



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,  
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial



**(11) BR 112018009811-6 B1**

**(22) Data do Depósito:** 14/11/2016

**(45) Data de Concessão:** 22/08/2023

**(54) Título:** PROCESSO PARA PREPARAR UMA FORMULAÇÃO DE PÓ SECO QUE COMPREENDE UM ANTICOLINÉRGICO, UM CORTICOSTEROIDE E UM BETA-ADRENÉRGICO

**(51) Int.Cl.:** A61K 47/12; A61K 9/00; A61K 47/26; A61K 9/14; A61K 31/00.

**(30) Prioridade Unionista:** 16/11/2015 EP 15194661.3.

**(73) Titular(es):** CHIESI FARMACEUTICI S.P.A..

**(72) Inventor(es):** CLAUDIO CAFIERO; LEONARDO ORTENZI.

**(86) Pedido PCT:** PCT EP2016077566 de 14/11/2016

**(87) Publicação PCT:** WO 2017/085007 de 26/05/2017

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 15/05/2018

**(57) Resumo:** PROCESSO PARA PREPARAR UMA FORMULAÇÃO DE PÓ SECO QUECOMPREENDE UM ANTICOLINÉRGICO, UM CORTICOSTEROIDE E UM BETAADRENÉRGICO. A presente invenção se refere a uma formulação de pó seco para inalação que compreende uma combinação de um anticolinérgico, um agonista de beta2-adrenorreceptor de longa ação e, opcionalmente, um corticosteroide inalado, além de um processo para sua preparação.

## **PROCESSO PARA PREPARAR UMA FORMULAÇÃO DE PÓ SECO QUE COMPREENDE UM ANTICOLINÉRGICO, UM CORTICOSTEROIDE E UM BETA<sub>2</sub>-ADRENÉRGICO**

### **CAMPO TÉCNICO**

**[001].** A presente invenção se refere a uma formulação de pó para administração por inalação por meio de um inalador de pó seco.

**[002].** Particularmente, a presente invenção se refere a um processo para preparar uma formulação de pó seco que compreende uma combinação de um anticolinérgico, um agonista de beta<sub>2</sub>-adrenorreceptor e, opcionalmente, um corticosteroide inalado.

### **ANTECEDENTES DA PRESENTE INVENÇÃO**

**[003].** Doenças respiratórias constituem uma causa comum e importante de doença e morte ao redor do mundo. De fato, muitas pessoas são afetadas por doenças pulmonares inflamatórias e/ou obstrutivas, uma categoria caracterizada por vias aéreas inflamadas e facilmente colabáveis, obstrução ao fluxo aéreo, problemas na expiração e visitas clínicas médicas e hospitalizações frequentes. Os tipos de doença pulmonar inflamatória e/ou obstrutiva incluem asma, bronquiectasia, bronquite e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

**[004].** Particularmente, a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma doença de múltiplos componentes, caracterizada por limitação do fluxo aéreo e inflamação de vias aéreas. As exacerbações da DPOC possuem impacto considerável na qualidade de vida, nas atividades diárias e no bem-estar geral dos pacientes e constituem um grande fardo para o sistema de saúde. Consequentemente, o objetivo do tratamento da DPOC inclui não só aliviar os sintomas e evitar a progressão da doença, mas também evitar e tratar as exacerbações.

**[005].** Embora as terapias disponíveis melhorem os sintomas clínicos e diminuam a inflamação das vias aéreas, estas não retardam inequivocamente a progressão em longo prazo ou tratam todos os

componentes da doença. Com o fardo da DPOC continuando a aumentar, a pesquisa sobre estratégias de tratamento novas e aprimoradas para otimizar a farmacoterapia continua em andamento e, particularmente, incluindo terapias de combinação considerando modos de ação complementares, que permitam que múltiplos componentes da doença sejam tratados. As evidências dos estudos clínicos recentes indicam que uma terapia tripla, combinando um anticolinérgico e um corticosteroide inalado, além de um agonista de  $\beta_2$ -adrenorreceptor de longa ação, pode proporcionar benefícios clínicos adicionais além daqueles associados com cada tratamento sozinho em pacientes com DPOC mais grave.

**[006].** Atualmente, existem várias classes de terapia recomendadas para a DPOC, das quais os broncodilatadores (tais como  $\beta_2$ -agonistas e anticolinérgicos) constituem o esteio do tratamento sintomático em doenças leves e moderadas, sendo prescritos quando necessários para DPOC leve e como terapia de manutenção pra DPOC moderada.

**[007].** Tais broncodilatadores são administrados eficientemente por meio de inalação, consequentemente aumentando o índice terapêutico e reduzindo os efeitos colaterais do material ativo.

**[008].** As diretrizes recomendam a adição de corticosteroides inalados (ICS) à terapia com broncodilatador de longa ação para o tratamento de uma DPOC mais grave. As combinações de terapias têm sido investigadas considerando-se seus modos de ação complementares, que permitem que se tratem múltiplos componentes da doença. Dados de estudos clínicos recentes indicam que uma terapia tripla, combinando um anticolinérgico, um  $\beta_2$ -agonista de longa ação (LABA) e um ICS, pode proporcionar benefícios clínicos adicionais além daqueles associados com cada tratamento sozinho em pacientes com formas moderadas a graves de doenças respiratórias, particularmente DPOC moderada a grave.

**[009].** Uma combinação tripla interessante, atualmente sob investigação, inclui:

i.formoterol, particularmente seu sal de fumarato (doravante indicado como FF), que é um agonista de receptor beta<sub>2</sub>-adrenérgico de longa ação, usado atual e clinicamente no tratamento de asma, DPOC e distúrbios relacionados;

ii.brometo de glicopirrônio, um anticolinérgico recém-aprovado para tratamento de manutenção de DPOC;

iii.dipropionato de beclometasona (BDP), um corticosteroide anti-inflamatório potente, disponível sob uma ampla variedade de marcas para profilaxia e/ou tratamento de asma e outros distúrbios respiratórios.

**[0010].** As formulações de pó para inalação por meio de inaladores de pó seco (DPI) que contêm todos esses três ingredientes ativos em uma combinação fixa estão reveladas na publicação WO2015/004243. Tais formulações tiram vantagem da plataforma tecnológica revelada na publicação WO01/78693, implicando o uso de um veículo constituído por uma fração de partículas grosseiras de excipiente e uma fração constituída por partículas finas de excipiente e estearato de magnésio.

**[0011].** No entanto, o ensinamento da publicação WO2015/004243 é focado principalmente no proporcionamento de uma formulação de pó em que todos os ingredientes ativos possuem tamanho de partícula bastante pequeno para atingir o trato distal da árvore respiratória.

**[0012].** Por outro lado, para o tratamento de algumas formas de doenças respiratórias e DPOC e maximizar a broncodilatação, seria vantajoso proporcionar uma formulação de pó em que o fármaco anticolinérgico também possa atingir significativamente o trato superior do trato respiratório para favorecer sua atividade broncodilatadora, enquanto permite que o corticosteroide inalado e o LABA atinjam principalmente a parte bronquiolo-alveolar distal.

**[0013].** O problema é resolvido por meio da formulação da presente invenção e do processo para a sua preparação.

## DESCRIÇÃO RESUMIDA DA PRESENTE INVENÇÃO

**[0014].** A presente invenção é direcionada para um processo de preparação de uma formulação de pó para inalação para uso em um inalador de pó seco, com tal pó compreendendo:

A. um veículo, que compreende:

(a) uma fração de partículas grosseiras de um excipiente fisiologicamente aceitável que possua um tamanho médio de partícula de pelo menos 175 µm; e

(b) uma fração de partículas finas, que consiste de uma mistura de 90 a 99,5 por cento em peso de partículas de um excipiente fisiologicamente aceitável, e 0,5 a 10 por cento em peso de um sal de um ácido graxo, em que pelo menos 90% dessas partículas finas possuem um diâmetro de volume inferior a 15 micrômetros,

em que a proporção de peso dessas partículas finas com relação às grosseiras é de 5:95 a 30:70; e

B. partículas micronizadas de um fármaco antimuscarínico, um  $\beta_2$ -agonista de longa ação e, opcionalmente, um corticosteroide inalado como ingredientes ativos,

com tal processo compreendendo:

(i) uma mistura desses veículos, desse  $\beta_2$ -agonista de longa ação e, opcionalmente, desse corticosteroide inalado em um recipiente de um misturador-agitador em uma velocidade de rotação de não menos que 16 rpm, por um período de não menos de 60 minutos, para obter uma primeira mistura; e

(ii) uma adição desse fármaco antimuscarínico a tal primeira mistura para obter uma segunda mistura, e uma mistura dessa segunda mistura em uma velocidade de rotação de não mais de 16 rpm por um período de não mais que 40 minutos.

**[0015].** Em uma apresentação preferida, o fármaco antimuscarínico é o brometo de glicopirrônio, o ICS é o dipropionato de beclometasona, o

LABA é o fumarato de formoterol di-hidratado e o sal de ácido graxo é o estearato de magnésio.

**[0016].** Portanto, em um segundo aspecto, a presente invenção é direcionada para uma formulação de pó para uso em um inalador de pó seco, compreendendo:

A. um veículo, que compreende:

(a) uma fração de partículas grosseiras de um excipiente fisiologicamente aceitável que possua um tamanho médio de partícula de pelo menos 175 µm; e

(b) uma fração de partículas finas, que consiste de uma mistura de 90 a 99,5 por cento em peso de partículas de um excipiente fisiologicamente aceitável, e 0,5 a 10 por cento em peso de um sal de estearato de magnésio, em que pelo menos 90% dessas partículas finas possuem um diâmetro de volume inferior a 15 micrômetros,

em que a proporção de peso dessas partículas finas com relação às grosseiras é de 5:95 a 30:70; e

B. partículas micronizadas de brometo de glicopirrônio, fumarato de formoterol di-hidratado e, opcionalmente, dipropionato de beclometasona como ingredientes ativos,

em que tal formulação é obtenível por meio de um processo que compreende:

(i) a mistura desse veículo, do fumarato de formoterol di-hidratado e, opcionalmente, do dipropionato de beclometasona em um recipiente de um misturador-agitador em uma velocidade de rotação de não menos que 16 rpm, por um período de não menos que 60 minutos, para obter uma primeira mistura; e

(ii) a adição de brometo de glicopirrônio à tal primeira mistura para obter uma segunda mistura, e a mistura dessa segunda mistura em uma velocidade de rotação de não mais que 16 rpm por um período de não mais que 40 minutos; e

em que a fração de partículas médio-finas do brometo de glicopirrônio fica maior que 25%, preferivelmente entre 28 e 40%.

**[0017].** Em um terceiro aspecto, a presente invenção se refere a um dispositivo inalador de pó seco preenchido com as formulações de pó seco acima.

**[0018].** Em um quarto aspecto, a presente invenção se refere às formulações reivindicadas para uso na prevenção e/ou no tratamento de uma doença de vias aéreas inflamatória e/ou obstrutiva, particularmente asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

**[0019].** Em um quinto aspecto, a presente invenção se refere a um método para prevenção e/ou tratamento de uma doença inflamatória e/ou obstrutiva das vias aéreas, particularmente asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), que compreende a administração por inalação de uma quantidade efetiva das formulações da presente invenção a um indivíduo que necessite destas.

**[0020].** Em um sexto aspecto, a presente invenção se refere ao uso das formulações reivindicadas na fabricação de um medicamento para prevenção e/ou tratamento de uma doença inflamatória e/ou obstrutiva das vias aéreas, particularmente asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

## DEFINIÇÕES

**[0021].** Os termos "antagonistas de receptores muscarínicos", "fármacos antimuscarínicos" e "fármacos anticolinérgicos" podem ser usados como sinônimos.

**[0022].** O termo "sal farmaceuticamente aceitável do glicopirrolato" se refere a um sal do composto (3S,2'R),(3R,2'S)-3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidínio em uma mistura racêmica de aproximadamente 1:1, também conhecido como sal de glicopirrônio.

**[0023].** O termo "sal farmaceuticamente aceitável do formoterol" se refere a um sal do composto 2'-hidroxi-5'-[(RS)-1-hidroxi-2{[(RS)-p-metoxi-a-

metilfenetil]amino}etil]formanilida.

**[0024].** O termo "dipropionato de beclometasona" se refere ao composto propionato de (8S,9R,10S,11S,13S,14S,16S,17R)-9-cloro-11-hidroxi-10,13-16-trimetil-3-oxo-17-[2-(propioniloxi)acetil]-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecaidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-ila.

**[0025].** O termo "sal farmaceuticamente aceitável" compreende sais inorgânicos e orgânicos. Os exemplos de sais orgânicos podem incluir formato, acetato, trifluoroacetato, propionato, butirato, lactato, citrato, tartarato, malato, maleato, succinato, metanossulfonato, benzenossulfonato, xinafoato, pamoato e benzoato. Os exemplos de sais inorgânicos podem incluir fluoreto, cloreto, brometo, iodeto, fosfato, nitrato e sulfato.

**[0026].** O termo "excipiente fisiologicamente aceitável" se refere a uma substância farmacologicamente inerte a ser usada como veículo. No contexto da presente invenção, os sais de ácidos graxos (que também são excipientes fisiologicamente aceitáveis) são considerados como sendo aditivos.

**[0027].** A expressão "misturador-agitador" se refere a um misturador versátil que possui faixa de velocidade de rotação ampla e ajustável e ciclos de inversão. Nesses misturadores, o recipiente de mistura é montado em um giroscópio. Dois eixos de rotação são posicionados perpendicularmente entre si e acionados independentemente. A direção do giro e a velocidade de rotação de ambos os eixos ficam sujeitas a alterações contínuas e independentes. O ajuste desse tipo de parâmetros do processo de mistura é capaz de garantir um alto valor de eficiência de mistura. Um agitador-misturador típico comercialmente disponível é o dyna-MIX™ (Willy A. Bachofen AG, Suíça) ou o misturador 3D.S (Erhard Muhr GmbH, Alemanha).

**[0028].** A expressão "misturador de copo" se refere a um misturador que trabalha do tempos e velocidades de mistura diferentes e com um

movimento típico caracterizado por uma interação entre rotação, translação e inversão.

**[0029].** Um misturador de copo típico comercialmente disponível é o Turbula™ (Willy A. Bachofen AG, Suíça).

**[0030].** O termo "misturador de instante ou alto cisalhamento" se refere a um misturador em que se usa um rotor ou impulsionador, junto com um componente estacionário conhecido como estator, em um tanque que contém o pó a ser misturado para gerar um cisalhamento.

**[0031].** Os misturadores de alto cisalhamento típicos são o P 100 e o P 300 (Diosna GmbH, Alemanha), o Roto Mix (IMA, Itália) e o Cyclomix™ (Hosokawa Micron Group Ltd, Japão).

**[0032].** O termo "micronizado" se refere a uma substância que possui o tamanho de alguns micrômetros.

**[0033].** O termo "grosseiro" se refere a uma substância que possui o tamanho de uma ou poucas centenas de micrômetros.

**[0034].** Em termos gerais, o tamanho das partículas é quantificado por uma medição do diâmetro característico de uma esfera equivalente, que é conhecido por diâmetro de volume, por meio de difração a laser.

**[0035].** O tamanho de partícula também pode ser quantificado medindo-se o diâmetro de massa por meio de um instrumento conhecido adequado, tal como, por exemplo, um analisador de peneira.

**[0036].** O diâmetro de volume (VD) é relacionado com o diâmetro de massa (MD) por meio da densidade das partículas (supondo-se uma densidade independente de tamanho para as partículas).

**[0037].** Na presente requisição, o tamanho de partícula dos ingredientes ativos e da fração de partículas finas é expresso em termos de diâmetro de volume, enquanto o de partículas grosseiras é expresso em termos de diâmetro de massa.

**[0038].** As partículas possuem uma distribuição normal (gaussiana), que é definida em termos de diâmetro de volume ou massa mediano (VMD)

ou MMD), que corresponde ao diâmetro de volume ou massa de 50 por cento das partículas em peso e, opcionalmente, em termos de diâmetro de volume ou massa de 10 e 90% das partículas, respectivamente.

**[0039].** Outra abordagem comum para definir a distribuição do tamanho das partículas consiste em citar três valores: i) o diâmetro mediano  $d(0,5)$ , que corresponde ao diâmetro em que 50% da distribuição fica acima e 50% fica abaixo; ii)  $d(0,9)$ , em que 90% da distribuição fica abaixo desse valor; e iii)  $d(0,1)$ , em que 10% da distribuição fica abaixo desse valor.

**[0040].** A amplitude corresponde à largura da distribuição, com base nos percentis de 10, 50 e 90%, e é calculada de acordo com esta fórmula:

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

**[0041].** Em termos gerais, partículas que possuem os mesmos VMD ou MMD ou semelhantes podem ter uma distribuição de tamanho de partícula diferente e, particularmente, uma largura diferente da distribuição gaussiana, conforme representado pelos valores de  $d(0,1)$  e  $d(0,9)$ .

**[0042].** Após a aerossolização, o tamanho de partícula é expresso como diâmetro aerodinâmico de massa (MAD), enquanto a distribuição do tamanho de partícula é expressa em termos de diâmetro aerodinâmico de massa mediano (MMAD) e desvio padrão geométrico (DPG). O MAD indica a capacidade das partículas de serem transportadas suspensas na corrente aérea. O MMAD corresponde ao diâmetro aerodinâmico de massa de 50 por cento das partículas em peso.

**[0043].** Na formulação final, o tamanho de partícula dos ingredientes ativos pode ser determinado por meio de uma microscopia eletrônica por varredura, de acordo com os métodos conhecidos por um técnico no assunto.

**[0044].** O termo "péletes duros" se refere a unidades esféricas ou semiesféricas cujo núcleo é composto por partículas de excipiente grosseiras.

**[0045].** O termo "esferonização" se refere ao processo de arredondamento das partículas, que ocorre durante o tratamento.

**[0046].** O termo "boa fluibilidade" se refere a uma formulação que é facilmente manuseada durante o processo de fabricação e é capaz de assegurar uma administração precisa e reproduzível da dose terapeuticamente efetiva.

**[0047].** As características de fluxo podem ser avaliadas por meio de diferentes testes, tais como ângulo de repouso, índice de Carr, proporção de Hausner ou taxa de fluxo através de um orifício.

**[0048].** No contexto da presente requisição, as propriedades de fluxo foram testadas por meio da medição da taxa de fluxo através de um orifício, de acordo com o método descrito na Farmacopeia Europeia (Ph. Eur.) 8.6, 8<sup>a</sup> Edição. A expressão "boa homogeneidade" se refere a um pó em que, após a mistura, a uniformidade de distribuição de um componente (expressa como coeficiente de variação (CV), também conhecido como desvio padrão relativo (DPR)) é de menos de 5,0%. Ela é determinada geralmente de acordo com métodos conhecidos, por exemplo, coletando-se amostras de diferentes partes do pó e testando-se o componente por meio de HPLC ou outro método analítico equivalente.

**[0049].** A expressão "fração respirável" se refere a um índice da porcentagem de partículas ativas que atingiriam os pulmões em um paciente.

**[0050].** A fração respirável é avaliada usando-se um dispositivo *in vitro* adequado, tal como o impactador em cascata de Andersen (ACI), o borbulhador de líquido de multiestágio (MLSI) ou o impactador de próxima geração (NGI), de acordo com os procedimentos descritos nas Farmacopeias comuns, particularmente na Farmacopeia Europeia (Ph. Eur.) 8.4, 8<sup>a</sup> Edição.

**[0051].** Ela é calculada por meio da proporção porcentual da massa de partículas finas (antes chamada de dose de partículas finas) com

relação à dose administrada.

**[0052].** A dose administrada é calculada a partir da deposição cumulativa no dispositivo, enquanto a massa de partículas finas é calculada a partir da deposição de partículas que possuem um diâmetro < 5,0 micrômetros.

**[0053].** No contexto da presente invenção, a formulação é definida como sendo extrafina quando, após a inalação, os ingredientes ativos são administrados com uma fração de partículas que possui um tamanho de partículas igual ou inferior a 2,0 micrômetros e igual ou superior a 20%, preferivelmente igual ou superior a 25%, e mais preferivelmente igual ou superior a 30% e/ou é capaz de administrar uma fração de partículas que possui tamanho de partícula igual ou inferior a 1,0 micrômetro, igual ou superior a 10%.

**[0054].** Com o termo "meio-FPF", define-se que a fração de dose administrada possui um tamanho de partícula compreendido entre 2,0 e 5,0 micrômetros. Um meio-FPF superior a 25% é um índice de boa deposição na parte proximal dos pulmões.

**[0055].** A expressão "fisicamente estável no dispositivo antes do uso" se refere a uma formulação em que as partículas ativas não se separam substancialmente e/ou se descolam da superfície das partículas do veículo tanto durante a fabricação do pó seco, quanto no dispositivo de administração antes do uso. A tendência de se separar pode ser avaliada de acordo com Staniforth *et al.* J. Pharm. Pharmacol. 34,700-706, 1982, e é considerada como sendo aceitável se a distribuição do ingrediente ativo na formulação de pó após o teste (expressa como desvio padrão relativo [DPR]) não se altera significativamente com relação à da formulação antes do teste.

**[0056].** A expressão "quimicamente estável" se refere a uma formulação que, após um armazenamento, cumpre as exigências da Diretriz EMA CPMP/QWP/122/02, com referência a "Teste de Estabilidade de

Substâncias Ativas Existentes e Produtos Finais Relacionados".

**[0057].** O termo "revestimento superficial" se refere à cobertura da superfície das partículas do veículo por meio da formação de um filme de estearato de magnésio ao redor dessas partículas. A espessura desse filme é estimada por meio de espectroscopia fotoeletrônica por raio x (XPS) como sendo aproximadamente de menos de 10 nm. A porcentagem de revestimento superficial indica a extensão pela qual o estearato de magnésio recobre a superfície de todas as partículas do veículo.

**[0058].** O termo "prevenção" significa uma abordagem para reduzir o risco de início de uma doença.

**[0059].** O termo "tratamento" significa uma abordagem para obter resultados benéficos ou desejados, incluindo resultados clínicos. Os resultados clínicos benéficos ou desejados podem incluir (mas não se limitar) alívio ou melhora de um ou mais sintomas ou afecções, diminuição da extensão da doença, estado estabilizado (ou seja, que não piora) da doença, impedimento da disseminação da doença, atraso ou retardamento da progressão da doença, melhora ou paliação do estado patológico e remissão (seja parcial ou total), tanto detectável quanto indetectável. Esse termo também pode significar um prolongamento da sobrevida em comparação com a sobrevida esperada caso não se receba um tratamento.

**[0060].** De acordo com a *Global Initiative for Asthma* (Iniciativa Global para a Asma) (GINA), "asma persistente descontrolada" é definida como sendo uma forma caracterizada por sintomas diários, exacerbações frequentes, sintomas asmáticos noturnos frequentes, limitação das atividades físicas e volume expiratório forçado em um segundo (FEV<sub>1</sub>) igual ou inferior a 80% do previsto, com uma variabilidade maior que 30%. De acordo com as diretrizes de 2014 da *Global Initiative for Asthma* (GINA), "asma parcialmente descontrolada" é definida como sendo uma forma caracterizada por sintomas diários em menos de duas vezes por semana,

sintomas asmáticos noturnos em menos de duas vezes por mês e um volume expiratório forçado em um segundo (FEV<sub>1</sub>) superior a 80%, com variabilidade compreendida entre 20 e 30%.

**[0061].** De acordo com as diretrizes da *Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (Iniciativa Global para Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica) (GOLD), "DPOC grave" é uma forma caracterizada por uma proporção entre FEV<sub>1</sub> e capacidade vital forçada (FVC) inferior a 0,7 e um FEV<sub>1</sub> entre 30 e 50% do previsto. A forma muito grave é caracterizada adicionalmente por insuficiência respiratória crônica.

**[0062].** O termo "dose terapeuticamente efetiva" significa a quantidade de ingredientes ativos administrados em um momento por meio de inalação após o acionamento do inalador. Essa dose pode ser administrada em um ou mais acionamentos, preferivelmente em um acionamento (tiro) do inalador. O termo "acionamento" se refere à liberação de ingredientes ativos a partir do dispositivo, por meio de uma única ativação (por exemplo, mecânica ou respiratória).

**[0063].** Em que se declara aqui uma faixa numérica, incluindo os endpoints.

### **DESCRIÇÃO DETALHADA DA PRESENTE INVENÇÃO**

**[0064].** A presente invenção é direcionada para um processo para preparação de uma formulação de pó seco para uso em um inalador de pó seco (DPI), que compreende um veículo e partículas micronizadas de um anticolinérgico, um corticosteroide inalado (ICS) e um β<sub>2</sub>-agonista de longa ação (LABA) como ingredientes ativos.

**[0065].** O ingrediente ativo LABA, que pode estar presente na forma de sais farmaceuticamente aceitáveis e/ou a forma de solvato destes, pode ser selecionado a partir de um grupo que inclui (mas não se limita) formoterol, salmeterol, indacaterol, olodaterol, vilanterol e o composto agonístico de β<sub>2</sub>-adrenorreceptor de ação ultralonga (uLABA) citado com o código AZD3199.

**[0066].** O anticolinérgico, que está geralmente presente na forma de sais inorgânicos farmaceuticamente aceitáveis, pode ser selecionado a partir de um grupo que inclui (mas não se limita) brometo ou cloreto de glicopirrônio, brometo de tiotrópio, brometo de umeclidínio, brometo de aclidínio e o composto citado com o código GSK233705.

**[0067].** O ICS (que pode ser anidro ou estar presente na forma de hidratos) pode ser selecionado a partir de um grupo que inclui (mas não se limita) beclometasona, dipropionato e sua forma de monoidrato, budesonida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona e furoato de mometasona.

**[0068].** Preferivelmente, o LABA é o fumarato de formoterol dihidratado, o ICS é o dipropionato de beclometasona e o anticolinérgico é o brometo de glicopirrônio.

**[0069].** O veículo A) compreende uma fração de partículas grosseiras de excipiente a) e uma fração de partículas finas b).

**[0070].** As partículas grosseiras de excipiente da fração a) devem ter um diâmetro de massa mediano igual ou superior a 175 micrômetros.

**[0071].** Vantajosamente, todas as partículas grosseiras possuem um diâmetro de massa na faixa compreendida entre 100 e 600 micrômetros.

**[0072].** Em certas apresentações da presente invenção, o diâmetro de massa de tais partículas grosseiras pode ficar entre 150 e 500 micrômetros, preferivelmente entre 200 e 400 micrômetros.

**[0073].** Em uma apresentação preferida da presente invenção, o diâmetro de massa das partículas grosseiras fica compreendido entre 210 e 360 micrômetros.

**[0074].** Em geral, um técnico no assunto selecionará o tamanho mais apropriado das partículas grosseiras de excipiente se estiverem comercialmente disponíveis ou por meio de peneiração, utilizando um classificador apropriado.

**[0075].** Vantajosamente, as partículas grosseiras de excipiente podem

ter uma superfície relativamente bastante fissurada, ou seja, em que há fendas e depressões e outras regiões recuadas, aqui referidas coletivamente como fissuras. As "partículas grosseiras relativamente bastante fissuradas" podem ser definidas em termos de índice de fissura e/ou coeficiente de rugosidade, conforme descrito nas publicações WO01/78695 e WO01/78693, cujos ensinamentos estão aqui incorporados por referência, e poderiam ser caracterizadas de acordo com a descrição lá descrita. Vantajosamente, o índice de fissura dessas partículas grosseiras é de pelo menos 1,25, preferivelmente pelo menos 1,5 e mais preferivelmente pelo menos 2,0. Essas partículas grosseiras também podem ser caracterizadas em termos de densidade compactada ou volume total de intrusão, medido conforme descrito na publicação WO01/78695.

**[0076].** A densidade compactada dessas partículas grosseiras poderia ser vantajosamente de menos de 0,8 g/cm<sup>3</sup>, preferivelmente entre 0,8 e 0,5 g/cm<sup>3</sup>. O volume de intrusão total poderia ser de pelo menos 0,8 cm<sup>3</sup>, preferivelmente pelo menos 0,9 cm<sup>3</sup>.

**[0077].** Por sua vez, a fração de partículas finas b) compreende 90 a 99,5 por cento em peso de partículas de um excipiente fisiologicamente aceitável e 0,5 a 10 por cento em peso de estearato de magnésio, em que pelo menos 90% dessas partículas possuem um diâmetro de volume inferior a 15 micrômetros, preferivelmente inferior a 12 micrômetros.

**[0078].** Em uma das apresentações da presente invenção, tal fração b) pode ser obtida submetendo-se as partículas de excipiente e as partículas de estearato de magnésio a uma comicronização por meio de Trituração, vantajosamente em um moinho de bolas.

**[0079].** Em alguns casos, pode-se descobrir que uma comicronização por pelo menos duas horas é vantajosa, embora se considere que o tempo de tratamento será geralmente aquele em que se obtém uma redução de tamanho desejada. Em uma apresentação mais preferida da presente invenção, as partículas são comicronizadas usando-se um moinho de jato.

**[0080].** Em outra apresentação da presente invenção, pelo menos 90% das partículas da fração b) possuem um diâmetro de volume inferior a 15 micrômetros (preferivelmente inferior a 12 micrômetros), bem como o diâmetro de volume mediano dessas partículas fica compreendido entre 3 e 7 micrômetros (preferivelmente entre 4 e 6 micrômetros), e não mais que 10% dessas partículas possuem um diâmetro inferior a 2,5 micrômetros (preferivelmente inferior a 2,0 micrômetros).

**[0081].** A fim de obter o controle do tamanho de partícula acima, o que permite aprimorar a fluibilidade do pó, submete-se uma mistura de partículas micronizadas de excipiente com partículas opcionalmente micronizadas de estearato de magnésio para comisturá-las em qualquer misturador adequado, preferivelmente por pelo menos uma hora (mais preferivelmente por pelo menos duas horas), ou em um misturador de alta energia por mais de 30 minutos (preferivelmente pelo menos uma hora e, mais preferivelmente, pelo menos duas horas); de outra forma, os componentes são submetidos a uma comistura em um dispositivo de alta energia por um período de menos de cerca de 30 minutos (preferivelmente menos de 20 minutos), conforme revelado na requisição copendente WO2015/004243, cujo ensinamento se encontra incorporado por referência.

**[0082].** Como a etapa de comistura não altera o tamanho de partícula da fração de tais partículas, um técnico no assunto selecionará o tamanho adequado das partículas finas do excipiente fisiologicamente aceitável, bem como do sal do ácido graxo, por meio tanto de peneiração quanto de um classificador para obter a distribuição desejada de tamanho de partícula.

**[0083].** Os materiais da distribuição desejada de tamanho de partículas também estão comercialmente disponíveis.

**[0084].** Descobriu-se que a plataforma tecnológica revelada na publicação WO01/78693 pode ser adequada para preparar uma formulação de pó seco que comprehende três ingredientes ativos diferentes

em diferentes dosagens terapeuticamente efetivas.

**[0085].** Vantajosamente, as partículas finas e grosseiras de excipientes podem consistir de quaisquer materiais farmacologicamente inertes e fisiologicamente aceitáveis ou uma combinação destes; os excipientes preferidos são aqueles compostos por açúcares cristalinos, particularmente lactose; os mais preferidos são aqueles compostos por monoidrato de α-lactose.

**[0086].** Preferivelmente, as partículas grosseiras e finas de excipientes consistem ambas de monoidrato de α-lactose.

**[0087].** Vantajosamente, o sal de ácido graxo (que atua como aditivo para aprimorar a fração respirável) consiste de um sal de ácidos graxos tais como os ácidos láurico, palmítico, esteárico, ou docosanoico ou derivados destes (tais como ésteres e sais). Os exemplos específicos de tais sais de ácido graxos incluem: estearato de magnésio; estearilfumarato de sódio; estearil-lactilato de sódio; laurilsulfato de sódio; e laurilsulfato de magnésio.

**[0088].** O sal de ácido graxo preferido é o estearato de magnésio.

**[0089].** Vantajosamente, caso seja usado como aditivo, o estearato de magnésio recobre a superfície das partículas de excipientes da fração fina b) de uma maneira tal que a extensão do revestimento superficial é de pelo menos 10%, mas vantajosamente superior a 20%.

**[0090].** Em algumas apresentações, e dependendo da quantidade de estearato de magnésio e também das condições de processamento, pode-se atingir uma extensão de revestimento superficial superior a 50%, preferivelmente superior a 60%.

**[0091].** A extensão em que o estearato de magnésio recobre a superfície das partículas de exciente pode ser determinada por meio de espectroscopia fotoeletrônica por raio x (XPS), uma ferramenta bem conhecida para determinar a extensão, bem como a uniformidade, da distribuição de certos elementos na superfície de outras substâncias. No dispositivo XPS, usam-se fótons de uma energia específica para excitar os

estados eletrônicos dos átomos abaixo da superfície da amostra. Os elétrons ejetados a partir da superfície são energia filtrada através de um analisador hemisférico (HSA) antes de um detector registrar a intensidade de uma energia definida. Como os elétrons do nível central dos átomos em estado sólido são quantificados, os espectros energéticos resultantes exibem picos de ressonância característicos da estrutura eletrônica para átomos na superfície da amostra.

**[0092].** As medidas de XPS são tomadas tipicamente em um instrumento Axis-Ultra disponível a partir da Kratos Analytical (Manchester, Reino Unido), utilizando radiação A1 Ka monocromada (1.498,6 eV) operada em corrente de emissão de 15 mA e potencial anódico de 10 kV (150 W). Usa-se uma pistola de inundação de elétrons de baixa energia para compensar o carregamento do isolador. Fazem-se varreduras de pesquisa (a partir das quais se obtém a quantificação dos elementos detectados) com o analisador com uma energia de passagem de 160 eV e uma dimensão de etapa de 1 eV. Fazem-se varreduras de alta resolução das regiões de C 1s, O 1s, Mg 2s, N 1s e Cl 2p com energia de passagem de 40 eV e dimensão de etapa de 0,1 eV. A área examinada é de aproximadamente 700 µm x 300 µm para as varreduras de pesquisa e há uma mancha com diâmetro de 110 µm para as varreduras de alta resolução.

**[0093].** No contexto da presente invenção, é possível calcular tanto a extensão do revestimento quanto a profundidade do filme de estearato de magnésio ao redor das partículas de lactose por meio da XPS. A extensão do revestimento de estearato de magnésio (MgSt) é estimada usando-se a seguinte equação:

$$\% \text{ de revestimento por MgSt} = (\% \text{ Mg}_{\text{amostra}} / \% \text{ Mg}_{\text{ref}}) \times 100$$

em que

Mg<sub>amostra</sub> é a quantidade de Mg na mistura analisada;

Mg<sub>ref</sub> é a quantidade de Mg na amostra de referência do MgSt

comercialmente disponível.

**[0094].** Os valores são calculados geralmente como uma média de duas medidas diferentes. Cita-se tipicamente uma exatidão de 10% para experimentos de XPS realizados rotineiramente.

**[0095].** Alternativamente, quando as partículas de excipiente são compostas por lactose (preferivelmente monoidrato de alfa-lactose), pode-se determinar a extensão do revestimento superficial por meio da medição do ângulo de contato da água e, depois, por meio da aplicação da equação conhecida na literatura como Cassie e Baxter, por exemplo, citada na página 338 de Colombo I et al // Farmaco 1984, 39(10), 328-341 e descrita abaixo.

$$\cos\vartheta_{\text{mistura}} = f_{\text{MgSt}} \cos\vartheta_{\text{MgSt}} + f_{\text{lactose}} \cos\vartheta_{\text{lactose}}$$

em que  $f_{\text{MgSt}}$  e  $f_{\text{lactose}}$  constituem as frações da área superficial do estearato de magnésio e da lactose;

$\vartheta_{\text{MgSt}}$  é o ângulo de contato da água do estearato de magnésio;

$\vartheta_{\text{lactose}}$  é o ângulo de contato da água da lactose;

$\vartheta_{\text{mistura}}$  é o valor do ângulo de contato experimental.

**[0096].** Para o propósito da presente invenção, o ângulo de contato pode ser determinado com métodos que são baseados essencialmente em uma medição goniométrica. Esses métodos implicam uma observação direta do ângulo formado entre o substrato sólido e o líquido sob teste. Portanto, é bastante simples realizá-los, com a única limitação sendo relacionada com um possível viés decorrente da variabilidade intraoperadores. No entanto, deve-se destacar que essa desvantagem pode ser superada através da adoção de um procedimento totalmente automatizado, tal como uma análise de imagem auxiliada por computador. Uma abordagem particularmente útil corresponde ao método de queda séssil ou estática, que é realizado tipicamente por meio da deposição de uma gota de líquido sobre a superfície do pó na forma de um disco obtido por meio de compactação (método do disco de pó

comprimido).

**[0097].** Dentro dos limites do erro experimental, tem-se encontrado boa consistência entre os valores de extensão de revestimento (conforme determinado por meio de medições por XPS) e aqueles estimados pelos cálculos teóricos baseados na equação de Cassie e Baxter.

**[0098].** A extensão em que o estearato de magnésio reveste a superfície das partículas de excipiente também pode ser determinada por meio de microscopia eletrônica por varredura (SEM), uma técnica analítica versátil e bem conhecida.

**[0099].** Pode-se equipar tal microscopia com um analisador EDX (um analisador de raios x elétron-dispersivos), que pode produzir uma imagem seletiva quanto a certos tipos de átomos (por exemplo, átomos de magnésio). Dessa forma, torna-se possível obter um conjunto de dados evidente sobre a distribuição do estearato de magnésio na superfície das partículas de excipiente.

**[00100].** Pode-se combinar a SEM alternativamente com IR ou espectroscopia de Raman para determinar a extensão do revestimento, de acordo com os procedimentos conhecidos.

**[00101].** A etapa de mistura das partículas grosseiras de excipiente a) com a fração de partículas finas b) é realizada tipicamente em qualquer misturador adequado (por exemplo, misturadores de copo tais como o Turbula™, ou misturadores de alto cisalhamento, como aqueles disponíveis a partir da Diosna) por pelo menos 5 minutos, preferivelmente por pelo menos 30 minutos e mais preferivelmente por pelo menos duas horas.

**[00102].** De modo geral, um técnico no assunto ajustará o tempo da mistura e a velocidade da rotação do misturador para obter uma mistura homogênea.

**[00103].** Quando se deseja que partículas grosseiras de excipiente esferonizadas obtenham péletes duros de acordo com a definição descrita acima, a etapa de mistura será realizada tipicamente por pelo menos

quatro horas.

**[00104].** Em uma apresentação, pode-se preparar um veículo que consiste da fração de partículas grosseiras a) e da fração de partículas finas b) por meio de uma mistura em qualquer misturador adequado. Por exemplo, caso se use um misturador Turbula™, as duas frações serão misturadas em uma velocidade de rotação de 11 a 45 rpm (preferivelmente 16 a 32 rpm) por um período de pelo menos 30 minutos, preferivelmente compreendido entre 30 e 300 minutos, e mais preferivelmente compreendido entre 150 e 240 minutos.

**[00105].** Opcionalmente, antes de ser misturada com a fração de partículas grosseiras a), a fração de partículas finas b) pode ser submetida a uma etapa de condicionamento de acordo com as condições reveladas na publicação WO2011/131663, cujo ensinamento se encontra incorporado conjuntamente por referência.

**[00106].** Em uma apresentação particular, pode-se obter o veículo por meio de uma comistura conjunta das partículas grosseiras de excipiente, das partículas micronizadas de excipiente e das partículas micronizadas de estearato de magnésio em qualquer misturador adequado. Por exemplo, caso se utilize o misturador Turbula™, os três componentes serão misturados por um período superior a 30 minutos, vantajosamente compreendido entre 60 e 300 minutos.

**[00107].** A proporção entre a fração de partículas finas b) e a fração de partículas grosseiras a) ficará compreendida entre 1:99 e 30:70 em peso, preferivelmente entre 2:98 e 20:80 em peso.

**[00108].** Preferivelmente, a proporção pode ficar compreendida entre 5:95 e 15:85 por cento em peso.

**[00109].** Em certas apresentações, a proporção pode ficar em 10:90, enquanto, em outras apresentações, ela pode ficar em 5:95 em peso.

**[00110].** Vantajosamente, quando o estearato de magnésio está presente no veículo, reveste a superfície das partículas finas e/ou grosseiras

de excipiente de maneira tal que a extensão desse revestimento superficial fica em pelo menos 5%, mais vantajosamente superior a 10% e, preferivelmente, igual ou superior a 15%.

**[00111].** A extensão em que o estearato de magnésio reveste a superfície das partículas de excipiente pode ser determinada conforme descrito acima.

**[00112].** Na etapa i), o veículo, o ingrediente ativo LABA e, opcionalmente, o ingrediente ativo ICS são carregados no recipiente de um misturador-agitador adequado que possua uma faixa de velocidade de rotação ampla e ajustável e ciclos de inversão.

**[00113].** De fato, descobriu-se que tal tipo de misturador é particularmente adequado devido à sua versatilidade. Na realidade, com tais misturadores, podem-se estabelecer alterações frequentes nos ciclos de revolução para alterar continuamente o fluxo de pó no interior do tambor misturador e criar padrões de fluxo de pó diferentes para aumentar a eficácia da mistura.

**[00114].** Mistura-se o veículo em um misturador-agitador com os ingredientes ativos ICS e LABA em uma velocidade de rotação não inferior a 16 rpm (preferivelmente compreendida entre 16 e 32 rpm) por um período de não menos que 60 minutos (preferivelmente compreendido entre 60 e 120 minutos).

**[00115].** Na etapa ii), acrescenta-se o fármaco antimuscarínico à mistura acima e mistura-se em uma velocidade de rotação não superior a 16 rpm (preferivelmente 15 rpm ou mais baixa) por um período de não mais que 40 minutos (preferivelmente entre 20 e 40 minutos).

**[00116].** Em uma apresentação preferida da presente invenção, usa-se o misturador dyna-MIX™.

**[00117].** Opcionalmente, peneira-se a mistura resultante através de uma peneira. Um técnico no assunto selecionará o tamanho da malha da peneira, dependendo do tamanho das partículas grosseiras.

**[00118].** Mistura-se finalmente a mistura da etapa ii) em qualquer misturador adequado para obter uma distribuição homogênea dos ingredientes ativos.

**[00119].** Um técnico no assunto selecionará o misturador adequado e ajustará o período de mistura e a velocidade da rotação do misturador para obter uma mistura homogênea.

**[00120].** Vantajosamente, cada ingrediente ativo está presente na formulação da presente invenção em uma forma cristalina, mais preferivelmente com um grau de cristalinidade superior a 95%, ainda mais preferivelmente superior a 98%, conforme determinado de acordo com os métodos conhecidos.

**[00121].** Como a formulação de pó obtida com o processo da presente invenção deve ser administrada nos pulmões por meio de inalação, pelo menos 99% de tais partículas [ $d(v, 0,99)$ ] terão um diâmetro de volume igual ou inferior a 10 micrômetros e, substancialmente, todas as partículas terão um diâmetro de volume compreendido entre 8 e 0,4 micrômetros.

**[00122].** Vantajosamente, para atingir melhor o trato distal da árvore respiratória, 90% das partículas micronizadas dos ingredientes ativos ICS e LABA terão um diâmetro de volume inferior a 6,0 micrômetros (preferivelmente igual ou inferior a 5,0 micrômetros), o diâmetro de volume mediano ficará compreendido entre 1,2 e 2,5 micrômetros (preferivelmente entre 1,3 e 2,2 micrômetros) e não mais de 10% dessas partículas terão um diâmetro inferior a 0,6 micrômetros, preferivelmente igual ou inferior a 0,7 micrômetros e, mais preferivelmente, igual ou inferior a 0,8 micrômetros.

**[00123].** Segue-se que a largura da distribuição do tamanho das partículas dos ingredientes ativos ISC e LABA, expressa como amplitude, ficará compreendida vantajosamente entre 1,0 e 4,0 e, mais vantajosamente, entre 1,2 e 3,5. De acordo com Chew et al. J Pharm Pharmaceut Sci 2002, 5, 162-168, a amplitude corresponde a  $[d(v, 0,9) - d(v,$

$0,1)/d(v, 0,5)$ .

**[00124].** No caso do fármaco anticolinérgico, para se atingir os tratos distal e superior da árvore respiratória, 90% das partículas micronizadas terão um diâmetro de volume igual ou inferior a 8,0 micrômetros (preferivelmente igual ou inferior a 7,0 micrômetros), o diâmetro de volume mediano ficará compreendido entre 1,2 e 4,0 micrômetros (preferivelmente entre 1,7 e 3,5 micrômetros), e não mais que 10% dessas partículas terão um diâmetro inferior a 0,5 micrômetro, preferivelmente igual ou inferior a 0,6 micrômetros e, mais preferivelmente, igual ou inferior a 0,8 micrômetros.

**[00125].** Segue-se que a largura da distribuição do tamanho de partículas do fármaco anticolinérgico, expressa como amplitude, ficará compreendida vantajosamente entre 1,0 e 5,0 e, mais vantajosamente, entre 1,2 e 4,0.

**[00126].** O tamanho das partículas de ingrediente ativo é determinada por meio de uma medição do diâmetro de esfera equivalente característico (conhecido como diâmetro de volume) por meio de difração a laser. Nos exemplos relatados, o diâmetro de volume foi determinado usando-se um dispositivo de Malvern. No entanto, um técnico no assunto pode usar outro dispositivo equivalente.

**[00127].** Em uma apresentação preferida, usa-se o instrumento Helos Aspiros (Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Alemanha). As condições típicas são: algoritmo Fraunhofer FREE ou Fraunhofer HRLD, lente R1 (0,1/0,18-35 micrômetros) ou R2 (0,25/0,45-87,5 micrômetros) e pressão de 1 bar.

**[00128].** Como no caso da determinação de tamanho de partícula, um CV de  $\pm 30\%$  para  $d(v, 0,1)$  e um CV de  $\pm 20\%$  para  $d(v, 0,5)$ ,  $d(v, 0,9)$  e  $d(v, 0,99)$  são considerados como estando dentro do erro experimental. Em uma apresentação preferida da presente invenção, o fármaco antimuscarínico é o brometo de glicopirrônio, o ICS é o dipropionato de beclometasona, o LABA é o fumarato de formoterol di-hidratado e o sal de ácido graxo é o estearato de magnésio.

**[00129].** De acordo com isso, em uma apresentação particular, a presente invenção é direcionada para uma formulação de pó para inalação para uso em um inalador de pó seco, com tal pó compreendendo:

A. um veículo, que compreende:

(a) uma fração de partículas grosseiras de um excipiente fisiologicamente aceitável que possua um tamanho médio de partícula de pelo menos 175 µm; e

(b) uma fração de partículas finas de uma mistura de 90 a 99,5 por cento em peso de partículas de um excipiente fisiologicamente aceitável, e 0,5 a 10 por cento em peso de estearato de magnésio, em que pelo menos 90% dessas partículas finas possuem um diâmetro de volume inferior a 15 micrômetros,

em que a proporção de peso dessas partículas finas com relação às partículas grosseiras sendo de 5:95 a 30:70; e

B. partículas micronizadas de brometo de glicopirrônio, fumarato de formoterol di-hidratado e, opcionalmente, dipropionato de beclometasona como ingredientes ativos,

com tal formulação sendo obtêível por meio de um processo que compreende:

(i) uma mistura do veículo, do fumarato de formoterol di-hidratado e, opcionalmente, do dipropionato de beclometasona em um recipiente de um misturador-agitador em uma velocidade de rotação de não menos que 16 rpm, por um período de não menos de 60 minutos, para obter uma primeira mistura; e

(ii) uma adição de brometo de glicopirrônio à tal primeira mistura para obter uma segunda mistura, e uma mistura dessa segunda mistura em uma velocidade de rotação não superior a 16 rpm por um período de não mais que 40 minutos; e

em que uma fração de partículas médio-finas de brometo de

glicopirrônio fica superior a 25%, preferivelmente compreendida entre 28 e 40%.

**[00130].** Vantajosamente, para atingir melhor o trato distal da árvore respiratória, 90% das partículas micronizadas de dipropionato de beclometasona (BDP) e de fumarato de formoterol di-hidratado terão um diâmetro de volume inferior a 6,0 micrômetros (preferivelmente igual ou inferior a 5,0 micrômetros), o diâmetro de volume mediano ficará compreendido entre 1,2 e 2,5 micrômetros (preferivelmente entre 1,3 e 2,2 micrômetros), e não mais de 10% de tais partículas terão um diâmetro inferior a 0,6 micrômetros, preferivelmente igual ou inferior a 0,7 micrômetros e, mais preferivelmente, igual ou inferior a 0,8 micrômetros.

**[00131].** Segue-se que a largura da distribuição do tamanho de partículas de BDP e fumarato de formoterol di-hidratado, expressa como amplitude, ficará compreendida vantajosamente entre 1,0 e 4,0, mais vantajosamente entre 1,2 e 3,5.

**[00132].** No caso do brometo de glicopirrônio, para atingir os tratos distal e superior da árvore respiratória, 90% das partículas micronizadas terão um diâmetro de volume igual ou inferior a 8,0 micrômetros (preferivelmente igual ou inferior a 7,0 micrômetros), o diâmetro de volume mediano ficará compreendido entre 1,2 e 4,0 micrômetros (preferivelmente entre 1,7 e 3,5 micrômetros), e não mais que 10% dessas partículas terão um diâmetro inferior a 0,5 micrômetros, preferivelmente igual ou inferior a 0,8 micrômetros e, mais preferivelmente, igual ou inferior a 1,0 micrômetro.

**[00133].** Segue-se que a largura da distribuição de tamanho de partículas do fármaco anticolinérgico, expressa como amplitude, ficará compreendida vantajosamente entre 1,0 e 5,0, mais vantajosamente entre 1,2 e 4,0.

**[00134].** Mais vantajosamente, também seria preferível que as partículas micronizadas de BDP tivessem uma área superficial específica compreendida entre 5,5 e 7,0 m<sup>2</sup>/g (preferivelmente entre 5,9 e 6,8 m<sup>2</sup>/g),

com as partículas micronizadas de fumarato de formoterol di-hidratado apresentando uma área superficial específica compreendida entre 5 e 7,5 m<sup>2</sup>/g (preferivelmente entre 5,2 e 6,5 m<sup>2</sup>/g e, mais preferivelmente, entre 5,5 e 5,8 m<sup>2</sup>/g) e as partículas micronizadas de brometo de glicopirrônio tendo uma área superficial específica compreendida entre 1,8 e 5,0 m<sup>2</sup>/g (preferivelmente entre 2,0 e 4,5 m<sup>2</sup>/g).

**[00135].** A área superficial específica é determinada por meio do método de adsorção de nitrogênio de Brunauer-Emmett-Teller (BET) de acordo com um procedimento conhecido.

**[00136].** Todos os ingredientes ativos micronizados utilizados na formulação de acordo com a presente invenção podem ser preparados por meio de processamento em um moinho adequado de acordo com os métodos conhecidos.

**[00137].** Em uma apresentação da presente invenção, esses ingredientes poderiam ser preparados por meio de trituração usando um moinho de energia fluida convencional tal como micronizadores de moinho de jato comercialmente disponíveis que possuem câmaras de trituração de diferentes diâmetros.

**[00138].** Dependendo do tipo de dispositivo e do tamanho da partida, um técnico no assunto ajustará adequadamente os parâmetros de trituração tais como pressão operacional, taxa de alimentação e outras condições operacionais para obter o tamanho de partícula desejado. Preferivelmente todos os ingredientes ativos micronizados são obtidos sem utilizar nenhum aditivo durante o processo de micronização.

**[00139].** Em uma apresentação da presente invenção, as partículas micronizadas de brometo de glicopirrônio podem ser preparadas de acordo com o processo revelado na publicação WO2014/173987, cujo ensinamento está incorporado conjuntamente por referência.

**[00140].** A formulação de pó que comprehende partículas micronizadas de brometo de glicopirrônio, dipropionato de beclometasona

e fumarato de formoterol di-hidratado como ingredientes ativos obteníveis de acordo com o processo da presente invenção é física e quimicamente estável e livremente fluível e exibe boa homogeneidade dos ingredientes ativos.

**[00141].** Além disso, a formulação de pó acima é capaz de administrar uma fração respirável alta, conforme medido por meio da fração de partículas finas (FPF), no caso de todos os três ingredientes ativos.

**[00142].** Particularmente, tal formulação dá origem a uma FPF significativamente superior a 50% no caso de todos os três ingredientes ativos, com uma FPF extrafina superior a 10% nos casos do dipropionato de beclometasona e do fumarato de formoterol di-hidratado e uma FPF média superior a 25%, preferivelmente igual ou superior a 28% e, mais preferivelmente, compreendida entre 28 e 40% no caso do brometo de glicopirrônio.

**[00143].** A proporção entre as partículas de veículo e os ingredientes ativos dependerá do tipo de inalador utilizado e da dose exigida.

**[00144].** As formulações de pó da presente invenção podem ser adequadas para administrar uma quantidade terapêutica de todos os ingredientes ativos em um ou mais acionamentos (tiros ou sopros) do inalador.

**[00145].** Vantajosamente, as formulações da presente invenção serão adequadas para administrar uma dose terapeuticamente efetiva de todos os três ingredientes ativos compreendidos entre 50 e 600 µg, preferivelmente entre 100 e 500 µg.

**[00146].** Por exemplo, as formulações serão adequadas para administrar 3-15 µg de formoterol (como fumarato di-hidratado) por acionamento (vantajosamente 4-13,5 µg por acionamento), 25-240 µg de dipropionato de beclometasona (BDP) por acionamento (vantajosamente 40-220 µg por acionamento) e 5-65 µg de glicopirrônio (como brometo) por acionamento (vantajosamente 11-30 µg por acionamento). Em uma

apresentação particularmente preferida da presente invenção, a formulação é adequada para administrar 3 ou 6 ou 12 µg de formoterol (como fumarato di-hidratado) por acionamento, 50 ou 100 ou 200 µg de dipropionato de beclometasona por acionamento e 6,5 ou 12,5 ou 25 µg de glicopirrônio (como brometo) por acionamento.

**[00147].** Em uma apresentação particular, a formulação é adequada para administrar 6 µg de formoterol (como fumarato di-hidratado) por acionamento, 100 µg de dipropionato de beclometasona e 12,5 µg de glicopirrônio (como brometo) por acionamento.

**[00148].** Em outra apresentação, a formulação é adequada para administrar 12 µg de formoterol (como fumarato di-hidratado) por acionamento, 200 µg de dipropionato de beclometasona e 25 µg de glicopirrônio (como brometo) por acionamento.

**[00149].** A formulação de pó seco da presente invenção pode ser utilizada com qualquer inalador de pó seco.

**[00150].** Os inaladores de pó seco (DPI) podem ser divididos em dois tipos básicos:

i.inaladores de dose única, para administração de doses únicas pré-subdivididas do composto ativo; com cada dose única sendo preenchida geralmente em uma cápsula;

ii.inaladores multidose pré-carregados com quantidades de princípios ativos suficientes para ciclos de tratamento mais longos.

**[00151].** Com base nas taxas de fluxo inspiratório (L/min) exigidas, que, por sua vez, são estritamente dependentes do design e das características mecânicas, os DPI também são divididos em:

i.dispositivos de baixa resistência (> 90 L/min);

ii.dispositivos de média resistência (cerca de 60-90 L/min);

iii.dispositivos de média-alta resistência (cerca de 50-60 L/min);

iv.dispositivos de alta resistência (menos de 30 L/min).

**[00152].** Essa classificação descrita é gerada com relação às taxas de

fluxo exigidas para produzir uma queda de pressão de 4 kPa (quilopascal), de acordo com a Farmacopeia Europeia (Ph. Eur.).

**[00153].** As formulações de pó seco da presente invenção são particularmente úteis para DPI multidose que compreendem um reservatório a partir do qual dosagens terapêuticas individuais podem ser retiradas conforme a demanda através do acionamento do dispositivo (por exemplo, o dispositivo descrito na publicação WO2004/012801).

**[00154].** Outros dispositivos multidose que podem ser usados são, por exemplo, Diskus™ da GlaxoSmithKline, Turbohaler™ da AstraZeneca, Twisthaler™ da Schering, Clickhaler™ da Innovata, Spiromax™ da Teva, Novolizer™ da Meda e da Genuair™ da Almirall.

**[00155].** Os exemplos de dispositivos de dose única comercializados incluem Rotohaler™ da GlaxoSmithKline, Handihaler™ da Boehringer Ingelheim e Breezehaler™ da Novartis.

**[00156].** Preferivelmente, a formulação de pó de acordo com a presente invenção é utilizada com o dispositivo DPI vendido sob a marca registrada de NEXTHaler™ e revelado na publicação WO2004/012801 ou suas variantes reveladas na requisição nº PCT/EP2015/063803, cujo ensinamento está incorporado conjuntamente por referência, sendo particularmente adequado para a administração de formulações extrafinas.

**[00157].** Para proteger os DPI contra a entrada de umidade na formulação, pode se tornar desejável embalar o dispositivo com uma embalagem flexível capaz de resistir à entrada de umidade, tal como revelado em EP1760008.

**[00158].** A administração da formulação preparada de acordo com o processo da presente invenção é indicada para prevenção e/ou tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e asma de todos os tipos e gravidades.

**[00159].** A formulação preparada de acordo com o processo da

presente invenção também é indicada para prevenção e/ou tratamento de distúrbios respiratórios adicionais caracterizados por obstrução das vias aéreas periféricas como resultado de uma inflamação e da presença de muco, tal como bronquiolite obstrutiva crônica.

**[00160].** Em certas apresentações, tal formulação é particularmente adequada para prevenção e/ou tratamento de formas graves e/ou bastante graves de DPOC e, particularmente, para o tratamento de manutenção de pacientes com DPOC com sintomas, limitação de fluxo aéreo e histórico de exacerbações.

**[00161].** Além disso, ela pode ser adequada para prevenção e/ou tratamento de asma persistente e asma em pacientes não controlados com doses médias ou altas de ICS em combinação com LABA.

**[00162].** A presente invenção está ilustrada em detalhes pelos seguintes exemplos.

## EXEMPLOS

### Exemplo 1 - Preparação do veículo

**[00163].** Usou-se monoidrato de alfa-lactose micronizado (DFE Pharma, Alemanha) com os seguintes tamanhos de partícula:  $d(v, 0,1) = 1,7$  micrômetros;  $d(v, 0,5) = 4,3$  micrômetros; e  $d(v, 0,9) = 9,8$  micrômetros.

**[00164].** Colocaram-se cerca de 3.388 g de tal monoidrato de alfa-lactose micronizado, misturados com cerca de 69,17 g de estearato de magnésio (Peter Greven, Alemanha), no recipiente de um misturador dyna-MIX™ (Willy A. Bachofen AG, Alemanha) e, depois, misturou-se com partículas grosseiras fissuradas de monoidrato de α-lactose apresentando um diâmetro de massa de 212-355 micrômetros em uma proporção de 10:90 por cento em peso. A mistura foi realizada por 240 minutos em uma velocidade de rotação de 16 e 24 rpm, alternadamente para os dois eixos de rotação.

**[00165].** A proporção entre monoidrato de alfa-lactose micronizado e estearato de magnésio é de 98:2 por cento em peso.

**[00166].** As misturas de partículas resultantes são chamadas doravante de "veículo".

**[00167].** A extensão em que o estearato de magnésio (MgSt) reveste a superfície das partículas finas e grosseiras de lactose foi determinada por meio da medição do ângulo de contato da água e, depois, da aplicação da equação conhecida na literatura como Cassie Baxter, de acordo com as condições descritas na especificação.

**[00168].** Revelou-se que o revestimento superficial era de 26%.

#### **Exemplo 2 - Preparação da formulação de pó seco**

**[00169].** Usou-se fumarato de formoterol di-hidratado micronizado com os seguintes tamanhos de partícula:  $d(v, 0,1) = 0,9$  micrômetros;  $d(v, 0,5) = 2,3$  micrômetros; e  $d(v, 0,9) = 4,2$  micrômetros.

**[00170].** Usou-se dipropionato de beclometasona (BDP) com os seguintes tamanhos de partícula:  $d(v, 0,1) = 0,7$  micrômetros;  $d(v, 0,5) = 1,5$  micrômetros; e  $d(v, 0,9) = 2,8$  micrômetros.

**[00171].** Usou-se brometo de glicopirrônio (GB) com os seguintes tamanhos de partícula:  $d(v, 0,1) = 0,39$  micrômetros;  $d(v, 0,5) = 1,91$  micrômetros;  $d(v, 0,9) = 4,77$  micrômetros.

**[00172].** Misturou-se o veículo conforme obtido no Exemplo 1 em um misturador dyna-MIX™ com fumarato de formoterol di-hidratado e BDP em uma velocidade de rotação entre 22 e 28 rpm, alternadamente para os dois eixos de rotação, por um período de 88 minutos.

**[00173].** Depois, acrescentou-se brometo de glicopirrônio e misturou-se em uma velocidade de rotação entre 15 e 13 rpm, alternadamente para os dois eixos de rotação, por um período de 36 minutos.

**[00174].** Verteu-se a mistura resultante em uma máquina de peneiração disponível a partir da Frewitt (Friburgo, Suíça), equipada com uma peneira de tamanho de malha de 600 micrômetros.

**[00175].** Após a peneiração, misturou-se finalmente a solução em um misturador dyna-MIX™ por 60 minutos em uma velocidade de rotação de 15

e 13 rpm, alternadamente para os dois eixos de rotação, para obter uma distribuição homogênea dos ingredientes ativos.

**[00176].** A proporção dos ingredientes ativos com relação a 10 mg do veículo é de 6 microgramas ( $\mu\text{g}$ ) de FF di-hidratado (dose administrada teórica de 4,5  $\mu\text{g}$ ), 100  $\mu\text{g}$  de BDP e 12,5  $\mu\text{g}$  de brometo de glicopirrônio (dose administrada teórica de 10,0  $\mu\text{g}$ ).

**[00177].** A formulação de pó foi caracterizada em termos de uniformidade da distribuição dos ingredientes ativos e dos desempenhos de aerossol após o carregamento no inalador de pó seco multidose descrito na publicação WO2004/012801.

**[00178].** A uniformidade de distribuição dos ingredientes ativos foi avaliada retirando-se 12 amostras de diferentes partes da mistura e avaliando-se estas por meio de HPLC.

**[00179].** Os resultados (valor médio  $\pm$  DPR) estão relatados na Tabela 1.

**[00180].** A avaliação do desempenho de aerossol foi realizada usando-se um impactador de nova geração (NGI) de acordo com as condições descritas na Farmacopeia Europeia 8,5<sup>a</sup> Ed. 2015, parte 2.9.18, páginas 309-320. Após a aerossolização de 3 doses a partir do dispositivo inalador, desmontou-se o dispositivo NGI e isolaram-se as quantidades de fármaco depositadas nos estágios por meio de lavagem com uma mistura solvente que, depois, foram quantificadas por meio de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC).

**[00181].** Foram calculados os seguintes parâmetros: *i)* a dose administrada, que corresponde à quantidade do fármaco administrada a partir do dispositivo e isolada em todas as peças do impactador; *ii)* a massa de partículas finas (FPM), que corresponde à quantidade de dose administrada com um tamanho de partícula igual ou inferior a 5,0 micrômetros; *iii)* a FPM extrafina, que corresponde à quantidade de dose administrada com um tamanho de partícula igual ou inferior a 2,0

micrômetros e/ou igual ou inferior a 1,0 micrômetro; iv) a FPM média, que corresponde à quantidade de dose administrada com um tamanho de partícula compreendido entre 2,0 e 5,0 micrômetros; v) a fração de partículas finas (FPF), que corresponde à proporção entre a massa de partículas finas e a dose administrada; e vi) a MMAD.

**[00182].** Os resultados (valor médio  $\pm$  DP) estão descritos na Tabela 1.

**Tabela 1**

	<b>Ingrediente ativo</b>
	<b>FF</b>
<b>Uniformidade de distribuição</b>	99,4 ( $\pm$ 1,4)
<b>Dose administrada [µg]</b>	5,99 ( $\pm$ 0,3)
<b>Massa de partículas finas [µg]</b>	4,14
<b>Fração de partículas finas [%]</b>	69,4
<b>Massa de partículas médio-finas [µg]</b>	1,46
<b>Massa de partículas extrafinas &lt; 2 µm [µg]</b>	2,67
<b>Massa de partículas extrafinas &lt; 1 µm [µg]</b>	1,19
<b>Fração de partículas médio-finas [%]</b>	24,4
<b>Fração de partículas extrafinas &lt; 2 µm [%]</b>	44,6
<b>Fração de partículas extrafinas &lt; 1 µm [%]</b>	19,9
<b>MMAD [µm]</b>	1,65
	<b>GB</b>
<b>Uniformidade de distribuição</b>	100,8 ( $\pm$ 1,6)
<b>Dose administrada [µg]</b>	11,66 ( $\pm$ 0,4)
<b>Massa de partículas finas [µg]</b>	7,85
<b>Fração de partículas finas [%]</b>	67,2
<b>Massa de partículas médio-finas [µg]</b>	3,46
<b>Massa de partículas extrafinas &lt; 2 µm [µg]</b>	4,39
<b>Massa de partículas extrafinas &lt; 1 µm [µg]</b>	1,8
<b>Fração de partículas médio-finas [%]</b>	29,6

<b>Fração de partículas extrafinas &lt; 2 µm [%]</b>	37,6
<b>Fração de partículas extrafinas &lt; 1 µm [%]</b>	15,4
<b>MMAD [µm]</b>	1,92
	<b>BDP</b>
<b>Uniformidade de distribuição</b>	101,8 ( $\pm$ 1,1)
<b>Dose administrada [µg]</b>	97,4 ( $\pm$ 3,2)
<b>Massa de partículas finas [µg]</b>	67,6
<b>Fração de partículas finas [%]</b>	69,4
<b>Massa de partículas médio-finhas [µg]</b>	17,6
<b>Massa de partículas extrafinas &lt; 2 µm [µg]</b>	50
<b>Massa de partículas extrafinas &lt; 1 µm [µg]</b>	27,9
<b>Fração de partículas médio-finhas [%]</b>	18
<b>Fração de partículas extrafinas &lt; 2 µm [%]</b>	51,4
<b>Fração de partículas extrafinas &lt; 1 µm [%]</b>	28,7
<b>MMAD [µm]</b>	1,25

**[00183].** A partir dos dados da Tabela 1, pode-se considerar que a formulação de pó exibe tanto uma homogeneidade excelente quanto uma fração respirável (FPF) alta para todos os três ingredientes ativos.

**[00184].** Por outro lado, no que se refere ao glicopirrolato, obtém-se uma FPF média mais alta do que a obtida com as formulações reveladas na Tabela 3 da publicação WO2015/004243 (cerca de 30% contra cerca de 20%).

**[00185].** Poderiam ser obtidos desempenhos análogos caso se utilizassem ingredientes ativos diferentes, pertencentes às classes de ICS, LABA e anticolinérgicos, contanto que tivessem tamanho de partícula bastante semelhante.

#### **Exemplo 3 - Preparação da formulação de pó seco**

**[00186].** Preparou-se a formulação de pó conforme descrito no Exemplo 2, mas com a proporção dos ingredientes ativos com relação a 10 mg de veículo sendo de 6 microgramas (µg) de FF di-hidratado (dose

administrada teórica de 4,5 µg), 100 microgramas de BDP e 25 microgramas de brometo de glicopirrônio (dose administrada teórica de 20,0 µg).

**[00187].** Avaliou-se a uniformidade de distribuição dos ingredientes ativos e dos desempenhos de aerossol conforme relatado no Exemplo 2.

**[00188].** Os resultados estão descritos na Tabela 2.

**Tabela 2**

	<b>Ingrediente ativo</b>
	<b>FF</b>
<b>Uniformidade de distribuição</b>	99,6 ( $\pm$ 1,6)
<b>Dose administrada [µg]</b>	4,76 ( $\pm$ 0,2)
<b>Massa de partículas finas [µg]</b>	3,05
<b>Fração de partículas finas [%]</b>	66,3
<b>Massa de partículas médio-finas [µg]</b>	1,05
<b>Massa de partículas extrafinas &lt; 2 µm [µg]</b>	2,10
<b>Massa de partículas extrafinas &lt; 1 µm [µg]</b>	0,78
<b>Fração de partículas médio-finas [%]</b>	22,0
<b>Fração de partículas extrafinas &lt; 2 µm [%]</b>	44,1
<b>Fração de partículas extrafinas &lt; 1 µm [%]</b>	16,3
<b>MMAD [µm]</b>	1,63
	<b>GB</b>
<b>Uniformidade de distribuição</b>	101,5 ( $\pm$ 2,5)
<b>Dose administrada [µg]</b>	20,03 ( $\pm$ 0,8)
<b>Massa de partículas finas [µg]</b>	11,43
<b>Fração de partículas finas [%]</b>	57,1
<b>Massa de partículas médio-finas [µg]</b>	5,94
<b>Massa de partículas extrafinas &lt; 2 µm [µg]</b>	5,49
<b>Massa de partículas extrafinas &lt; 1 µm [µg]</b>	1,75
<b>Fração de partículas médio-finas [%]</b>	29,7
<b>Fração de partículas extrafinas &lt; 2 µm [%]</b>	27,4

<b>Fração de partículas extrafinas &lt; 1 µm [%]</b>	8,7
<b>MMAD [µm]</b>	2,15
	<b>BDP</b>
<b>Uniformidade de distribuição</b>	100,2 ( $\pm$ 1,2)
<b>Dose administrada [µg]</b>	80,9 ( $\pm$ 3,1)
<b>Massa de partículas finas [µg]</b>	50,0 ( $\pm$ 1,2)
<b>Fração de partículas finas [%]</b>	61,8
<b>Massa de partículas médio-finhas [µg]</b>	17,3
<b>Massa de partículas extrafinas &lt; 2 µm [µg]</b>	32,7
<b>Massa de partículas extrafinas &lt; 1 µm [µg]</b>	13,1
<b>Fração de partículas médio-finhas [%]</b>	21,4
<b>Fração de partículas extrafinas &lt; 2 µm [%]</b>	40,3
<b>Fração de partículas extrafinas &lt; 1 µm [%]</b>	16,2
<b>MMAD [µm]</b>	1,62

**[00189].** A partir dos dados da Tabela 2, pode-se considerar que a formulação de pó exibe tanto uma homogeneidade excelente quanto uma fração respirável (FPF) alta para todos os três ingredientes ativos.

**[00190].** No que se refere ao glicopirrolato, obtém-se uma FPF média de cerca de 30%.

#### **Exemplo de referência a partir da publicação WO2015/004243**

**[00191].** Foram preparadas duas formulações em pó de acordo com os ensinamentos dos Exemplos 1, 3, 4 e 5 da publicação WO2015/004243.

**[00192].** Seus desempenhos de aerossol, avaliados conforme descrito no Exemplo 2 da presente requisição, estão relatados na Tabela 2.

**[00193].** MF corresponde a dispositivo de mecanofusão e CY corresponde ao dispositivo Cyclomix™.

**Tabela 3**

	<b>Partida de CY</b>	<b>Partida de MF</b>
<b>FF</b>		
<b>Dose administrada [µg]</b>	5,3	5,8
<b>Massa de partículas finas [µg]</b>	4,0	4,3
<b>Fração de partículas finas [%]</b>	75,9	73,4
<b>Massa de partículas extrafinas &lt; 2 µm [µg]</b>	3,0	3,2
<b>Massa de partículas médio-finas [µg]</b>	1,00	1,07
<b>Fração de partículas finas-extrafinas &lt; 2 µm [%]</b>	56,6	55,2
<b>Fração de partículas médio-finas [%]</b>	18,8	18,4
<b>MMAD [µm]</b>	1,16	1,16
<b>GB</b>		
<b>Dose administrada [µg]</b>	11,6	11,9
<b>Massa de partículas finas [µg]</b>	6,6	6,4
<b>Fração de partículas finas [%]</b>	53,8	57,2
<b>Massa de partículas extrafinas &lt; 2 µm [µg]</b>	4,0	4,0
<b>Massa de partículas médio-finas [µg]</b>	2,6	2,5
<b>Fração de partículas finas-extrafinas &lt; 2 µm [%]</b>	34,5	33,6
<b>Fração de partículas médio-finas [%]</b>	22,4	21,0
<b>MMAD [µm]</b>	1,78	1,75
<b>BDP</b>		
<b>Dose administrada [µg]</b>	90,6	95,7
<b>Massa de partículas finas [µg]</b>	64,5	66,9
<b>Fração de partículas finas [%]</b>	71,2	69,9
<b>Massa de partículas extrafinas &lt; 2 µm [µg]</b>	48,8	50,0
<b>Massa de partículas médio-finas [µg]</b>	15,7	16,9

<b>Fração de partículas finas-extrafinas &lt; 2 µm [%]</b>	53,9	52,2
<b>Fração de partículas médio-finhas [%]</b>	17,3	17,7
<b>MMAD [µm]</b>	1,08	1,13

## REIVINDICAÇÕES

1. PROCESSO PARA PREPARAR UMA FORMULAÇÃO DE PÓ PARA INALAÇÃO PARA USO EM UM INALADOR DE PÓ SECO, caracterizado pelo fato de que compreende:

(A) um veículo, que compreende:

(a) uma fração de partículas grosseiras de um veículo fisiologicamente aceitável que possua um tamanho de partícula médio de pelo menos 175 µm; e

(b) uma fração de partículas finas, que consiste de uma mistura de 90 a 99,5 por cento em peso de partículas de um excipiente fisiologicamente aceitável e 0,5 a 10 por cento em peso de um sal de um ácido graxo, em que pelo menos 90% dessas partículas finais possuem um diâmetro de volume inferior a 15 micrômetros,

em que a proporção de peso dessas partículas finas com relação às partículas grosseiras é de 5:95 a 30:70; e

(B) partículas micronizadas de um fármaco antimuscarínico, um  $\beta_2$ -agonista de longa ação e, opcionalmente, um corticosteroide inalado como ingredientes ativos, com tal processo compreendendo:

(i) uma mistura desse veículo, desse  $\beta_2$ -agonista de longa ação e, opcionalmente, desse corticosteroide inalado em um recipiente de um misturador-agitador em uma velocidade de rotação não inferior a 16 rpm, por um período de não menos que 60 minutos, para obter uma primeira mistura; e

(ii) uma adição desse fármaco antimuscarínico à tal primeira mistura para obter uma segunda mistura, e uma mistura dessa segunda mistura em uma velocidade de rotação não superior a 16 rpm por um período de não mais que 40 minutos,

em que

o  $\beta_2$ -agonista de longa ação é selecionado a partir de um grupo que inclui formoterol, salmeterol, indacaterol, olodaterol e vilanterol;

o fármaco antimuscarínico é selecionado a partir de um grupo que inclui brometo ou cloreto de glicopirrônio, brometo de tiotrópio, brometo de umeclidínio, brometo de aclidínio;

o corticoide inalável é selecionado a partir de um grupo que inclui beclometasona e sua forma monoidratada, budesonida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona e furoato de mometason.

2. PROCESSO de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente: (iii) uma mistura adicional da formulação obtida em (ii) para conseguir uma distribuição homogênea desses ingredientes ativos.

3. PROCESSO de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o fármaco antimuscarínico é brometo de glicopirrônio, o ICS é dipropionato de beclometasona e o LABA é fumarato de formoterol dihidratado.

4. PROCESSO de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o sal de um ácido graxo é selecionado a partir de um grupo que consiste de estearato de magnésio, estearilfumarato de sódio, estearil-lactilato de sódio, laurilsulfato de sódio e laurilsulfato de magnésio.

5. PROCESSO de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o sal do ácido graxo é estearato de magnésio.

6. PROCESSO de acordo com uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizado pelo fato de que na etapa i), a mistura é realizada em 16-32 rpm, por um período compreendido entre 60 e 120 minutos.

7. PROCESSO de acordo com uma das reivindicações de 1 a 9, caracterizado pelo fato de que na etapa ii), a mistura é realizada por um período compreendido entre 20 e 40 minutos.

8. FORMULAÇÃO DE PÓ PARA USO EM QUALQUER INALADOR DE PÓ SECO caracterizada pelo fato de que compreende:

(A) um veículo, que compreende:

(a) uma fração de partículas grosseiras de um veículo

fisiologicamente aceitável que possua um tamanho de partícula médio de pelo menos 175 µm; e

(b) uma fração de partículas finas que consista de uma mistura de 90 a 99,5 por cento em peso de partículas de um excipiente fisiologicamente aceitável e 0,5 a 10 por cento em peso de estearato de magnésio, em que pelo menos 90% de todas essas partículas finas possuem um diâmetro de volume inferior a 15 micrômetros,

em que a proporção de peso dessas partículas finas com relação às partículas grosseiras é de 5:95 a 30:70; e

(B) partículas micronizadas de brometo de glicopirrônio, fumarato de formoterol di-hidratado e, opcionalmente, dipropionato de beclometasona como ingredientes ativos, em que tal formulação é obtenível por meio de um processo que compreende:

(i) uma mistura desse veículo, do fumarato de formoterol di-hidratado e, opcionalmente, do dipropionato de beclometasona em um recipiente de um misturador-agitador em uma velocidade de rotação não inferior a 16 rpm, por um período de não menos que 60 minutos, para obter uma primeira mistura; e

(ii) uma adição do brometo de glicopirrônio a essa primeira mistura para obter uma segunda mistura, e uma mistura dessa segunda mistura em uma velocidade de rotação não superior a 16 rpm, por um período de não mais que 40 minutos; em que a fração de partículas médio-finas do brometo de glicopirrônio fica superior a 25%.

9. FORMULAÇÃO DE PÓ de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que em que tal processo compreende adicionalmente: (iii) uma mistura adicional da formulação obtida em (ii) para obter uma distribuição homogênea desses ingredientes ativos.

10. FORMULAÇÃO DE PÓ de acordo com a reivindicação 8 ou 9, caracterizada pelo fato de que a fração de partículas médio-finas fica compreendida entre 28 e 40%.

11. FORMULAÇÃO DE PÓ de acordo com uma das reivindicações de 8 a 10, caracterizada pelo fato de que o excipiente fisiologicamente aceitável é monoidrato de alfa-lactose.

12. FORMULAÇÃO DE PÓ de acordo com uma das reivindicações de 8 a 11, caracterizada pelo fato de que as partículas grosseiras possuem um diâmetro de massa compreendido entre 210 e 360 µm.

13. DISPOSITIVO INALADOR DE PÓ SECO caracterizado pelo fato de que é preenchido com a formulação de pó seco conforme definida por uma das reivindicações de 8 a 12.

14. USO de uma formulação de pó seco conforme definida por uma das reivindicações de 8 a 12, caracterizado pelo fato de que é para a preparação de um medicamento para prevenção e/ou tratamento de uma doença das vias aéreas inflamatória e/ou obstrutiva.

15. USO de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que a doença é asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica.