALER™ de Boehringer Ingelheim.

50 Además de la administración desde dispositivos pasivos, las partículas de agregado o las composiciones en polvo de las mismas pueden administrarse desde dispositivos activos, que utilizan energía no derivada del esfuerzo inspiratorio del paciente para administrar y desaglomerar la dosis de formulación.

55 Las partículas de agregado de la presente invención y las composiciones en polvo de las mismas, también pueden administrarse como un aerosol a partir de paquetes presurizados, tales como un inhalador de dosis medida, con el uso de un propulsor licuado adecuado. Típicamente, la composición de aerosol comprenderá las partículas de agregado de la presente invención, o una composición en polvo de las mismas, suspendidas en un propulsor licuado, tal como un fluorocarburo o clorofluorocarburo que contiene hidrógeno o mezclas de los mismos,

particularmente hidrofluoroalcanos, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de los mismos. La composición de aerosol puede contener opcionalmente excipientes de formulación adicionales bien conocidos en la técnica, tales como tensioactivos, por ejemplo, ácido oleico, lecitina o un derivado del ácido oligoláctico, por ejemplo, como se describe en WO94/21229 y WO98/34596 y/o codisolventes, por ejemplo, etanol. Las formulaciones presurizadas generalmente se retendrán en un recipiente (por ejemplo, un recipiente de aluminio) cerrado con una válvula (por ejemplo, una válvula dosificadora) y se ajustarán en un actuador provisto de una boquilla.

La mezcla de partículas de agregado con un vehículo para preparar una composición de polvo y/o la incorporación de partículas de agregado o una composición de polvo de las mismas en recipientes de dosis sellados, como ampollas, se realiza normalmente como parte de un procedimiento completamente automatizado. Tal procesamiento, con las resistencias mecánicas involucradas, puede causar que las partículas de agregado se fracturen, lo que lleva a una reducción en la dosis de partículas finas. Sorprendentemente, se ha encontrado que la inclusión de estearato de magnesio en nanopartículas en las construcciones de partículas de agregado mejora la robustez de estas partículas, reduciendo el riesgo de fractura durante el procesamiento.

El riesgo reducido de fractura asociado con la presencia de estearato de magnesio en las construcciones de partículas de agregado se puede observar mediante microscopía electrónica de barrido (MEB). Se pueden comparar muestras de partículas de agregado o composiciones en polvo antes y después del procesamiento. Del mismo modo, las muestras con diferentes cantidades de estearato de magnesio se pueden comparar para mostrar que aumentar la cantidad de estearato de magnesio conduce a partículas de agregado más esféricas y más intactas después del procesamiento. Las partículas de agregado que están más intactas después del procesamiento pueden poseer una dosis más alta de partículas finas.

Sin desear limitarse a la teoría, se presume que la deformación y la fractura de los agregados conducen a una reducción en la dosis de partículas finas, en lugar de un aumento, porque los fragmentos de las partículas de los agregados se adhieren más fuertemente a las partículas portadoras debido a su mayor área superficial y masa reducida. También puede ocurrir un mayor enclavamiento mecánico. Dichos fragmentos no se separan en la aplicabilidad como aerosol posterior de un Inhalador de Polvo Seco (DPI). Esto está respaldado por los datos de deposición generados usando un Impactador de Próxima Generación (NGI), que muestra que para composiciones de bajo rendimiento (es decir, donde hay un signo de fractura de partículas de agregado después del procesamiento), la deposición del paso del fármaco coincide con la deposición de lactosa como vehículo.

Además se divulga en el presente documento el uso de estearato de magnesio en partículas de agregado, en las que las partículas de agregado comprenden nanopartículas de uno o más ingredientes farmacéuticamente activos, para mejorar la robustez de las partículas de agregado.

En un aspecto adicional, se divulga en el presente documento el uso de estearato de magnesio en una composición de polvo seco, en el que la composición de polvo seco comprende partículas de agregado que comprenden nanopartículas de uno o más ingredientes farmacéuticamente activos, para mejorar la robustez de las partículas de agregado.

En un aspecto, el estearato de magnesio está presente en forma de nanopartículas. El estearato de magnesio en nanopartículas (MgSt), si está presente en las partículas de agregado, generalmente se usa en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 75 % p/p, por ejemplo, mayor o igual a 10, 20, 30, 40, 50, 60 o 70 % p/p % con base en el peso total de las partículas de agregado. En un aspecto, las partículas de agregado comprenden estearato de magnesio en nanopartículas en una cantidad de aproximadamente 20,0 a 40,0 % p/p.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona partículas de agregado que comprenden partículas de fármaco en nanopartículas de uno o más ingredientes farmacéuticamente activos y partículas de excipiente en nanopartículas, en las que el excipiente es estearato de magnesio, y además en las que las partículas de agregado tienen una Resistencia del agregado de más de 0,5 MPa (megapascuales).

Los ingredientes farmacéuticamente activos adecuados incluyen, por ejemplo, pero de forma limitada, agonistas beta, tales como xinafoato de salmeterol, sales de vilanterol (por ejemplo, trifenatato) y sales de formoterol (por ejemplo, fumarato); anticolinérgicos, tales como sales de umeclidinio (por ejemplo, bromuro), sales de tiotropio (por ejemplo, bromuro) y sales de ipratropio (por ejemplo, bromuro); y corticosteroides, tales como propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, furoato de mometasona y ciclesonida. Las combinaciones preferidas de ingredientes farmacéuticamente activos incluyen a) bromuro de umeclidinio y trifenatato de vilanterol, b) bromuro de umeclidinio, trifenatato de vilanterol y furoato de fluticasona, y c) bromuro de umeclidinio y furoato de fluticasona.

En un aspecto adicional, se proporciona una composición en polvo que comprende partículas de agregado de la presente invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como lactosa.

En un aspecto aun adicional, se proporciona un inhalador que comprende partículas de agregado de acuerdo con la presente invención o una composición en polvo de la presente invención, en el que el inhalador es un inhalador de polvo seco o un inhalador de dosis medida.

La robustez de una muestra particular de partículas de agregado puede mostrarse como resistencia del agregado, medida en unidades de MPa, y puede evaluarse utilizando un procedimiento de Prueba de Resistencia Uniaxial. Esta metodología utiliza un Analizador de Textura para comprimir una muestra de las partículas de agregado y medir la resistencia requerida para deformar las partículas de agregado. En un aspecto adicional, la resistencia del agregado de una muestra de partículas de agregado se determina mediante un procedimiento de Prueba de Resistencia Uniaxial usando un Analizador de Textura, comprendiendo los pasos de:

- a) llenar el troquel de prueba (8 mm de diámetro, 17,0 mm de profundidad) con partículas de agregado evitando la compactación de las partículas de agregado; y luego
- b) posicionar el punzón superior en la posición inicial, solo tocando la superficie superior de las partículas de agregado; y luego
- c) iniciar la secuencia de prueba, en la que el punzón superior comprime las partículas de agregado a una presión constante de 0,5 mm/segundo hasta que se alcanza una tensión de 240 MPa, después de lo cual el punzón superior se retira a 5 mm/segundo.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de partículas de agregado que comprenden partículas de fármaco en nanopartículas de bromuro de umeclidinio, trifenatato de vilanterol y furoato de fluticasona, procedimiento que comprende:

- (a) formar una dispersión de partículas de fármaco en nanopartículas y, opcionalmente, partículas de excipiente en nanopartículas en un líquido no acuoso, en la que las partículas de fármaco en nanopartículas y, cuando están presentes, las partículas de excipiente en nanopartículas tienen una solubilidad de menos de 10 mg/ml en dicho líquido no acuoso, y en la que las partículas de fármaco en nanopartículas y, cuando están presentes, las partículas de excipiente en nanopartículas tienen una forma sustancialmente cristalina preseleccionada, y luego
- (b) opcionalmente agregar uno o más aglutinantes a la dispersión del paso (a); y luego
- (c) secar por pulverización la dispersión para generar partículas de agregado, en la que el fármaco en nanopartículas y, cuando está presente, las partículas de excipiente en nanopartículas han mantenido su forma sustancialmente cristalina preseleccionada.

En un aspecto adicional, las partículas de agregado de la presente invención que comprenden nanopartículas de estearato de magnesio pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende los pasos de:

- (a) formar una dispersión de partículas de fármaco en nanopartículas de uno o más ingredientes farmacéuticamente activos y partículas de excipiente en nanopartículas, en la que el excipiente es estearato de magnesio, en un líquido no acuoso, y en la que las partículas de fármaco en nanopartículas y las partículas de excipiente en nanopartículas tienen una solubilidad de menos de 10 mg/ml en dicho líquido no acuoso; y luego
- (b) secar por pulverización la dispersión para generar partículas de agregado con una resistencia de agregado de más de 0,5 MPa.

El líquido no acuoso en el paso (a) de los procedimientos, puede ser cualquier líquido no acuoso en el que cada fármaco y excipiente tenga una solubilidad de menos de 10 mg/ml. Los medios de dispersión no acuosos adecuados incluyen, pero sin limitación, alcoholes, tales como etanol y propanol, cetonas, tales como acetona y metiletilcetona, ésteres, tales como acetato de etilo e isopropilacetato, alcanos (lineales o cíclicos), tales como isooctano, ciclohexano y metilciclohexano, hidrocarburos clorados, como p11 y p12, hidrocarburos fluorados, como p134a y p227, y éteres, como metil-tert-butil éter (MTBE) y ciclopentil-metil-éter (CPME). Las mezclas de diversos medios de dispersión están dentro del alcance de la invención, incluidas mezclas de las clases de medios enumerados anteriormente, para lograr el entorno deseado para el fármaco y las partículas de excipiente. Los líquidos no acuosos particularmente preferidos son aquellos seleccionados del grupo que consiste en isooctano, ciclohexano, acetato de isopropilo, y mezclas de los mismos.

Como se usa en el presente documento, el término "líquido no acuoso" significa una sustancia que es un líquido distinto del agua (por ejemplo, un líquido orgánico).

La selección de un líquido no acuoso en el paso (a) en la que las partículas de fármaco y/o excipiente tienen un pequeño grado de solubilidad puede proporcionar ventajas adicionales, tales como cristalinidad mejorada y esfericidad de las partículas de agregado. En los casos en que una pequeña cantidad de partículas de fármaco y/o excipiente se disuelven en la dispersión, el resto del fármaco cristalino no disuelto y las partículas de excipiente en la dispersión pueden actuar como cristales semilla durante el paso de secado por pulverización, y promover la conversión del fármaco disuelto y/o material excipiente a la forma cristalina deseada.

En un aspecto de la invención, las nanopartículas de fármaco y, cuando están presentes, las partículas de excipiente se preparan en un molino de bolas, como el Cosmo Drais 2. El fármaco y, cuando están presentes, las partículas de excipiente por moler se suspenden en un líquido no acuoso. Los líquidos no acuosos adecuados y la solubilidad del fármaco y el material excipiente en tales medios se han descrito anteriormente.

El molino de cuentas se prepara con perlas de un material dado y tamaño de cuentas en un recipiente de un tamaño adecuado. En un aspecto de la invención, las perlas utilizadas en el molino son perlas de óxido de zirconio estabilizadas con nylon o itrio. Se puede emplear cualquier tamaño de grano adecuado en la cámara de molienda,

5 por ejemplo bolas de 0,3 mm o 0,4 mm. La suspensión se recircula a través de la cámara de molienda utilizando una bomba peristáltica. Se puede emplear una pantalla de tamiz de tamaño adecuado en el molino de cuentas, tal como una pantalla de tamiz de 0,15 mm de tamaño, para contener las cuentas. La velocidad del molino se selecciona para operar con el resultado apropiado, por ejemplo, al 80 % del máximo. De este modo, la suspensión se muele y se recircula hasta que el tamaño de partícula del fármaco se ha reducido al tamaño deseado. Las condiciones de funcionamiento para el molino de bolas pueden seleccionarse para lograr el tamaño apropiado de nanopartículas de fármaco y opcionalmente de excipiente.

10 En un aspecto de la invención, los procedimientos para la preparación de partículas de agregado comprenden además un paso de formar dichas partículas de fármaco en nanopartículas y opcionalmente partículas de excipiente en nanopartículas, en las que dicho paso de formación comprende la molienda de partículas más grandes de dicho fármaco y, cuando está presente, dicho excipiente en un líquido no acuoso para generar partículas de fármaco en nanopartículas y, cuando está presente, partículas de excipiente en nanopartículas.

15 En un aspecto adicional de la invención, las partículas de fármaco y excipiente se muelen por separado. Si se está moliendo más de un fármaco, cada fármaco se puede moler por separado, o todos los fármacos se pueden moler juntos. Las dispersiones de fármaco molido y partículas de excipiente se pueden mezclar antes del secado por pulverización.

En un aspecto aun adicional de la invención, las partículas de uno o más fármacos y excipientes se muelen juntas, simultáneamente. Esta metodología de "molienda conjunta" proporciona ventajosamente una mezcla íntima del fármaco en nanopartículas y el excipiente en nanopartículas.

20 El tamaño de partícula promedio efectivo del fármaco en nanopartículas y el material excipiente en dispersiones líquidas no acuosas de la presente invención es típicamente menor que 1000 nm, por ejemplo menor que aproximadamente 500 nm, 400 nm, 300 nm, 250 nm, 100 nm o 50 nm. En un aspecto adicional de esta invención, el 50 % o más de las partículas de fármaco en nanopartículas y/o el 50 % o más de las partículas de excipiente en nanopartículas en la dispersión no acuosa tienen un tamaño medio de partículas de menos de 1000 nm antes del secado por pulverización. En un aspecto adicional de la invención, las partículas de fármaco en nanopartículas tienen un tamaño medio efectivo de partículas de menos de aproximadamente 400 nm. En un aspecto adicional de la invención, las partículas de excipiente en nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de aproximadamente 400 nm.

30 Como se usa en el presente documento, el término "un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de aproximadamente 1000 nm" significa que al menos el 50 % de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partícula promedio en peso de menos de aproximadamente 1000 nm cuando se mide mediante técnicas de dispersión de luz.

35 El paso final del procesamiento implica la preparación de partículas de agregado mediante secado por pulverización de una dispersión. Secadores por pulverización adecuados incluyen los secadores por pulverización Niro Mobile Minor y DTP-1. Se pueden emplear configuraciones de secado de flujo mixto y en cocorriente. Por lo tanto, se puede emplear un Secador por Pulverización Farmacéutico Niro, Modelo DTP-1, equipado con una bomba peristáltica operable 505 Watson Marlow para tales fines. El secador por pulverización puede estar equipado con una boquilla de pulverización adecuada, como un Sistema de Pulverización SU-4 de dos fluidos 60/100 con 120 tapones, o una boquilla rotativa.

40 Con la boquilla de pulverización, una boquilla de dos fluidos puede emplear nitrógeno como gas atomizador. Las temperaturas de entrada adecuadas para este propósito también están entre 80 y 180 grados Celsius. Se pueden usar otras temperaturas de entrada dependiendo de las propiedades fisicoquímicas de la materia prima no acuosa y la tasa de alimentación de la materia prima.

45 La materia prima de suspensión se puede suministrar a una tasa de alimentación deseada, y las temperaturas de entrada se establecen como se desee. Las velocidades de alimentación ejemplares son de 30 a 120 mL/min. Las boquillas rotativas pueden funcionar a hasta 35000 RPM.

El nitrógeno también se puede usar como gas atomizador y como gas de secado.

Las partículas de agregado pueden recolectarse utilizando un ciclón o filtro de bolsa en la salida del secador y el tamaño de las partículas individuales puede determinarse mediante microscopio electrónico de barrido (MEB).

50 Las partículas de agregado o las composiciones en polvo de la presente invención pueden usarse en terapia, por ejemplo en el tratamiento de enfermedades respiratorias, tales como asma y EPOC.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona partículas de agregado para su uso en el tratamiento del asma o la EPOC.

55 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona composiciones en polvo que comprenden partículas de agregado y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento del asma o la EPOC.

Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" se refiere a la profilaxis de una enfermedad, mejorar o estabilizar una enfermedad, reducir o eliminar los síntomas de una enfermedad, ralentizar o eliminar la progresión de una enfermedad y prevenir o retrasar la recurrencia de una enfermedad en un sujeto humano previamente afectado.

5 **Ejemplos**

Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar la presente invención. Sin embargo, debe entenderse que la invención no se limita a las condiciones o detalles específicos descritos en estos ejemplos.

10 El compuesto A (también API-A) es bromuro de umeclidinio, también conocido como bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano, que puede prepararse de acuerdo con el Ejemplo 84 en la Publicación de Patente Internacional No. WO 2005/104745 (US 2007/0185155 A1), incorporada aquí como referencia.

15 El compuesto B (también API-B) es furoato de fluticasona, también denominado ácido 6 α , 9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico S-fluorometil éster, que puede prepararse de acuerdo con el Ejemplo 1 en la Publicación de Patente Internacional No. WO02/12265(US 2003/045512 A1), incorporada aquí como referencia.

El compuesto C (también API-C) es trifenatato de vilanterol, también denominado como trifenilacetato de 4-[(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}-hexil)amino]-1-hidroxi]etil]-2-(hidroximetil)fenol, que puede prepararse de acuerdo con el Ejemplo 78(i) en la Publicación de Patente Internacional No. WO 03/024439 (US 2005/075394A), incorporada aquí como referencia.

20 Preparación de la Muestra

Las partículas de agregado enumeradas en la Tabla 1, con la excepción de la Muestra 5, se fabricaron usando un procedimiento de molienda con perlas no acuoso seguido de secado por pulverización.

25 Se usó un Netzsch MiniCer Mill o un Drais Cosmo 2 Mill. El molino se configuró utilizando los parámetros enumerados en la Tabla 2. Los fármacos y los excipientes se pesaron en un recipiente adecuado. Se añadieron medios líquidos no acuosos al recipiente y se agitó el contenido hasta que todo el polvo se humedeció visiblemente. La suspensión se vertió en el depósito del molino donde el vehículo líquido ya estaba recirculando. La suspensión se molió durante la duración deseada y luego se recolectó. En todos los ejemplos, los materiales de fármacos y excipientes se molieron juntos en el molino. Las suspensiones se almacenaron en un recipiente cerrado en condiciones ambiente hasta que se realizó el secado por pulverización. La Tabla 4 enumera las suspensiones preparadas.

30 El secado por pulverización se realizó usando un secador Buchi B-290 o un secador Niro DTP-1. La Tabla 3 enumera los parámetros del secador utilizados. El secado por pulverización es ventajosamente adecuado para fabricar tales partículas de agregado. El tamaño de los agregados puede controlarse mediante las condiciones de secado por pulverización, independientemente del fármaco y el excipiente. La flexibilidad y el control asociados con el secado por pulverización pueden permitir la producción de partículas con propiedades aerodinámicas deseables, permitiendo así la administración de medicamentos de alta eficiencia. El polvo se recogió en un recipiente debajo del ciclón.

35 Los factores de conversión entre la sal y la base para los compuestos A, B y C fueron 1,194, 1 y 1,592, respectivamente.

40 Tabla 2: Parámetros del Molino

Medios de Molienda	Cuentas de molienda de óxido de zirconio estabilizado con itrio de 0,3 mm o 0,4 mm	
Configuración	Suspensión recirculada entre el depósito y la cámara de molienda utilizando una bomba peristáltica. Se usó un agitador para mezclar el contenido del depósito durante el procesamiento	
Tamaño de Pantalla del Tamiz	0,15 mm	
Velocidad del Molino	MiniCer = 1500 - 2500 RPM	Cosmo 2 = 80 %
Ajuste de Velocidad de Recirculación de la Bomba	MiniCer = 3	Cosmo 2 = 9

Tabla 3: Secadores por Atomización y Parámetros de Operación

Secador	Secador Buchi B-290 con bomba integral	Secador Niro Farmacéutico por pulverización (Modelo DTP-1)
Bomba de alimentación		Bomba Watson Marlow 505L
Procedimiento de recolección	Ciclón de alta eficiencia	Ciclón de alta eficiencia
Caudal de Nitrógeno de Secado	Aproximadamente 600 L/min	75 kg/h
Temperatura de Entrada (Celsius)	150-210	180
Temperatura de Salida (Celsius)	80 - 90	95
Atomizador	Boquilla Buchi 0,7 mm; Tapón de 1,5 mm	Dos boquillas de fluido: Spraying Systems Co., Pulverización superior 60/100 con 120 tapones
Presión de Atomización (psi)	Aproximadamente 58	50,75
Tasa de alimentación de suspensión (mL/min)	10-12	60

Tabla 4: Materia prima de suspensión para secado por aspersión

Muestra	Materia prima de suspensión ^a	Vehículo	Cantidad						Tiempo aprox. de molienda (horas)	
			Compuesto A (g)	Compuesto B (g)	Compuesto C (g)	Excipiente 1 (g)	Excipiente 2 (g)	Vehículo (ml)		
1 ^b	0,25 % p/v API-A+ 0,17 % p/v API-B+ 4,6 % p/v leucina	Isooctano	1,0	0,7		18,4 (leucina)		400	MiniCer/ Buchi	0,7
2	2,6 % p/v API-A+ 1,7 % p/v API-B+ 0,7 % p/v API-C	Ciclohexano	10,3	6,9	2,8			400	MiniCer/ Buchi	0,7
3	2,6 % p/v API-A+ 1,7 % p/v API-B+ 0,7 % p/v API-C	25/75 Isopropil- acetato/ ciclohexano	10,3	6,9	2,8			400	MiniCer/ Buchi	1
4	2,6 % p/v API-A+ 1,7 % p/v API-B+ 0,7 % p/v API-C	50/50 Isopropil- acetato/ ciclohexano	10,3	6,9	2,8			400	MiniCer/ Buchi	1
5	2,6 % p/v API-A+ 1,7 % p/v API-B+ 0,7 % p/v API-C	18/82 2- propanol/agua	31,0	20,8	8,3			1200	Cosmo2/ PSD-1	3
6 ^b	0,22 % p/v API-A+ 0,15 % p/v API-B+ 0,06 % p/v API-C 4,6 % p/v leucina	Isooctano	0,9	0,6	0,2	18,3 (leucina)		400	MiniCer/ Buchi	0,7

7	2,4 % p/v API-A+ 1,6 % p/v API-B+ 0,6 % p/v API-C+ 0,4 % p/v MgSt	Isooctano	28,2	19,0	7,6	5,3 (MgSt)		1200	Cosmo2/ PSD-1	2
8 ^b	0,22 % p/v API-A+ 0,15 % p/v API-B+ 0,06 % p/v API-C 0,37 % p/v MgSt+ 4,2 % p/v leucina	Isooctano	0,9	0,6	0,2	1,5 (MgSt)	16,8	400	MiniCer/ Buchi	0,7
9 ^b	0,22 % p/v API-A+ 0,15 % p/v API-B+ 0,06 % p/v API-C 0,37 % p/v MgSt+ 4,2 % p/v leucina 4,2 % p/v lactosa	Isooctano	0,9	0,6	0,2	1,5 (MgSt)	16,8 (lactosa)	400	MiniCer/ Buchi	0,7
10	1,38 % p/v API-A+ 0,93 % p/v API-B+ 0,37 % p/v API-C 0,46 % p/v MgSt+ 1,86 % p/v leucina	25/75 Isopropil- acetato/ ciclohexano	6,9	4,6	1,8	2,3 (MgSt)	9,3 (lactosa)	500	MiniCer/ Buchi	1,25

^a Las concentraciones listadas son para API en la forma de sal

^b La suspensión de excipiente se molió durante 25 minutos antes de la adición de la suspensión de API.

Análisis de Muestra

La cristalinidad y la forma de las muestras de polvo descritas en la Tabla 1 se midieron por Difracción de Rayos X en Polvo (DRXP).

5 La distribución del tamaño de partícula (DTP) de las muestras de polvo se midió mediante un procedimiento de difracción de láser seco utilizando un Instrumento para Tamaño de Partícula Sympatec.

10 La robustez de las partículas de agregado se midió utilizando un procedimiento de Prueba de Resistencia Uniaxial desarrollado utilizando el instrumento Analizador de Textura de Stable Micro Systems. Este procedimiento mide el colapso de la macroestructura de partículas porosas y no las propiedades mecánicas intrínsecas. La Tabla 5 enumera los componentes y la configuración del procedimiento. El Analizador de Textura es un instrumento de resistencia/desplazamiento altamente sensible capaz de aceptar una gama de celdas de carga de un solo lado. El equipo está diseñado de tal manera que se pueden conectar diferentes sondas al transductor de resistencia para medir la tensión o la compresión de la muestra de prueba en función de la distancia, la velocidad y el perfil de la sonda. El equipo para la prueba de compresión comprendía herramientas para tabletas Manesty F (punzones y troqueles) combinados con accesorios disponibles de los fabricantes del Analizador de Texturas (Stable Micro Systems). La compensación por errores asociados con la deformación de la celda de carga y otros componentes se realizó automáticamente con la corrección de la deflexión o la calibración de la rigidez del marco. Las caras del punzón y el orificio del troquel se lubricaron antes de cada análisis con una suspensión de estearato de magnesio en acetona. El disolvente se dejó evaporar antes de la prueba.

Tabla 5: Componentes y Configuraciones de Prueba de Resistencia Uniaxial

Instrumento	Analizador de Textura TA.HD Plus o similar:
	Análisis uniaxial, de un solo lado, resistencia/distancia. Punzón superior accionado con celda de carga ubicada en la parte superior
Celda de Carga	250 kg ubicada en el punzón superior
Punzón Inferior	8 mm de diámetro, redondo, liso, cara plana
Punzón Superior	8 mm de diámetro, redondo, liso, cara plana
Prueba de Troquel	8 mm de diámetro por 17,0 mm de profundidad, profundidad lograda mediante el uso de espaciadores debajo del punzón inferior
Prueba de velocidad	0 ,5 mm/segundo
Postprueba de velocidad	5 mm/segundo
Modo de medición	Resistencia en la compresión
Límites de fricción Punzones/troquel	Resistencia reactiva menor o igual a 200 gramos con herramientas no lubricadas

20 Antes de la prueba por lotes, la posición del punzón superior se calibró tarando su posición en relación con la cara del punzón inferior, es decir, el contacto cara a cara del punzón era una distancia cero. Posteriormente, la posición de la superficie del troquel se midió en relación con el punto cero. Esto proporcionó una medición exacta de la profundidad de llenado del troquel. El procedimiento del procedimiento se delinea a continuación:

- 25 a. La muestra de prueba se llenó en el troquel hasta nivelar exactamente con la superficie del troquel sin densificar ni compactar la muestra. Esto se logró vertiendo polvo caído en el troquel hasta que estuvo un poco sobresaliente de la superficie del troquel y el excedente se cortó con una cuchilla plana.
- 30 b. El punzón superior fue movido a la posición de inicio de prueba, nivelado con la posición de la superficie del troquel previamente calibrada. Por lo tanto, el punzón superior solo tocaba la superficie de la muestra de prueba llena y suelta.

- c. Se inició la secuencia de prueba. El punzón superior comprimió la muestra a una velocidad constante de 0,5 mm/segundo hasta alcanzar 240 MPa de tensión. Luego se retiró el punzón a 5 mm/segundo. La tensión (MPa) frente a la distancia (mm) se registró durante la prueba a una velocidad típica de 50 puntos por segundo.
- d. Después de la prueba, la muestra comprimida se expulsó como un compacto rígido y se pesó.

5 La resistencia de la partícula agregada se determina aplicando las ecuaciones: -

$$C = \left(\frac{V_o - V}{V_o} \right) = \frac{abP}{1 + bP} \longrightarrow C + bPC = abP \longrightarrow \frac{1}{ab} + \frac{P}{a} = \frac{P}{C}$$

Donde V_o es el volumen compactado del lecho (el volumen a una presión aplicada a 0,02 MPa), V es el volumen continuo a una tensión aplicada P , a y b son constantes. La constante $1/b$ (con unidades de presión) se relaciona con el límite elástico de las partículas de polvo individuales.

10 Al trazar P/C con P se pueden derivar las constantes a y b , siendo $1/a$ la pendiente y $1/ab$ la intersección. Se ha encontrado que $1/b \times 0,7$ se correlaciona con la resistencia del agregado media en unidades de presión (MPa). La aplicación de estos cálculos se ilustra en las Tablas 6 a 9.

Tabla 6 Cálculo de C

Valor	V ₀	V ₁	V ₂	V ₅	C ₁	C ₂	C ₅
Descripción	El volumen del troquel a 0,02 MPa (cm ³)	El volumen del troquel a 1 MPa (cm ³)	El volumen del troquel a 2 MPa (cm ³)	El volumen del troquel a 5 MPa (cm ³)	$\frac{V_0 - V_1}{V_0} = C_1$	$\frac{V_0 - V_2}{V_0} = C_2$	$\frac{V_0 - V_5}{V_0} = C_5$
Cálculo	V ₀ = (1,7 - Recorrido a Presión P _n) x 0,50265						
Detalle	<ul style="list-style-type: none"> Sustraer recorrido a cada presión (0,02 MPa, 1 MPa, 2 MPa y 5 MPa) de la altura total de la celda vacía da la profundidad del polvo, por ejemplo, 1,7 cm - recorrido desde la superficie del troquel hasta 0,02 MPa en cm Multiplicar la profundidad del polvo por el área de la sección transversal del troquel da V_n. El área es de 0,50265 cm² para un troquel de 8 mm. 						
	<ul style="list-style-type: none"> El valor C es simplemente el cambio de volumen relativo en el polvo a una tensión o presión P. 						

Tabla 7 Cálculo de P/C

Valor	P/C ₍₁₎	P/C ₍₂₎	P/C ₍₅₎
Cálculo	$P_{1\text{MPa}}/C_1$	$P_{2\text{MPa}}/C_1$	$P_{5\text{MPa}}/C_1$
Detalle	La Presión (P) dividida por el valor de Kawakita (C) en cada esfuerzo		

Tabla 8 Cálculo de 1/a, 1/ab, a y b

Valor	1/a	1/ab	a	b
Descripción	La pendiente de P/C trazada contra P entre 1 MPa y 5 MPa	La intersección y de P/C trazada contra P	La recíproca de 1/a	Derivación de b de a y 1/ab
Cálculo	$\frac{P/C_{(5)} - P/C_{(1)}}{P_{(5)} - P_{(1)}} = 1/a$	$P/C_{(5)} - (1/a \cdot P_{(5)}) = 1/ab$	$\frac{1}{1/a} = a$	$\frac{1}{a \cdot 1/ab} = b$
Detalle	La pendiente en el rango de P/C de 1 MPa y 5 MPa trazada contra las presiones correspondientes.	Cualquier punto en el rango de tensión podría usarse para el cálculo. Para valores de consistencia de P/C y P a 5 MPa, por lo tanto, donde P = 5 MPa usa el valor de P/C a 5 MPa.		

5

Tabla 9 Cálculo de 1/b y resistencia de partículas de agregado

Valor	1/b	Resistencia del agregado
Descripción	El recíproco de b	Corrección de compensación para calcular la resistencia al colapso en unidades de presión de 1/b
Cálculo	$\frac{1}{b} = 1/b$	$0,7 \times 1/b = \text{Resistencia (MPa)}$
Nota: MPa = megapascales		

10 El rendimiento aerodinámico de los polvos seleccionados descritos en la Tabla 1 se determinó por impactación en cascada. Los polvos compuestos de partículas de agregado se mezclaron con lactosa como vehículo usando un mezclador Turbula Tipo T2F. Las mezclas se rellenaron en tiras de blíster y se ensamblaron en dispositivos Diskus. Las dosis se administraron en un Impactador de Próxima Generación que funciona a 60 L/min o en un Impactador de Detección Rápida que funciona a 60 L/min (ambos disponibles comercialmente en MSP Corp (Shoreview, MN, EE.UU)). Los resultados del rendimiento aerodinámico se enumeran en la Tabla 11 como porcentaje de dosis de partículas finas % de DPF) de la dosis nominal.

Materiales

15 La L-Leucina se obtuvo de Sigma Aldrich y se molió en bruto usando un mortero y una mano de mortero antes de su uso en la fabricación de suspensiones. El monohidrato de lactosa se obtuvo de Freisland Foods Domo Ltd. El isooctano, el ciclohexano y el acetato de isopropilo se obtuvieron de Sigma Aldrich. El grado de estearato de magnesio fue LIGA, MF-2-V premium.

Las Figuras 1 y 2 muestran los patrones XRPD para los API de entrada y los excipientes de entrada, respectivamente.

Ejemplo de Referencia 1

5 El propósito de este ejemplo fue demostrar la técnica de fabricación de partículas de agregado de tres componentes compuestas de dos sustancias farmacológicas diferentes y un excipiente. La muestra 1 estaba compuesta por el Compuesto A, el Compuesto B y la leucina (Tablas 1 y 4).

La Figura 3 muestra una micrografía SEM típica de las partículas secadas por pulverización de la Muestra 1. Las partículas eran generalmente de forma irregular.

10 La Figura 4 muestra el patrón XRPD para la Muestra 1 después del secado por pulverización. Esta metodología de fabricación mantiene la cristalinidad preseleccionada de los polvos de entrada y produce un producto sustancialmente cristalino. La Tabla 10 enumera los resultados de DTP. Los resultados sugirieron que estas partículas estaban dentro del rango de tamaño respirable.

Ejemplo 2

15 El propósito de este ejemplo fue demostrar la técnica de fabricación de partículas respiratorias de tres componentes formadas por tres fármacos en nanopartículas diferentes. Las muestras 2 a 5 se produjeron mediante API de molienda con cuentas en diferentes vehículos, luego se secaron por pulverización. Se apuntó un contenido de API del 50 % p/p de Compuesto A, 40 % p/p de Compuesto B y 10 % p/p de Compuesto C en el polvo secado por pulverización.

20 La Figura 5 muestra micrografías SEM típicas de las Muestras 2, 3 y 4. Las partículas secadas por pulverización tenían forma esférica o irregular. Las muestras 2, 3 y 4 demuestran cómo la solubilidad de los API en el vehículo puede influir en la forma de las partículas de agregado. Mediciones de solubilidad a temperatura ambiente (22°C) de los API en ciclohexano y en 25:75 y 50:50 mezclas de acetato de isopropilo (IPaC):ciclohexano mostró que el porcentaje total de API en solución aumentó de 0,1 % a aproximadamente 0,8 % cuando se pasa de un sistema de ciclohexano a un sistema de 50:50 IPaC:ciclohexano. Durante el secado por pulverización, el bajo nivel de API solubilizada precipitó y actuó como aglutinante para mejorar la integridad estructural de las partículas de agregado. La integridad estructural mejorada se exhibió por un aumento en la esfericidad de las partículas de agregado (véase Muestra 4 en la Figura 5). La robustez/esfericidad mejorada de las partículas puede mejorar el control en el procedimiento de fabricación y producir un rendimiento más consistente del producto.

30 La Figura 6 muestra los patrones de XRPD para las Muestras 2, 3 y 4 después del secado por pulverización. Esta metodología de fabricación mantiene la cristalinidad preseleccionada de los polvos de entrada y produce un producto sustancialmente cristalino. Los patrones de XRPD también demuestran cómo se puede ajustar la cristalinidad del polvo seleccionando el vehículo apropiado.

35 La Tabla 10 enumera los resultados de DTP para las Muestras 3 y 4. Después del secado por pulverización, las partículas de tres componentes estaban dentro del rango de tamaño respirable. Debido a que la Muestra 5 se preparó usando un vehículo acuoso que tiene mayor tensión superficial, la distribución del tamaño de esta muestra fue relativamente mayor que las muestras preparadas usando vehículos orgánicos.

40 Se determinó el rendimiento aerodinámico de partículas de agregado seleccionadas. Las muestras 3 y 4 se usaron para preparar aproximadamente el 2 % p/p de mezclas de partículas de agregado en un vehículo de lactosa. Las mezclas se prepararon usando un mezclador Turbula. La Tabla 11 describe el contenido de las mezclas, determinado por análisis de HPLC. Se preparó una mezcla convencional (Muestra 11) usando API micronizados y un mezclador de alto cizallamiento con una resistencia similar para fines de comparación. Las mezclas se llenaron en tiras de blíster y se dispensaron desde un Dispositivo Diskus a un Impactador de Próxima Generación que funcionaba a 60 litros por minuto. La Tabla 11 enumera la dosis de partículas finas (% de DPF) medida.

45 Los API en la mezcla convencional exhibieron una mayor variación en el % de dosis de partículas finas debido a los fármacos existentes como partículas discretas dentro de la mezcla. En contraste, los API en las Muestras 3 y 4 muestran dosis de partículas finas casi idénticas, como resultado de que los API se unen en las partículas de agregado. Desde el punto de vista del desarrollo del producto, este enfoque mejora la previsibilidad del rendimiento, permitiendo que los medicamentos en las partículas de agregado tengan el mismo % de dosis de partículas finas cada vez. Esto puede proporcionar ventajas terapéuticas, como una mayor eficacia/sinergia, ya que esto permitiría la codeposición en las mismas regiones de las vías respiratorias. Por el contrario, el rendimiento de API micronizado mezclado discretamente depende tanto de la distribución del tamaño de partícula de cada fármaco como de la interacción de cada fármaco con todos los componentes de la mezcla, lo que hace que buscar un rendimiento idéntico sea muy desafiante.

Ejemplo 3

El propósito de este ejemplo fue demostrar la técnica de fabricación de partículas respiratorias de cuatro componentes formadas por tres fármacos en nanopartículas y un excipiente en nanopartículas.

5 Las muestras 6 y 7 utilizaron una metodología de molienda conjunta en la cual los fármacos y el excipiente se molieron en isooctano. La muestra 6 incorporó 92,5 % p/p de leucina en la partícula de agregado secada por pulverización, mientras que la muestra 7 incorporó 10 % p/p de MgSt. En ambos casos, la proporción de Compuesto A:Compuesto B:Compuesto C se mantuvo a 5:4:1 dentro de la partícula agregada y el contenido de excipiente varió.

10 La Figura 7 muestra micrografías SEM típicas de las partículas secadas por pulverización. Las partículas secadas por pulverización eran de forma esférica a irregular. Los resultados de DTP (Tabla 10) sugirieron que las partículas secadas por pulverización estaban dentro del rango de tamaño respirable. Estos resultados demuestran cómo el excipiente puede incorporarse fácilmente en la partícula agregada a través de un rango de concentraciones mientras se controla el contenido de API y las relaciones entre los API.

Los patrones de XRPD para las muestras 6 y 7 se proporcionan en la Figura 8. La cristalinidad de la Muestra 7 podría mejorarse aún más optimizando el vehículo no acuoso.

Ejemplo 4

15 El propósito de este ejemplo fue demostrar la técnica de fabricación de partículas respiratorias de cinco componentes formadas por tres fármacos en nanopartículas, y dos excipientes en nanopartículas. Las muestras 8, 9 y 10 utilizaron una metodología de molienda conjunta en el que los fármacos y los excipientes se molieron juntos. Las muestras 8 y 9 se molieron en isooctano mientras que la Muestra 10 se preparó usando una mezcla 25:75 de acetato de isopropilo:ciclohexano como vehículo.

20 La Figura 9 muestra micrografías SEM típicas de las partículas secadas por pulverización. Las partículas secadas por pulverización eran de forma esférica a irregular. Los resultados de DTP (Tabla 10) sugirieron que las partículas secadas por pulverización estaban dentro del rango de tamaño respirable. Estos resultados demuestran cómo pueden incorporarse fácilmente múltiples excipientes en la partícula agregada.

Los patrones XRPD para las muestras 8, 9 y 10 se proporcionan en la Figura 10.

25 Ejemplo 5

El propósito de este ejemplo es ilustrar el beneficio en estabilidad química proporcionado por esta metodología de fabricación. La estabilidad química de la Muestra 5 y la Muestra 7 como partículas de agregado puro y como mezclas de lactosa (descritas en la Tabla 11) se evaluó colocando alícuotas de polvo a granel en almacenamiento para estabilidad. Las mezclas se prepararon usando un mezclador Turbula a aproximadamente 2 % p/p de partículas de agregado en concentración de lactosa. Las alícuotas se almacenaron sin protección a 25°C/60 % de HR o se envolvieron con desecante de sílice a 30°C/65 % de HR y 40°C/75 % de HR. Las impurezas totales se midieron al inicio para el agregado y en puntos de tiempo seleccionados, durante hasta 3 meses. A modo de comparación, se preparó una mezcla convencional utilizando API micronizados y el mezclador Turbula. La mezcla contenía 2 % p/p de API-A, 1,7 % p/p de API-B, y 0,4 % p/p de API-C en lactosa y se probó en paralelo. La Figura 11 muestra los resultados de estabilidad química. Las pruebas de rendimiento aerodinámico no se realizaron en esta mezcla convencional. La mezcla API micronizado mostró un aumento en las impurezas totales a pesar de la protección de sobreenvoltura. Las impurezas aumentaron de aproximadamente 0,5 % área/área a aproximadamente 4,4 % área/área después de 3 meses a 30°C/65 % de HR. Esto se debió principalmente a una interacción química entre API-C y la lactosa. Los grupos que contienen la Muestra 5 y la Muestra 7 no mostraron un aumento significativo en las impurezas durante el mismo período de almacenamiento de tres meses. La formulación de API-C en partículas de agregado proporcionó una estabilidad química mejorada en comparación con la metodología de API micronizado convencional.

Ejemplo 6

45 El propósito de este ejemplo fue ilustrar el beneficio de estabilidad que ofrece esta metodología de fabricación. Se evaluó la estabilidad física y química de la Muestra 10. La muestra 10 se usó para preparar una mezcla de partículas de agregado al 4 % p/p en un vehículo de lactosa (2 % p/p API total). La mezcla se preparó usando un mezclador Turbula. La Tabla 11 describe el contenido de la mezcla, determinado por análisis de HPLC. Las mezclas se llenaron en tiras de blíster utilizando un equipo de llenado semiautomático y se colocaron en estabilidad. Las tiras de blíster se colocaron sin protección o se envolvieron con desecante de sílice en una cámara de 30°C/65 % de HR durante hasta seis meses. Se evaluó la estabilidad física de las formulaciones en puntos de tiempo seleccionados mediante la administración de dosis utilizando un Dispositivo Diskus en un Impactador de Detección Rápida que funciona a 60 litros por minuto. La Figura 12 muestra los resultados de estabilidad física. No se observó ningún cambio significativo en el rendimiento de la formulación en tiras protegidas o no protegidas.

55 Las tiras de blíster se probaron para determinar la estabilidad química mediante la prueba de impurezas totales en puntos de tiempo seleccionados. La Figura 13 muestra los resultados de estabilidad química. No se observó un aumento significativo en las impurezas totales en las tiras protegidas o expuestas. Como en el Ejemplo 5, el

aumento de impurezas que típicamente acompaña a la formulación de API-C micronizada con vehículo de lactosa no se observó usando esta metodología de nanopartículas de agregado.

Tabla 10: Distribución del Tamaño de Partícula de las Composiciones en Polvo

Muestra	Composición (% p/p)	Secador por pulverización	Resultados media DTP		
			X10 (micrómetros)	X50 (micrómetros)	X90 (micrómetros)
1	(4,2:3,3:92,5) API-A:API-B:leucina	Buchi	0,7	1,5	3,3
2	(50:40:10) API-A:API-B:API-C	Buchi	NT	NT	NT
3	(50:40:10) API-A:API-B:API-C	Buchi	0,7	1,9	4,4
4	(50:40:10) API-A:API-B:API-C	Buchi	0,8	1,8	4,1
5	(50:40:10) API-A:API-B:API-C	DTP -1	0,8	2,5	8,5
6	(3,75:3:0,75:92,5) API-A:API-B:API-C:leucina	Buchi	0,8	1,7	3,4
7	(45:36:9:10) API-A:API-B:API-C:MgSt	DTP -1	0,6	1,3	2,5
8	(3,75:3:0,75:7,5:85) API-A:API-B:API-C:MgSt:leucina	Buchi	0,9	1,8	3,4
9	(3,75:3:0,75:7,5:85) API-A:API-B:API-C:MgSt:lactosa	Buchi	0,8	1,6	3,0
10	(25:20:5:10:40) API-A:API-B:API-C:MgSt:leucina	Buchi	0,9	2,1	4,8

NT = no probada.

5 Tabla 11: Propiedades Físicas y Rendimiento Aerodinámico de las Composiciones en Polvo

Muestra	Composición (% p/p)	Contenido API en mezcla (% p/p)			% DPF de Nominal ^b (%)		
		API-A	API-B	API-C	API-A	API-B	API-C
3	(50:40:10) API-A:API-B:API-C	0,94	0,76	0,19	22,3	22,3	21,0
4	(50:40:10) API-A:API-B:API-C	0,94	0,74	0,19	32,3	32,3	32,0
5	(50:40:10) API-A:API-B:API-C	0,85 ^c	0,69 ^c	0,17 ^c	37,7	39	36
7	(45:36:9:10) API-A:API-B:API-C:MgSt ^d	0,85	0,72	0,17	40,0	40,0	37,0
10	(25:20:5:10:40) API-A:API-B:API-C:MgSt:leucina	1,02	0,83	0,20	45,2	45,2	44,6
11 ^a	1 % p/p API-A + 0,8 % p/p API-B + 0,2 % p/p API-C en Vehículo de lactosa	1,04	0,84	0,21	31,8	24,9	28,8

^aSe utilizan API micronizados. ^bDispositivo Diskus administrado en NGI o FSI a 60 LPM.
^cContenido calculado con base en el contenido API en agregado y al 2 % de resistencia de mezcla objetivo.
^dLa concentración de MgSt en la mezcla fue aproximadamente del 0,2 % p/p. % DPF = Porcentaje de dosis de partículas finas < 5 micrómetros.

Ejemplo 7

El propósito de este ejemplo fue ilustrar el efecto de MgSt sobre la robustez y el comportamiento de las partículas de agregado. Se prepararon agregados de tres componentes que consisten en el Compuesto A, y concentraciones

variables de MgSt y leucina (véase Tablas 12 y 13). La Figura 14 muestra micrografías SEM típicas de las partículas secadas por pulverización. Las partículas secadas por pulverización eran de forma esférica a irregular. Los resultados de DTP en la Tabla 14 sugirieron que las partículas secadas por pulverización estaban dentro del rango de tamaño respirable. Los patrones de XRPD se proporcionan en la Figura 15 y se encontró que eran sustancialmente cristalinos.

Las muestras 12, 13 y 14 se evaluaron para determinar la resistencia del agregado utilizando el procedimiento de Prueba de Resistencia Uniaxial descrito anteriormente. Estos datos proporcionan una indicación de la robustez de las partículas de agregado. Como se ve en la Tabla 15, se encontró que la resistencia de las partículas de agregado, sorprendentemente, aumenta con el aumento de la concentración de MgSt y la disminución de la concentración de leucina.

El rendimiento aerodinámico se evaluó mezclando partículas de agregado con un vehículo de lactosa en un agregado de 2 % p/p (concentración de API-A al 1 % p/p) y rellenando las mezclas en tiras de blíster utilizando un equipo de llenado semiautomático. Las dosis se administraron desde un dispositivo Diskus a un Impactor de Detección Rápida que funciona a 60 litros por minuto. Se observó que la dosis de partículas finas aumentaba al aumentar la concentración de MgSt y al aumentar la resistencia de las partículas de agregado (Tabla 15). Sin desear limitarse a la teoría, se supone que la mejora observada en la dosis respirable se debe en parte al aumento de la robustez de las partículas de agregado, que son menos propensas a fracturarse durante los pasos de mezcla y llenado. La inclusión de estearato de magnesio puede, además, reducir la adhesión de partículas de agregado a las superficies del vehículo (por ejemplo, lactosa). La Figura 16 muestra los SEM de los polvos de mezcla después de llenarlos en tiras de blíster. Se observa un mayor número de construcciones esféricas en las SEM en línea con el aumento de la concentración de MgSt y la resistencia del agregado.

Tabla 12: partículas de agregado preparadas con concentraciones variables de MgSt

Muestra	Compuesto A (g)	Excipiente 1 (g)	Excipiente 2 (g)	Vehículo (ml)	Molino de perlas/ Secador	Tiempo aprox. de molienda (horas)
12	12,5	2,5 (MgSt)	10 (Leucina)	500	MiniCer/ Buchi	1,5
13	12,5	5,0 (MgSt)	7,5 (Leucina)	500	MiniCer/ Buchi	1,5
14	12,5	7,5 (MgSt)	5,0 (Leucina)	500	MiniCer/ Buchi	1,5

^a Las concentraciones listadas son para el Compuesto A en la forma de sal

Tabla 13: Materia prima de suspensión para muestras 11, 12 y 13

Muestra	Materia prima de suspensión ^a	Vehículo	Cantidad				Molino de perlas/ Secador	Tiempo aprox. de molienda (horas)
			Compuesto A (g)	Excipiente 1 (g)	Excipiente 2 (g)	Vehículo (ml)		
12	2,5 % p/v API-A + 0,5 % p/v MgSt 2,0 % p/v leucina	Isooctano	12,5	2,5 (MgSt)	10 (Leucina)	500	MiniCer/ Buchi	1,5
13	2,5 % p/v API-A + 1,0 % p/v MgSt 1,5 % p/v leucina	Isooctano	12,5	5,0 (MgSt)	7,5 (Leucina)	500	MiniCer/ Buchi	1,5
14	2,5 % p/v API-A + 1,5 % p/v MgSt 1,0 % p/v leucina	Isooctano	12,5	7,5 (MgSt)	5,0 (Leucina)	500	MiniCer/ Buchi	1,5

^a Las concentraciones listadas son para la forma de sal de API-A

Tabla 14: Distribución del Tamaño de Partícula de las Muestras 11, 12 y 13

Muestra	Composición (% p/p)	Secador por pulverización	Resultados media DTP		
			X10 (micrómetros)	X50 (micrómetros)	X90 (micrómetros)
12	(50:10:40) API-A:MgSt:leucina	Buchi	1,0	2,1	3,8
13	(50:20:30) API-A:MgSt:leucina	Buchi	1,0	2,1	4,2
14	(50:20:30) API-A:MgSt:leucina	Buchi	0,9	1,9	4,0

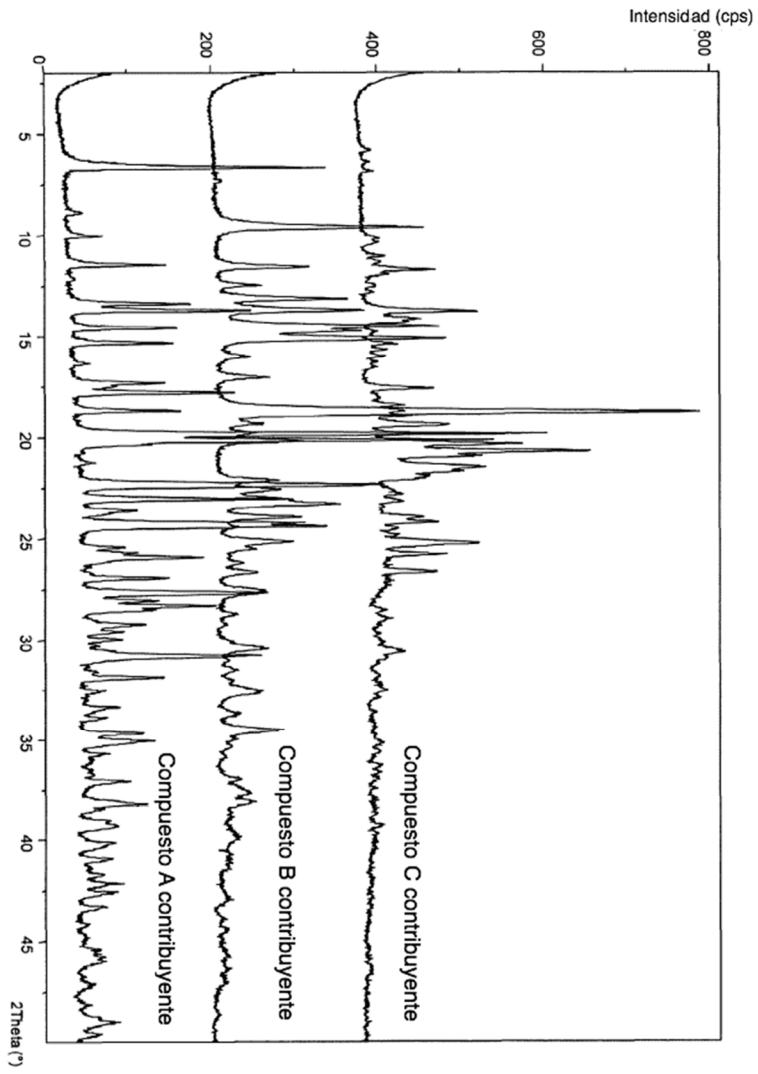
Tabla 15: Propiedades Físicas y Rendimiento Aerodinámico de las Muestras 11, 12 y 13

Muestra	Composición (% p/p)	Resistencia del agregado (MPa)	Contenido API-A en mezcla (% p/p)	% DPF de nominal (%)
12	(50:10:40) API-A:MgSt:leucina	0,41	1,68	19
13	(50:20:30) API-A:MgSt:leucina	0,59	1,55	51
14	(50:30:20) API-A:MgSt:leucina	0,61	1,73	71

% DPF = Porcentaje de dosis de partículas finas < 5 micrómetros.

REIVINDICACIONES

1. Partículas de agregado que comprenden partículas de fármaco en nanopartículas de bromuro de umeclidinio, trifenatato de vilanterol y furoato de fluticasona, en las que las partículas de agregado tienen un diámetro aerodinámico mediano en masa de menos de 100 µm.
- 5 2. Las partículas de agregado de la reivindicación 1, en las que la relación de umeclidinio a vilanterol es 5:1.
3. Las partículas de agregado de la reivindicación 1 o 2, en las que la relación de umeclidinio a furoato de fluticasona es 1,25:1.
4. Las partículas de agregado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en las que las partículas de agregado comprenden además partículas de excipiente en nanopartículas de uno o más excipientes.
- 10 5. Las partículas de agregado de la reivindicación 4, en las que las partículas de excipiente en nanopartículas comprenden estearato de magnesio.
6. Las partículas de agregado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en las que las partículas de agregado tienen un diámetro aerodinámico mediano en masa de 1 µm a 6 µm.
- 15 7. Las partículas de agregado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en las que las partículas de fármaco en nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 400 nm.
8. Una composición en polvo que comprende partículas de agregado de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
9. La composición en polvo de la reivindicación 8, en la que el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende lactosa y, opcionalmente, estearato de magnesio.
- 20 10. Un inhalador que comprende partículas de agregado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una composición en polvo de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9, en el que el inhalador es un inhalador de polvo seco o un inhalador de dosis medida.
11. Un procedimiento para la preparación de partículas de agregado, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, procedimiento que comprende:
 - 25 (a) formar una dispersión de partículas de fármaco en nanopartículas y opcionalmente partículas de excipiente en nanopartículas en un líquido no acuoso, en el que las partículas de fármaco en nanopartículas y, cuando están presentes, las partículas de excipiente en nanopartículas tienen una solubilidad de menos de 10 mg/ml en dicho líquido no acuoso, y en el que las partículas de fármaco en nanopartículas y, cuando están presentes, las partículas de excipiente en nanopartículas tienen una forma sustancialmente cristalina preseleccionada, y a
 - 30 continuación
 - (b) opcionalmente agregar uno o más aglutinantes a la dispersión del paso (a); y a continuación
 - (c) secar por pulverización la dispersión para generar partículas de agregado, en la que el fármaco en nanopartículas y, cuando están presentes, las partículas de excipiente en nanopartículas han mantenido su forma sustancialmente cristalina preseleccionada.
- 35 12. El procedimiento de la reivindicación 11, que comprende adicionalmente un paso de formar dichas partículas de fármaco en nanopartículas y opcionalmente partículas de excipiente en nanopartículas, en el que dicho paso de formación comprende la molienda con perlas de partículas más grandes de dicho fármaco y, cuando está presente, dicho excipiente en un líquido no acuoso para generar partículas de fármacos en nanopartículas y, cuando están presentes, partículas de excipiente en nanopartículas.
- 40 13. El procedimiento de la reivindicación 11 o 12, en el que las partículas de fármaco en nanopartículas tienen un tamaño medio efectivo de partículas de menos de 400 nm.
14. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el que el líquido no acuoso se selecciona del grupo que consiste en isooctano, ciclohexano, acetato de isopropilo y mezclas de los mismos.
- 45 15. Partículas de agregado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una composición en polvo de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9, para su uso en el tratamiento de una enfermedad respiratoria, como asma o EPOC.



Figuras

Figura 1: Patrones de XRPD típicos para sustancias de medicamento contribuyentes (Compuesto A, Compuesto B y Compuesto C).

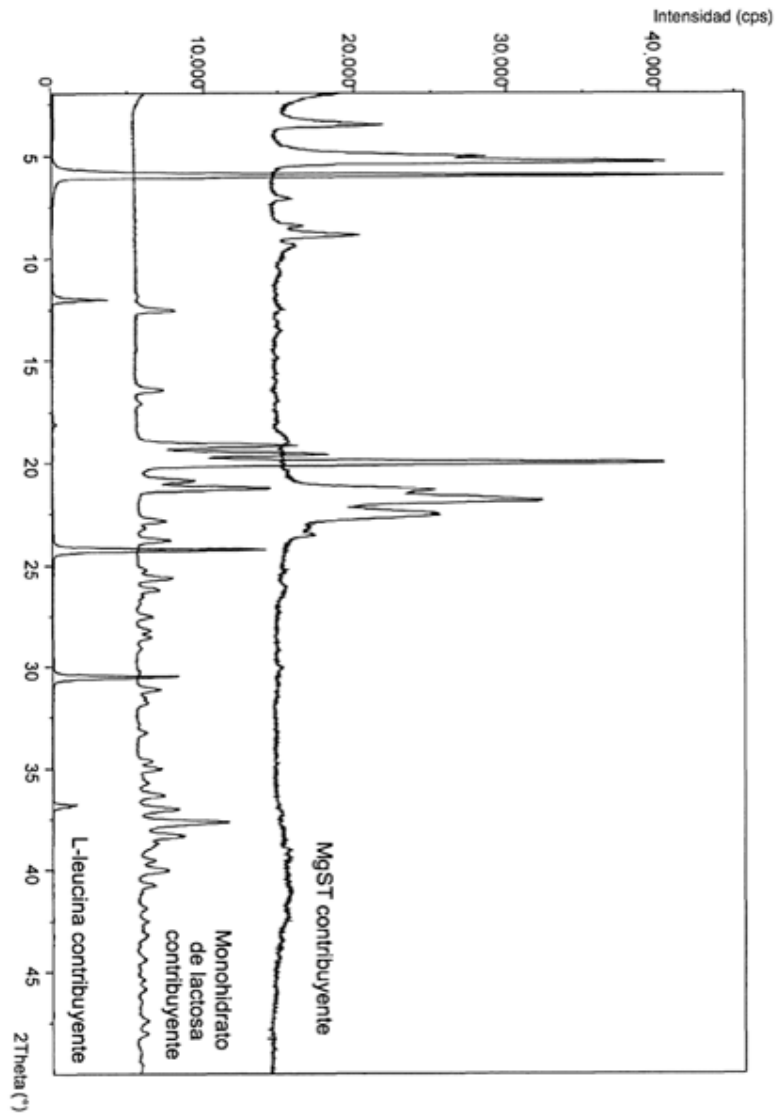
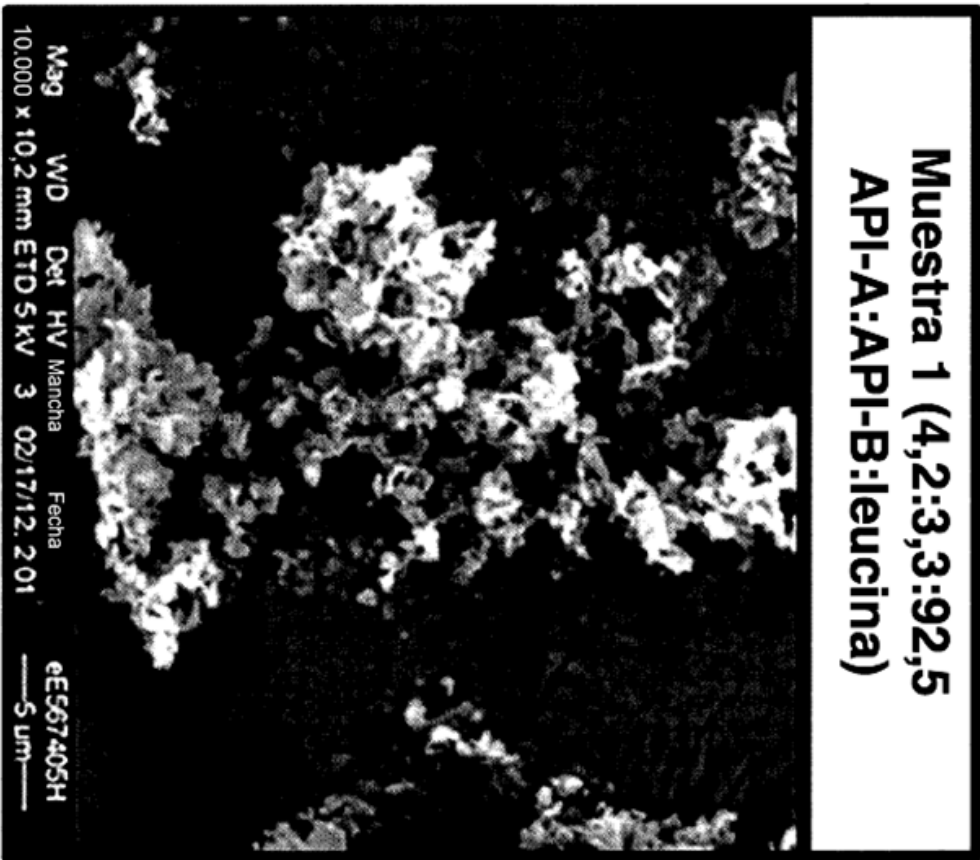


Figura 2: Patrones de XRPD típicos para excipientes contribuyentes

Figura 3: Micrografías electrónicas de barrido para partículas de agregado de muestra 1 de tabla 1



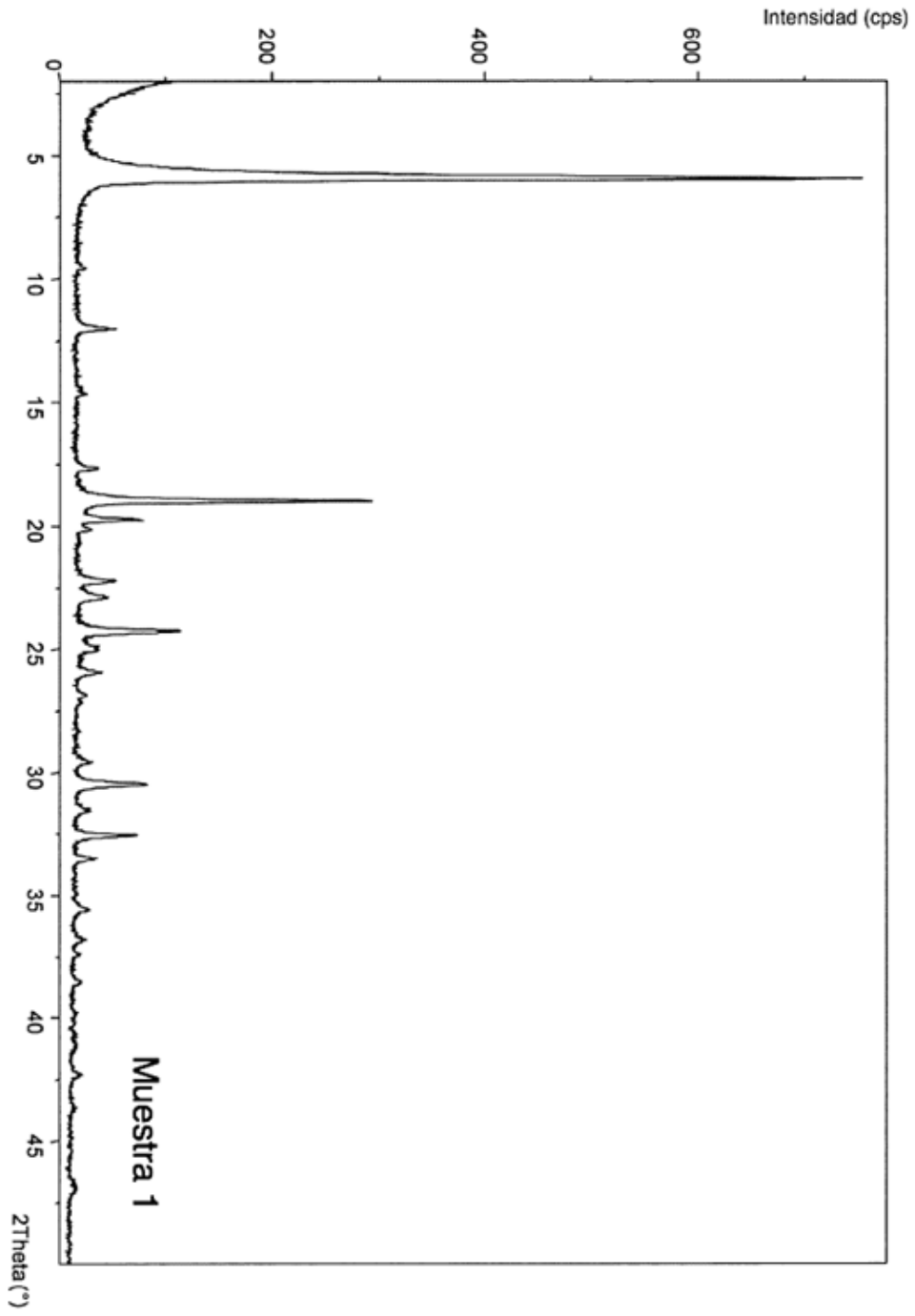
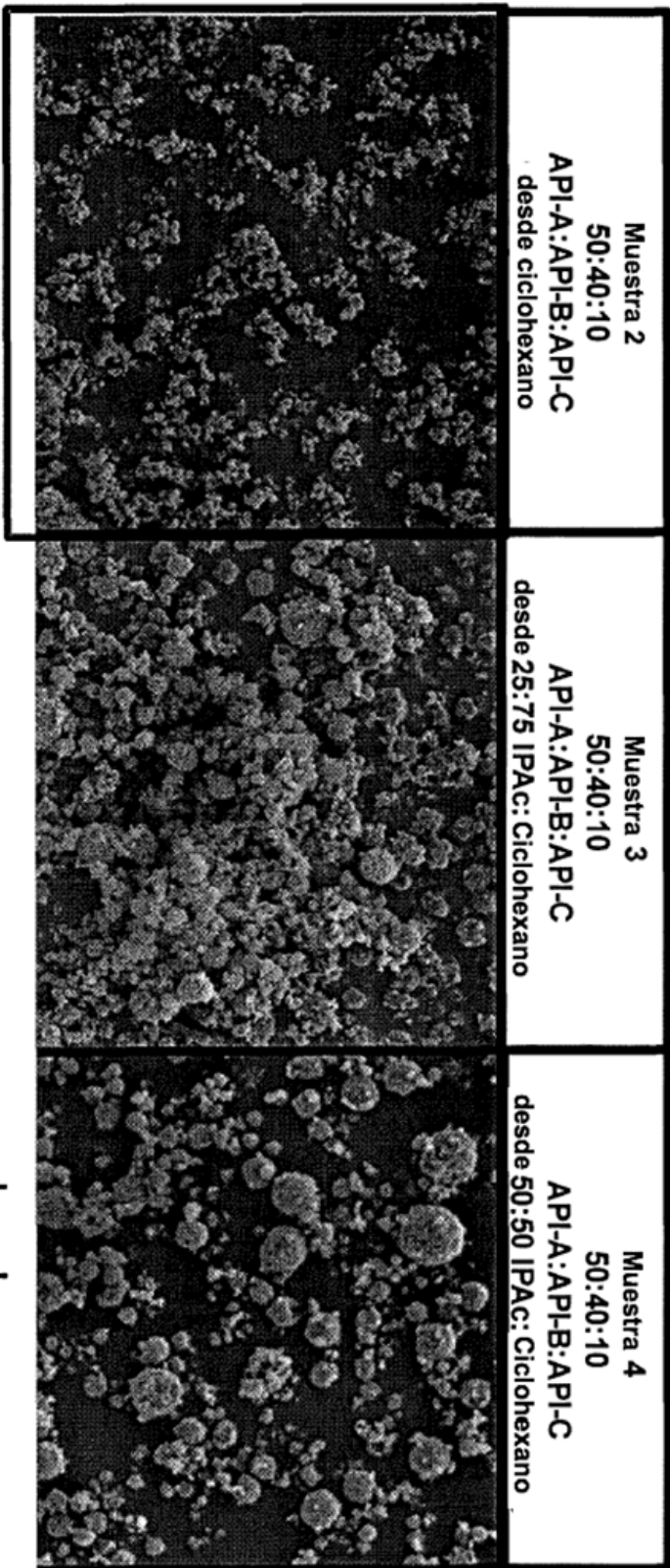


Figura 4: Patrones de XRPD para la muestra 1 (polvo secado por aspiración).

Figura 5: Micrografías electrónicas de barrido para partículas de agregado de muestra 2, 3 y 4 de tabla 1.



Escala: para Muestras 2, 3 y 4, 10µm es equivalente aproximadamente a la distancia entre las dos líneas verticales



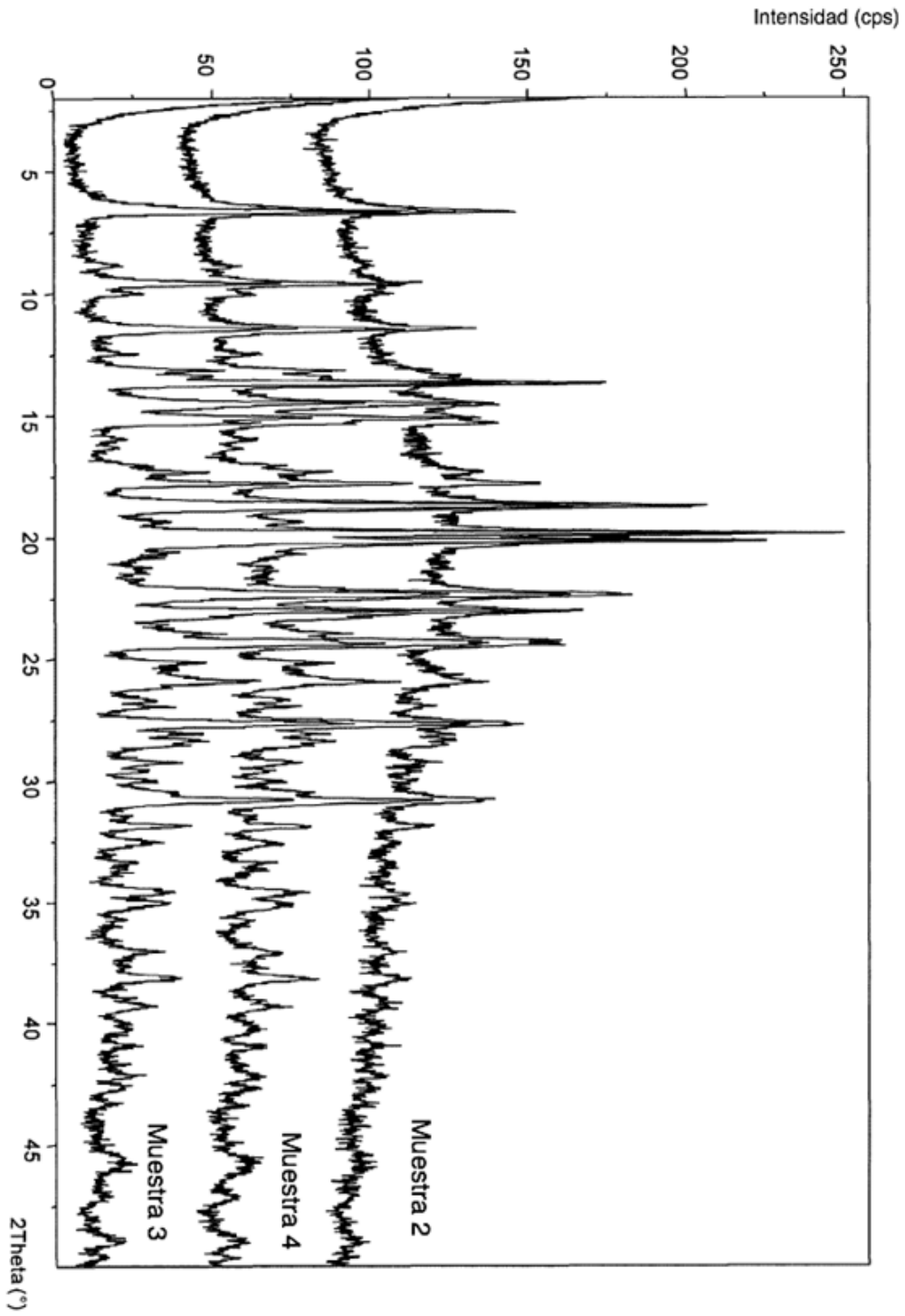
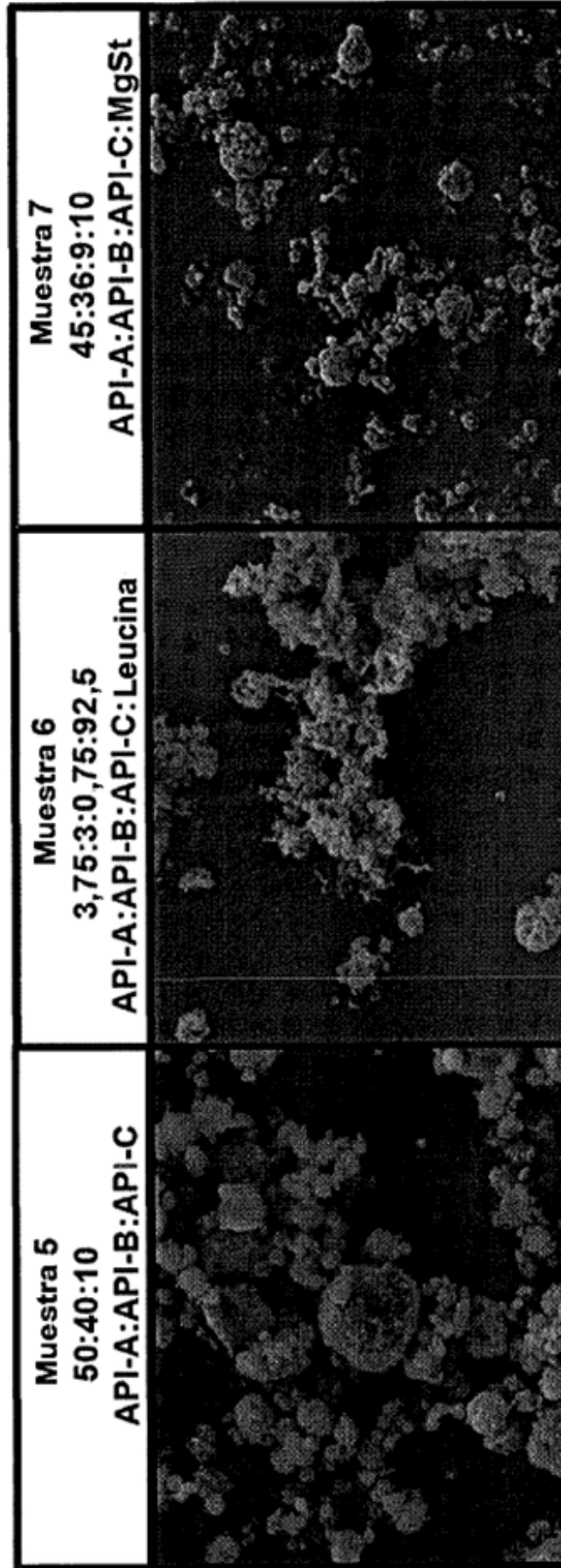



Figura 6: Patrones de XRPD para las muestras 2, 3 y 4 (polvo secado por aspersión)

Figura 7: Micrografías electrónicas de barrido para partículas de agregado de muestras 5, 6 y 7 de tabla 1.



Escala: para Muestras 5, 6 y 7, 10 μm es equivalente aproximadamente a la distancia entre las dos líneas verticales .

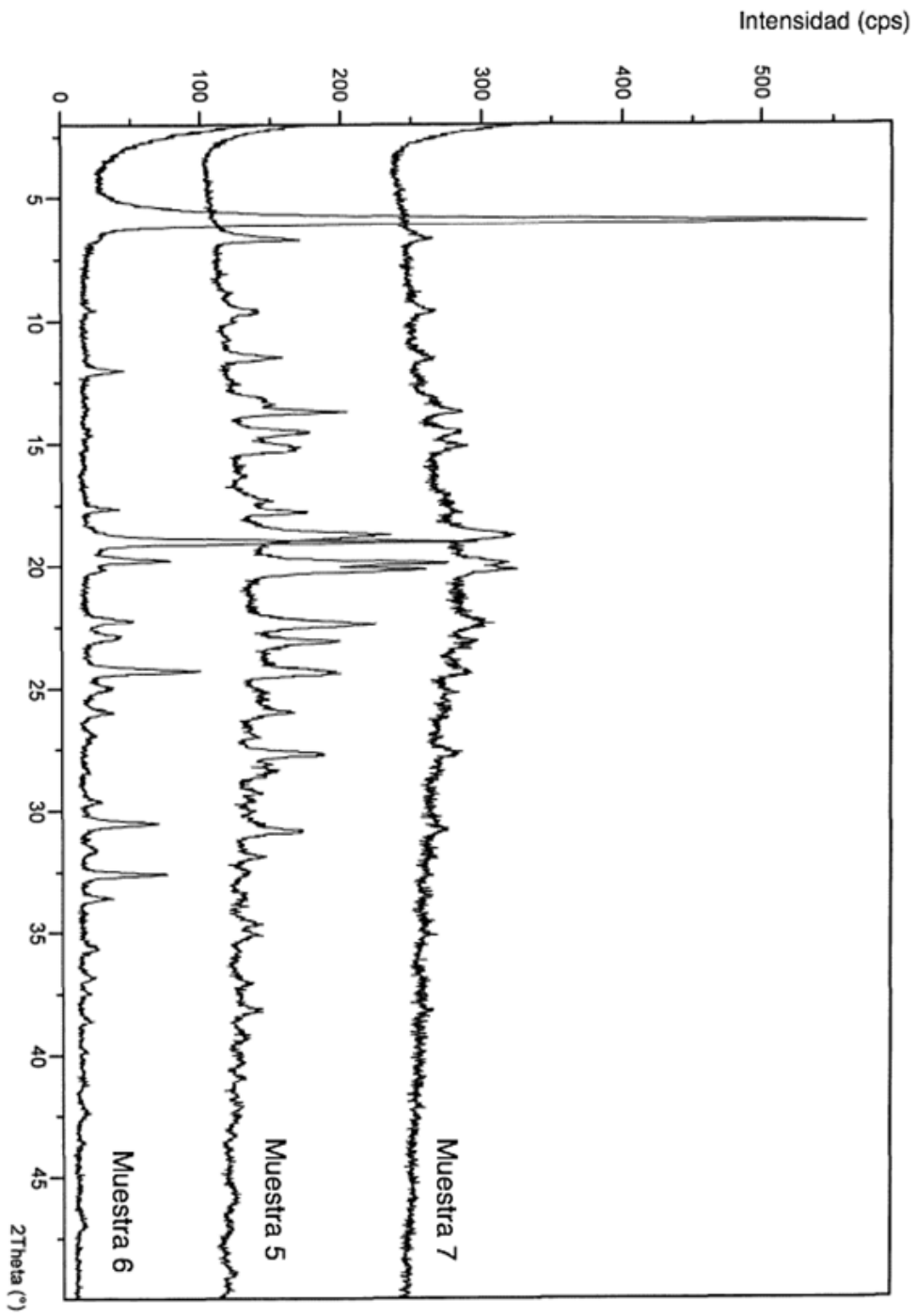
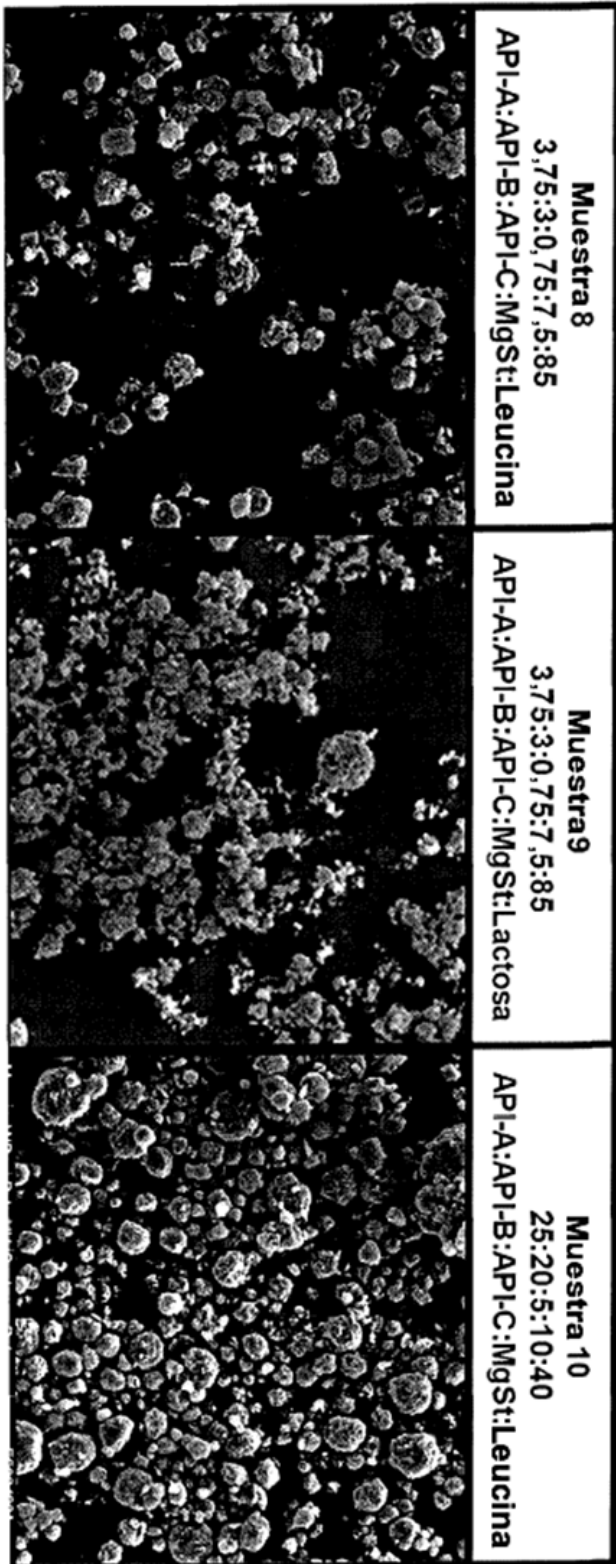


Figura 8. Patrones de XRPD para las muestras 5, 6 y 7 (polvo secado por aspersión).

Figura 9: Micrografías electrónicas de barrido para partículas de agregado de muestras 8, 9 y 10 de tabla 1



Escala: para Muestras 8, 9 y 10, 10µm es equivalente aproximadamente a la distancia entre las dos líneas verticales .

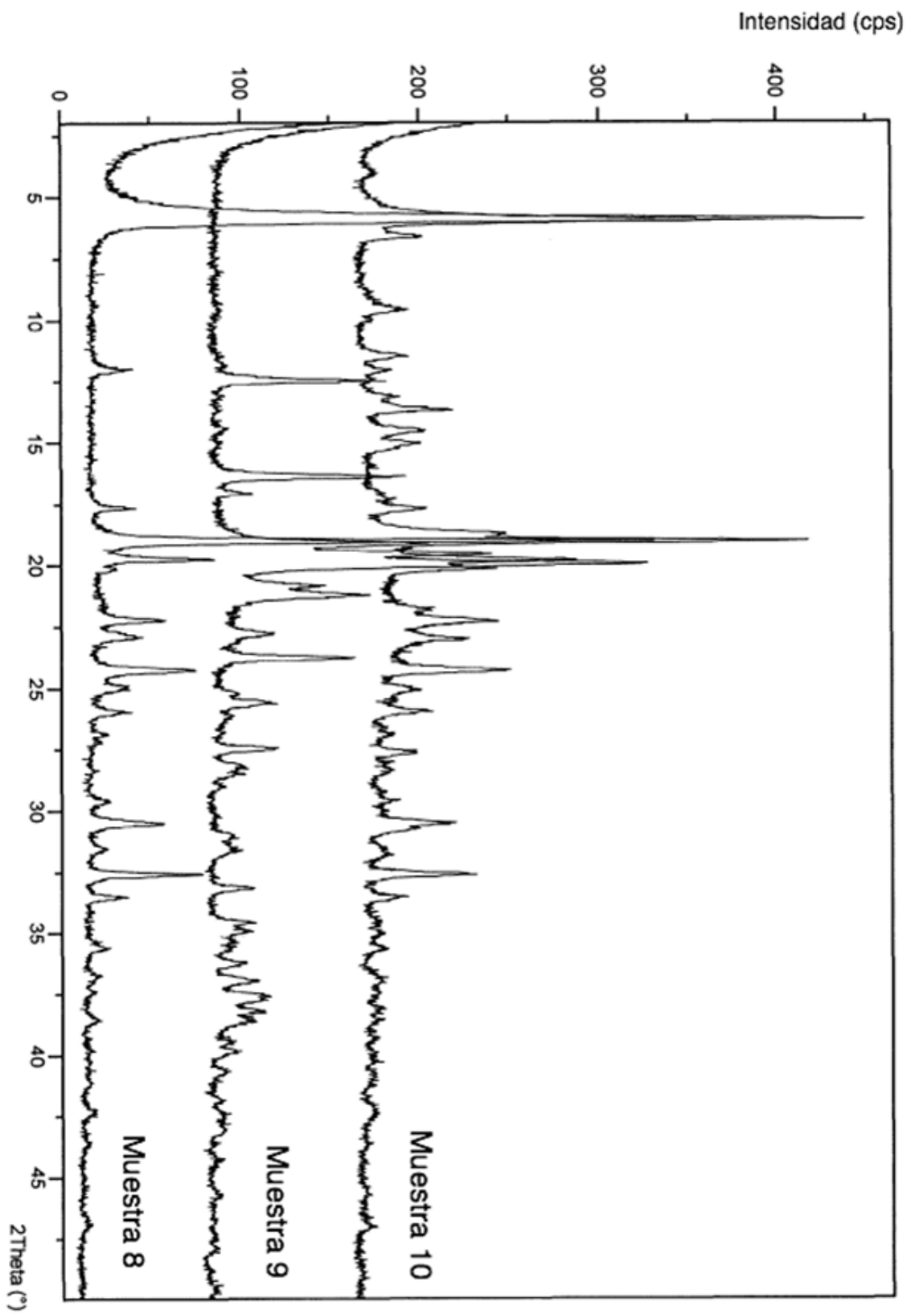
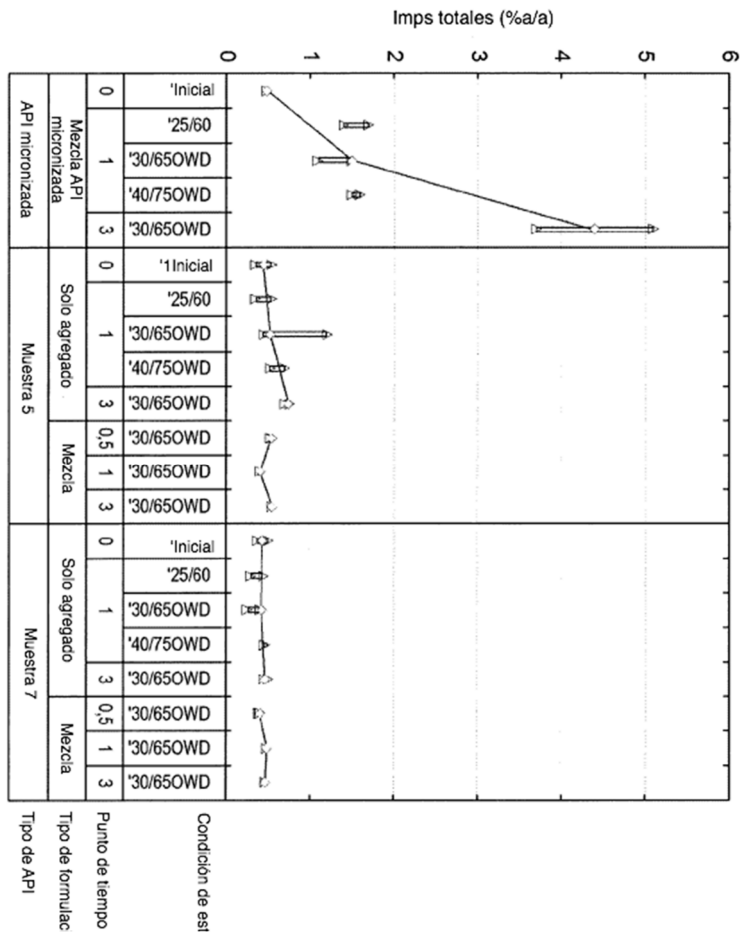


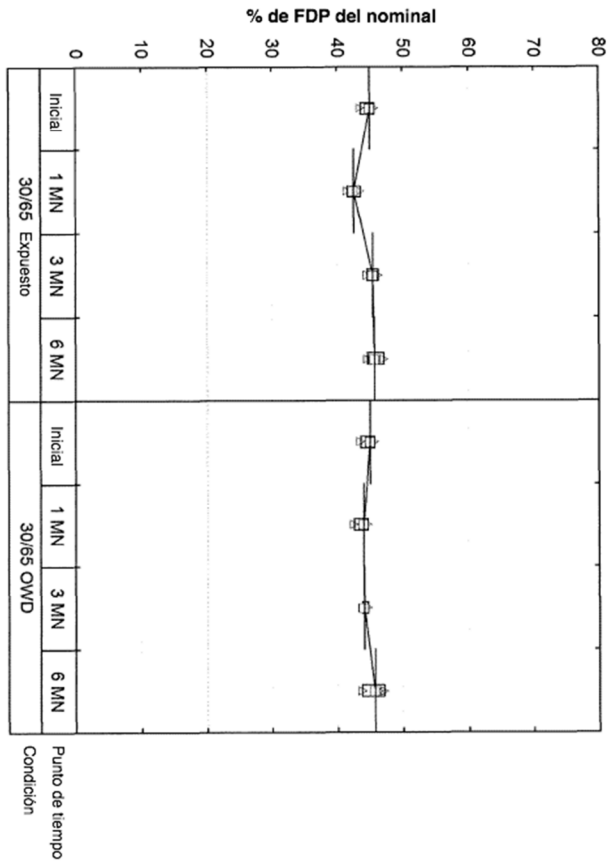
Figura 10: Patrones de XRPD para las muestras 8, 9 y 10 (polvo secado por aspersión).

Figura 11: Impurezas totales para Muestras 5 y agregado 7 y mezcla después del almacenamiento de estabilidad



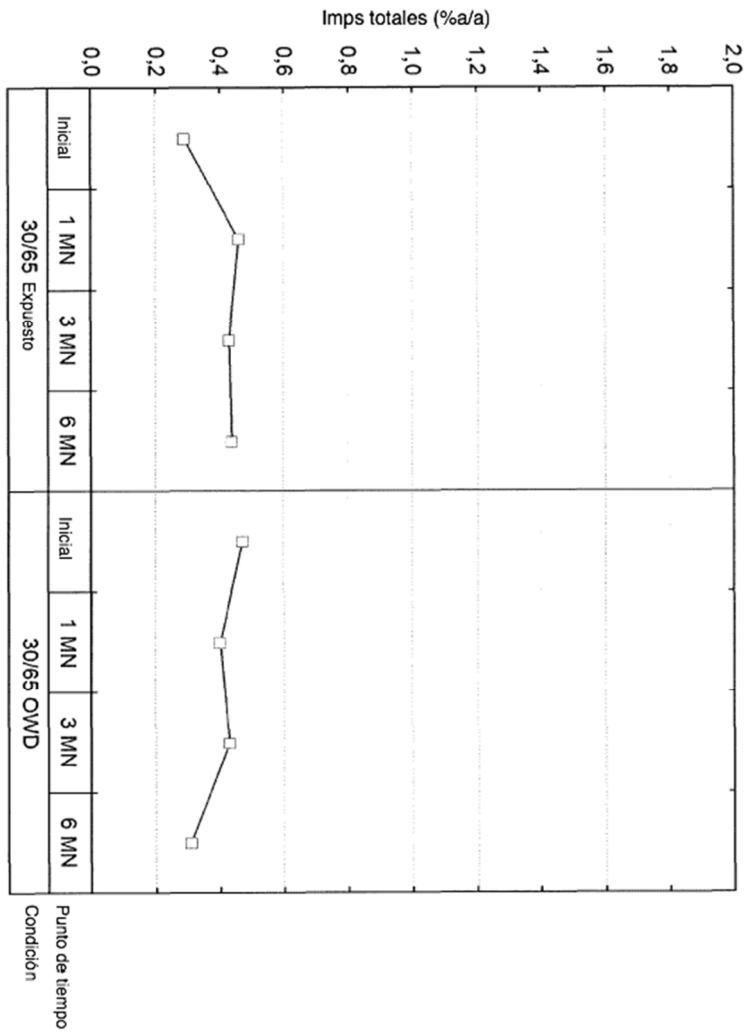
Voluntaria con desecante de sílice: 25/60 = 25°C / 60%RH; 30/65 = 30°C / 65%RH; 40/75 = 40°C / 75%RH

Figura 12: Porcentaje de dosis de partícula fina para muestra 10 mezcla después del almacenamiento de estabilidad



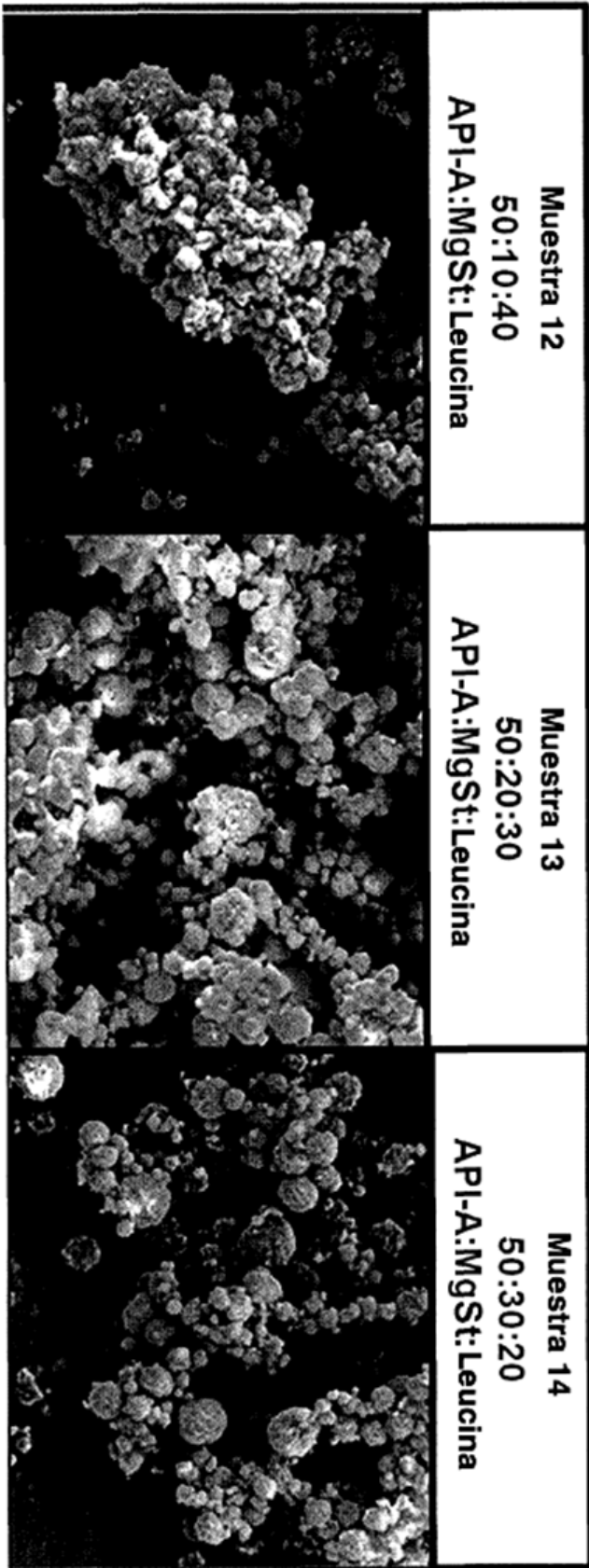
OWD = Envoltura con desecante de sílice
 30/65 = 30°C / 65%RH

Figura 13: Impurezas totales para muestra 10 mezcla después del almacenamiento de estabilidad



OWD = Envoltura con desecante de sílice
 30/65 = 30°C / 65%RH

Figura 14: Micrografías electrónicas de barrido para partículas de agregado de muestras 12, 13 y 14 de tabla 12.



Escala: para Muestras 12, 13 y 14, 10 μ m es equivalente aproximadamente a la distancia entre las dos líneas verticales



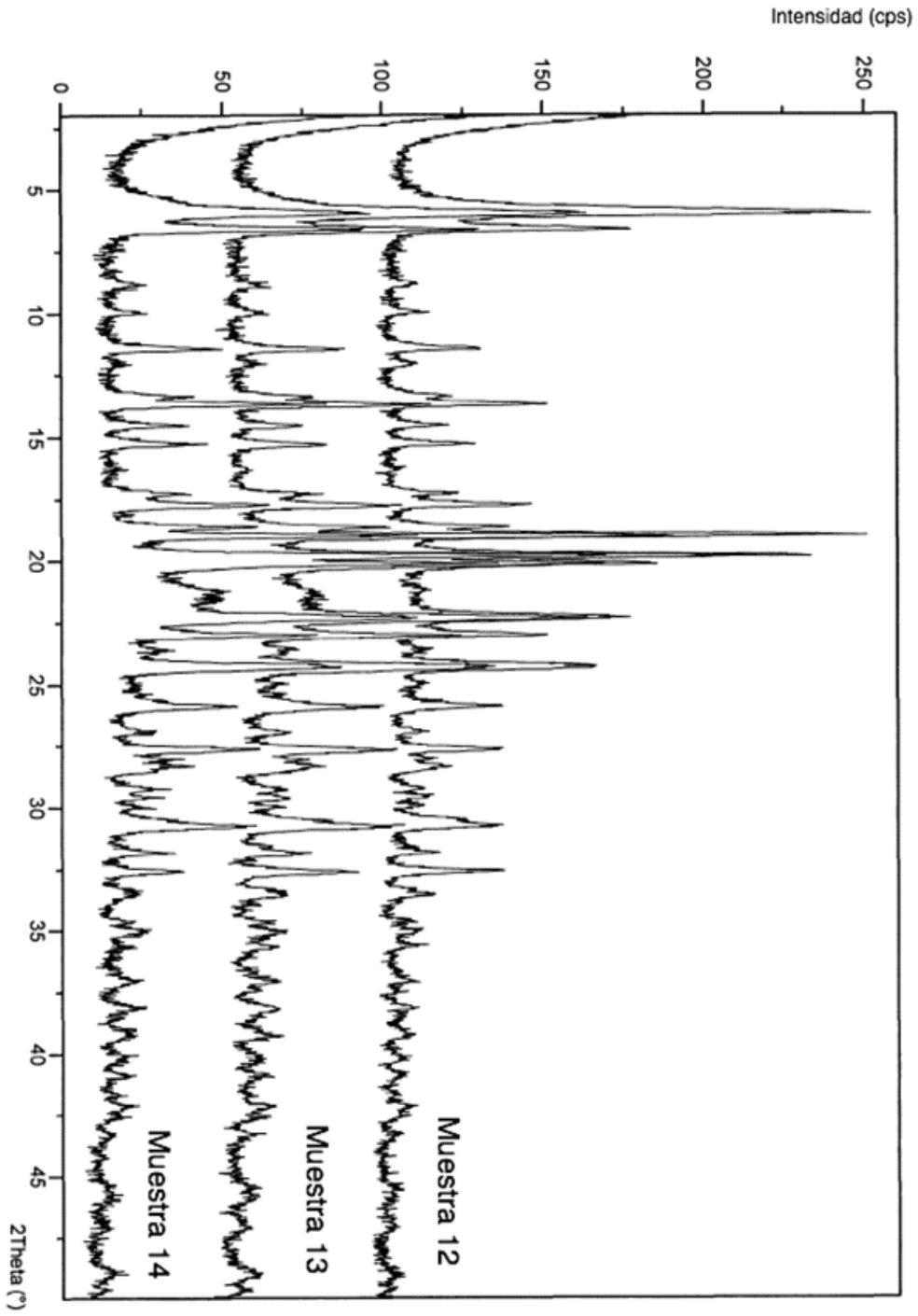
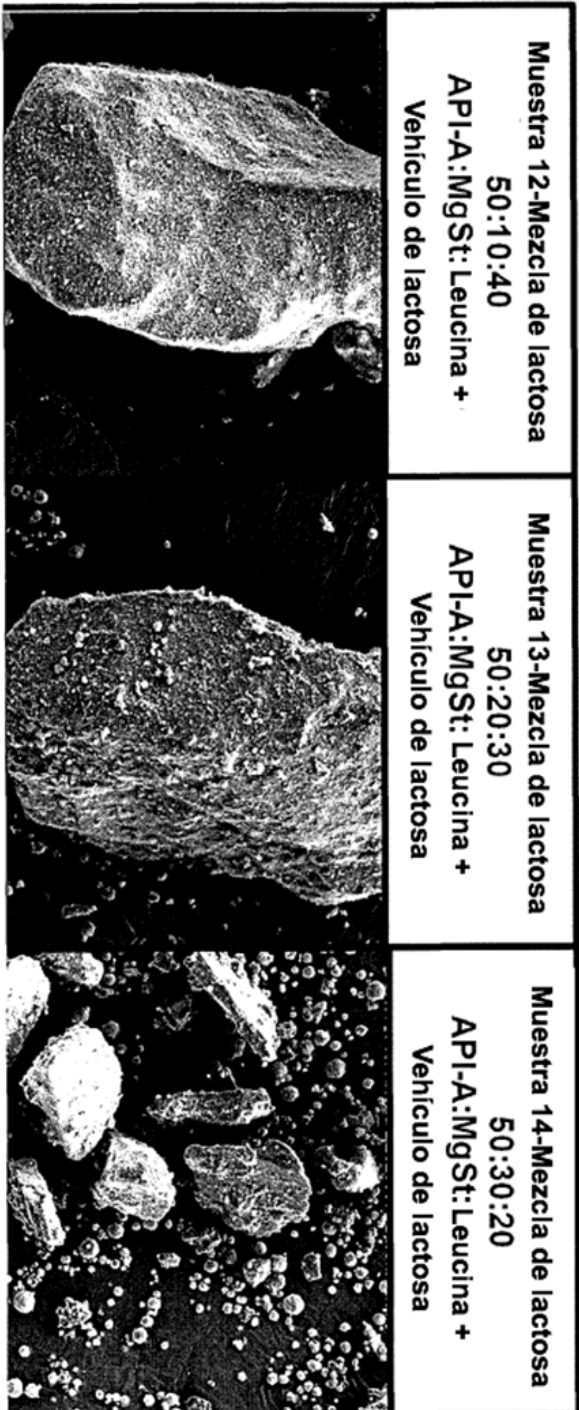


Figura 15: Patrones de XRPD para las muestras 12, 13 y 14 (polvo secado por aspersión)

Figura 16: Micrografías electrónicas de barrido para partículas de agregado de mezclas de lactosa de muestras 12, 13 y 14 de tabla 15 después de llenado en tiras de blister.



Nota: las partículas irregulares grandes son de vehículo de lactosa.

Escala: para Muestras 12, 13 y 14, 10µm es equivalente aproximadamente a la distancia entre las dos líneas verticales

