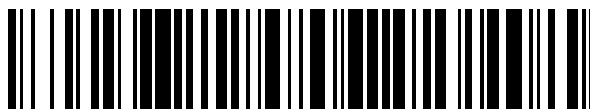


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 783 855**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.11.2016** **PCT/EP2016/077558**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2017** **WO17085004**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2016** **E 16801982 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020** **EP 3377108**

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

30 Prioridad:

16.11.2015 EP 15194660

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.09.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

CAFIERO, CLAUDIO;
ORTENZI, LEONARDO y
SCHIARETTI, FRANCESCA

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 783 855 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

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

Campo técnico

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

En particular, la invención se refiere a un proceso para preparar una formulación de polvo seco que comprende una combinación de un anticolinérgico, un agonista adrenoceptor beta2 y un corticoesteroide inhalado.

Antecedentes de la invención

- 10 Las enfermedades respiratorias son una causa común e importante de enfermedad y muerte en todo el mundo. De hecho, muchas personas se ven afectadas por enfermedades inflamatorias y/u obstructivas de los pulmones, una categoría que se caracteriza por vías respiratorias inflamadas y fácilmente plegables, obstrucción del flujo de aire, problemas de exhalación y frecuentes visitas a clínicas médicas y hospitalizaciones. Los tipos de enfermedades inflamatorias y/u obstructivas de los pulmones incluyen asma, bronquiectasia, bronquitis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

- 15 En particular, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad multicomponente caracterizada por la limitación del flujo de aire y la inflamación de las vías respiratorias. Las exacerbaciones de la EPOC tienen un impacto considerable en la calidad de vida, las actividades diarias y el bienestar general de los pacientes y son una gran carga para el sistema de salud. Por lo tanto, el objetivo del manejo de la EPOC incluye no sólo el alivio de los síntomas y la prevención de la progresión de la enfermedad, sino también la prevención y el tratamiento de las exacerbaciones.

- 20 Aunque las terapias disponibles mejoran los síntomas clínicos y disminuyen la inflamación de las vías respiratorias, no retrasan de manera inequívoca la progresión a largo plazo ni abordan todos los componentes de la enfermedad. Dado que la carga de la EPOC sigue aumentando, se están investigando nuevas y mejores estrategias de tratamiento para optimizar la farmacoterapia y, en particular, las terapias combinadas, con miras a sus modos de acción complementarios que permitan abordar los múltiples componentes de la enfermedad. Las pruebas de recientes ensayos clínicos indican que la terapia triple, que combina un anticolinérgico con un corticoesteroide inhalado y un agonista adrenoceptor de acción prolongada β_2 , puede aportar beneficios clínicos adicionales a los asociados a cada tratamiento por sí solo en pacientes con EPOC más grave.

- 25 Actualmente, hay varias clases de terapia recomendadas para la EPOC, de las cuales los broncodilatadores tales como agonistas β_2 y anticolinérgicos son el soporte para el manejo de los síntomas en enfermedades leves y moderadas, prescritos según se necesiten para la EPOC leve y como terapia de mantenimiento para la EPOC moderada.

- 30 Dichos broncodilatadores son administrados eficientemente mediante inhalación, aumentando así el índice terapéutico y reduciendo los efectos secundarios del material activo.

- 35 Para el tratamiento de una EPOC más severa, las directrices recomiendan añadir corticoesteroides inhalados (ICS) a la terapia broncodilatadora de acción prolongada. Se han investigado combinaciones de terapias con miras a sus modos de acción complementarios que permitan abordar los múltiples componentes de la enfermedad. Los datos de ensayos clínicos recientes indican que la terapia triple, que combina un anticolinérgico con un agonista de acción prolongada β_2 (LABA) y un CSI, puede proporcionar beneficios clínicos adicionales a los asociados a cada tratamiento por sí solo en pacientes con formas moderadas a graves de enfermedades respiratorias, en particular la EPOC moderada a grave.

Una interesante combinación triple, actualmente bajo investigación, incluye:

- 40 1. i) formoterol, en particular su sal de fumarato (en adelante indicada como FF), un agonista de acción prolongada del receptor adrenérgico beta-2, usado actualmente en la clínica para el tratamiento del asma, la EPOC y trastornos relacionados;
- 45 2. ii) bromuro de glicopironio, un anticolinérgico (antimuscarínico) recientemente aprobado para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC;
- 50 3. iii) dipropionato de beclometasona (DPB), un potente corticoesteroide antiinflamatorio, disponible en un amplio número de marcas para la profilaxis y/o el tratamiento del asma y otros trastornos respiratorios.

La formulación de la solución para su administración mediante inhaladores de dosis medidas a presión (pMDI) se divulga en el documento WO 2011/076843.

Dicha formulación proporciona una alta precipitación pulmonar y una distribución uniforme en todo el árbol bronquial, y se caracteriza por el hecho de que es capaz de proporcionar una elevada fracción de partículas con un diámetro igual o inferior a 2,0 micras para los tres principios activos (en adelante definida como fracción extrafina).

La principal ventaja de dicha formulación está relacionada con la mejora de la penetración en la parte distal bronquioloalveolar del árbol respiratorio, en la que se sabe que la inflamación desempeña un cierto papel en las exacerbaciones espontáneas de los síntomas del asma y en la que se sabe que la densidad de los receptores adrenérgicos beta-2 es particularmente alta.

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

Los inhaladores de polvo seco (DPI) constituyen una alternativa válida a los MDI para la administración de medicamentos a las vías respiratorias.

Por otro lado, los fármacos destinadas a ser inhaladas como polvos secos deben ser usados en forma de partículas micronizadas. Su contribución volumétrica podría representar un obstáculo para diseñar una formulación terapéuticamente equivalente a una en la que los fármacos se suministran en forma de gotas líquidas.

Las formulaciones en polvo para inhalación que contienen los tres principios activos mencionados en una combinación fija se divulgan en el documento WO 2015/004243. Dicha formulación aprovecha la plataforma tecnológica divulgada en el documento WO 01/78693, que implica el uso de vehículos constituidos por una fracción de partículas de excipiente grueso y una fracción constituida por partículas de excipiente fino y estearato de magnesio. En particular, la enseñanza del documento WO 2015/004243 se centra principalmente en proporcionar una formulación de polvo "extrafino" en la que todos los principios activos tienen un tamaño de partícula muy pequeño para llegar profundamente al tracto distal del árbol respiratorio.

Por otra parte, la mencionada formulación ha sido adaptada para su administración con NEXThaler, un inhalador de polvo seco diseñado específicamente para generar partículas extrafinas, siendo por tanto particularmente eficaz (Corradi M et al Expert Opinion Drug Deliv 2014, 11(9), 1497-1506).

Por consiguiente, la formulación del documento WO 2015/004243 cargado en un inhalador de polvo seco de alto rendimiento puede resultar demasiado eficiente para igualar las prestaciones de la correspondiente formulación para el pMDI en forma de solución, y por lo tanto sus características terapéuticas.

Por consiguiente, un objetivo de la invención es proporcionar una formulación en polvo adecuada para los inhaladores de polvo seco (IDP) de alto rendimiento que comprende el fumarato de formoterol, el bromuro de glicopironio y el BDP en combinación, superando los problemas indicados anteriormente y, en particular, proporcionar una formulación en polvo con características terapéuticas que coincidan con las de la correspondiente formulación de pMDI en forma de solución.

El problema se resuelve con la formulación de la presente invención y el proceso para su preparación.

Resumen de la invención

La presente invención está dirigida a un proceso según la reivindicación 1 para preparar una formulación en polvo para inhalación para su uso en un inhalador de polvo seco, comprendiendo dicho polvo:

1. (A) un vehículo que comprende:

(a) Del 80 al 95 por ciento en peso, basado en el peso total de dicho vehículo, de las partículas gruesas de un excipiente fisiológicamente aceptable que tenga un tamaño medio de partícula de por lo menos 175 μm ; y

(b) Del 19,6 al 4,9 % en peso, basado en el peso total de dicho vehículo, de partículas micronizadas de un excipiente fisiológicamente aceptable, y del 0,1 al 0,4 % en peso, basado en el peso total de dicho vehículo, de una sal de un ácido graso; y b) partículas micronizadas de un medicamento antimuscarínico, un agonista de acción prolongada β_2 , y opcionalmente, un corticoesteroide inhalado, como principios activos,

comprendiendo dicho proceso:

- (i) Mezclar todas las partículas gruesas de un excipiente fisiológicamente aceptable, toda la sal de un ácido graso, la primera porción de las partículas micronizadas de un excipiente fisiológicamente aceptable, todas las partículas micronizadas de un agonista de acción prolongada β_2 , un fármaco antimuscarínico y, opcionalmente, un corticoesteroide inhalado en un recipiente de un mezclador con agitación a una velocidad de rotación no inferior a 16 rpm durante un tiempo no inferior a 60 minutos, para obtener una primera mezcla; y
- (ii) Añadir la parte restante de dichas partículas micronizadas de un excipiente fisiológicamente aceptable a dicha primera mezcla, para obtener una segunda mezcla, y mezclar dicha segunda mezcla a una velocidad de rotación no inferior a 16 rpm durante un tiempo de al menos 120 minutos.

En una realización preferida, el fármaco antimuscarínico es bromuro de glicopironio, el ICS es dipropionato de beclometasona, el LABA es dihidrato de fumarato de formoterol y el aditivo es estearato de magnesio.

Por lo tanto, en un segundo aspecto, la presente invención se dirige a una formulación de polvo para inhalación para su uso en un inhalador de polvo seco, comprendiendo dicho polvo:

(A) un vehículo, que comprende:

- a) Del 80 al 95 por ciento en peso, basado en el peso total de dicho vehículo, de las partículas gruesas de un excipiente fisiológicamente aceptable que tenga un tamaño medio de partícula de por lo menos 175 μm ; y
- b) Del 19,6 al 4,9 % en peso, basado en el peso total de dicho vehículo, de las partículas micronizadas de un excipiente fisiológicamente aceptable, y del 0,1 al 0,4 % en peso, basado en el peso total de dicho vehículo, del estearato de magnesio; y

B) partículas micronizadas de bromuro de glicopironio, dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol deshidratados, como principios activos, en donde dicha formulación se obtiene mediante un proceso que comprende

- i) Mezclar todas las partículas gruesas de un excipiente fisiológicamente aceptable, todo el estearato de magnesio, una primera porción de las partículas micronizadas de un excipiente fisiológicamente aceptable, todas las partículas micronizadas de bromuro de glicopironio, dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol dihidratado en un recipiente de un mezclador con agitación a una velocidad de rotación no inferior a 16 rpm durante un tiempo no inferior a 60 minutos, para obtener una primera mezcla; y
- ii) Añadir la parte restante de dichas partículas micronizadas de un excipiente fisiológicamente aceptable a dicha primera mezcla, para obtener una segunda mezcla, y mezclar dicha segunda mezcla a una velocidad de rotación no inferior a 16 rpm durante un tiempo de al menos 120 minutos;

por lo cual la fracción de partículas ultrafinas de cada principio activo está comprendida entre el 20 y el 35 %.

En un tercer aspecto, la invención se refiere a un dispositivo inhalador de polvo seco lleno de las formulaciones de polvo seco mencionadas. Preferiblemente el inhalador de polvo seco es un inhalador de polvo seco de alto rendimiento.

En un cuarto aspecto, la invención se refiere a las formulaciones reivindicadas para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/o obstructiva de las vías respiratorias, en particular asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

En un quinto aspecto, la invención se refiere a un método para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/o obstructiva de las vías respiratorias, en particular asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que consiste en administrar por inhalación, a un sujeto que lo necesite, una cantidad efectiva de las formulaciones de la invención. El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción de los métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para el diagnóstico).

En un sexto aspecto, la invención se refiere al uso de las formulaciones reivindicadas en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/o obstructiva de las vías respiratorias, en particular asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Definiciones

Tal como se usa en el presente documento, el término "inhalador de polvo seco (IPS)" se refiere a un dispositivo que suministra medicamentos a los pulmones en forma de polvo seco:

- 5 i) inhaladores de dosis única, para la administración de dosis únicas pre-subdivididas del compuesto activo;
 - ii) los inhaladores de polvo seco multidosis (IPMD), ya sea con dosis únicas pre-subdivididas o pre-cargadas con cantidades de principio activo suficientes para múltiples dosis; cada dosis es creada por una unidad de medición dentro del inhalador.
- 10 Basándose en las tasas de flujo inspiratorio requeridas (1/min), que a su vez dependen estrictamente de su diseño y sus características mecánicas, los DPI también se dividen en:
- i) dispositivos de baja resistencia (> 90 l/min);
 - ii) dispositivos de resistencia media (aproximadamente 60-90 l/min);
 - 15 iii) dispositivos de resistencia media-alta (aproximadamente 50-60 l/min);
 - iv) dispositivos de alta resistencia (menos de 30 l/min).

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

- 20 En el presente documento, el término "inhalador de polvo seco de alto rendimiento (IDP)" se refiere a un inhalador multidosis de polvo seco de resistencia media o alta activado por la respiración, que tiene un cuerpo con una boquilla y está provisto de un sistema de desaglomerado para desagregar el medicamento en polvo que comprende una cámara de turbulencia (ciclón), en la que el flujo de aire para la administración del medicamento no es inferior a 20 l/min, preferiblemente en el rango de 25 a 40 l/min.

- 25 Los términos "antagonistas de los receptores muscarínicos", "fármacos antimuscarínicos" y "fármacos anticolinérgicos" pueden ser usados como sinónimos.

- 30 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable de glicopirrolato" se refiere a una sal del compuesto (3S,2'R), (3R,2'S)-3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio en una mezcla racémica de aproximadamente 1:1, también conocida como sal de glicopironio.

- 35 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable de formoterol" se refiere a una sal del compuesto 2'-hidroxi-5'-[(RS)-1-hidroxi-2'[(RS)-p-metoxi- α -metilfenetil]amino]etil]formanilida.

- El término "dipropionato de beclometasona" se refiere al compuesto (8S,9R,10S,11S,13S,14S,16S,17R)-9-cloro-11-hidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-17-[2-(propioniloxi)acetil]-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenanteno-17-il propionato.

- 40 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" comprende sales inorgánicas y orgánicas. Entre los ejemplos de sales orgánicas pueden figurar formiato, acetato, trifluoroacetato, propionato, butirato, lactato, citrato, tartrato, malato, maleato, succinato, sulfonato de metano, bencenosulfonato, xinafonato, pamoato y benzoato. Entre los ejemplos de sales inorgánicas pueden figurar cloruro de flúor, bromuro, yoduro, fosfato, nitrato y sulfato.

- 45 La expresión "excipiente fisiológicamente aceptable" se refiere a una sustancia farmacológicamente inerte que se usará como vehículo. En el contexto de la presente invención, las sales de ácidos grasos que son también excipientes fisiológicamente aceptables se definen como un aditivo.

- 50 La expresión "mezclador agitador" se refiere a un mezclador versátil que tiene un amplio intervalo regulable de velocidad de rotación y ciclos de inversión. En dichos mezcladores, el recipiente de mezcla está montado en un cardán. Dos ejes de rotación están posicionados perpendicularmente uno al otro y se accionan de forma independiente. La dirección y la velocidad de giro de ambos ejes están sujetas a cambios continuos e independientes. El ajuste de este tipo de parámetros del proceso de mezcla es capaz de garantizar un alto valor de eficiencia de la mezcla. Un mezclador agitador típico está disponible comercialmente como dyna-MIX™ (Willy A. Bachofen AG, Suiza) o como mezclador 3D.S (Erhard Muhr GmbH, Alemania).

- 55 La expresión "mezclador de tambor" se refiere a un mezclador que funciona con diferentes tiempos y velocidades de mezcla y con un movimiento típico caracterizado por la interacción de la rotación, la traslación y la inversión. Un típico mezclador de vaso está disponible comercialmente en Turbula™ (Willy A. Bachofen AG, Suiza).

- 60 La expresión mezclador instantáneo o de alto cizallamiento se refiere a los mezcladores en los que se usa un rotor o un impulsor, junto con un componente estacionario conocido como estator, ya sea en un tanque que contiene el polvo a mezclar para crear un cizallamiento.

- 65 Mezcladores típicos de alto cizallamiento son el P 100 y el P 300 (Diosna GmbH, Alemania), Roto Mix (IMA, Italia), y

Cyclomix™ (Hosokawa Micron Group Ltd, Japón). El término "micronizado" se refiere a una sustancia que tiene un tamaño de pocos micras.

El término "grueso" se refiere a una sustancia que tiene un tamaño de uno o unos pocos cientos de micras.

En términos generales, el tamaño de las partículas se cuantifica midiendo un diámetro de esfera equivalente característico, conocido como diámetro de volumen, por difracción láser.

El tamaño de las partículas también puede cuantificarse midiendo el diámetro de la masa mediante un instrumento adecuado conocido como, por ejemplo, el analizador de tamices.

El diámetro de volumen (VD) está relacionado con el diámetro de masa (MD) por la densidad de las partículas (suponiendo una densidad independiente del tamaño de las partículas).

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

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

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

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

$$\text{Span} = \frac{D[v, 0.9] - D[v, 0.1]}{D[v, 0.5]}$$

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

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

En la formulación final, el tamaño de las partículas de los principios activos puede determinarse mediante microscopía electrónica de barrido según métodos conocidos por el experto en la materia.

El término "pellets duros" se refiere a unidades esféricas o semiesféricas cuyo núcleo está formado por partículas excipientes gruesas.

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

El término "buena fluidez" se refiere a una formulación que se manipula fácilmente durante el proceso de preparación y es capaz de asegurar una entrega precisa y reproducible de la dosis terapéutica efectiva.

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

En el contexto de la presente solicitud, las propiedades de flujo se probaron midiendo el flujo a través de un orificio según el método descrito en la Farmacopea Europea (Eur. Ph.) 8.6, 8ª Edición.

La expresión "buena homogeneidad" se refiere a un polvo en el que, al mezclarse, la uniformidad de la distribución de un componente, expresada como coeficiente de variación (CV), también conocido como desviación típica relativa (RSD), es inferior al 5,0 %. Por lo general, se determina según métodos conocidos, por ejemplo, tomando muestras de diferentes partes del polvo y analizando el componente por HPLC u otros métodos analíticos equivalentes.

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

5 La fracción respirable se evalúa usando un aparato *in vitro* adecuado tal como el Impactador de Cascada de Andersen (ACI), el Impactador Líquido Multietapa (MLSI) o el Impactador de Próxima Generación (NGI), según los procedimientos indicados en las farmacopeas comunes, en particular en la Farmacopea Europea (Eur. Ph.) 8.4, 8ª Edición.

10 Se calcula por la relación porcentual de la masa de partículas finas (antes dosis de partículas finas) con respecto a la dosis administrada.

La dosis administrada se calcula a partir de la precipitación acumulada en el aparato, mientras que la masa de partículas finas se calcula a partir de la precipitación de partículas con un diámetro < 5,0 micras.

15 En el contexto de la invención, la formulación se define como formulación extrafina cuando, al ser inhalados, los principios activos se administran con una fracción de partículas de tamaño igual o inferior a 2,0 micras igual o superior al 20 %.

20 Con el término "FPF medio" se define la fracción de la dosis administrada que tiene un tamaño de partícula comprendido entre 2,0 y 5,0 micras.

25 La expresión "físicamente estable en el dispositivo antes de su uso" se refiere a una formulación en la que las partículas activas no se segregan y/o separan sustancialmente de la superficie de las partículas portadoras, tanto durante la fabricación del polvo seco como en el dispositivo de entrega antes de su uso. La tendencia a la segregación puede ser evaluada según Staniforth et al. J. Pharm. Pharmacol. 34:700 a 706, 1982 y se considera aceptable si la distribución del principio activo en la formulación en polvo después del ensayo, expresada como desviación típica relativa (RSD), no cambia significativamente con respecto a la de la formulación antes del ensayo.

30 La expresión "químicamente estable" se refiere a una formulación que, tras su almacenamiento, cumple los requisitos de la directriz CPMP/QWP/122/02 de la EMEA relativa a las "Pruebas de estabilidad de los principios activos existentes y los productos acabados relacionados".

35 El término "revestimiento de la superficie" se refiere a la cobertura de la superficie de las partículas portadoras mediante la formación de una película de estearato de magnesio alrededor de dichas partículas. Se ha calculado el grosor de la película mediante espectroscopia de fotoelectrones de rayos X (XPS) en aproximadamente menos de 10 nm. El porcentaje de recubrimiento de la superficie indica la medida en que el estearato de magnesio recubre la superficie de todas las partículas portadoras.

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

45 El término "tratamiento" significa un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluidos los resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir, entre otros, el alivio o la mejora de uno o más síntomas o afecciones, la disminución de la extensión de la enfermedad, la estabilización (es decir, no el empeoramiento) del estado de la enfermedad, la prevención de la propagación de la enfermedad, el retraso o la desaceleración de la progresión de la enfermedad, la mejora o la paliación del estado de la enfermedad y la remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. El término también puede significar la prolongación de la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento.

50 Según la Iniciativa Mundial para el Asma (GINA), el "asma persistente no controlada" se define como una forma caracterizada por síntomas diarios, exacerbaciones frecuentes, síntomas frecuentes de asma nocturna, limitación de las actividades físicas, volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1) igual o inferior al 80 % previsto y con una variabilidad superior al 30 %. Según las directrices de la Iniciativa Mundial para el Asma (GINA) 2014, el "asma parcialmente no controlada" se define como una forma caracterizada por síntomas diarios menos de dos veces a la semana, menos de dos veces al mes, síntomas de asma nocturna y un volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1) superior al 80 % con una variabilidad comprendida entre el 20 y el 30 %.

60 Según las directrices de la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD), la "EPOC severa" es una forma caracterizada por una relación entre el VEF1 y la Capacidad Vital Forzada (CVF) inferior a 0,7 y el VEF1 entre el 30 % y el 50 % previstos. La forma muy grave se caracteriza además por la insuficiencia respiratoria crónica.

65 Por "dosis terapéutica eficaz" se entiende la cantidad de principios activos que se administran de una sola vez por inhalación al accionar el inhalador. Dicha dosis puede administrarse en uno o más accionamientos, preferiblemente un accionamiento (disparo) del inhalador. El término "accionamiento" se refiere a la liberación de los principios activos del dispositivo mediante un solo accionamiento (por ejemplo, mecánico o respiratorio).

Donde se indica un intervalo numérico, se incluyen los puntos finales.

Descripción detallada de la invención

- 5 La invención se refiere a un proceso para la preparación de una formulación de polvo seco, para su uso en un inhalador de polvo seco (IDP), que comprende un vehículo y partículas micronizadas de un anticolinérgico, un agonista de acción prolongada β_2 (LABA) y, opcionalmente, un corticoesteroide inhalado (ICS), como principios activos.
- 10 0075] El principio activo de la LABA, que puede estar presente en forma de sales farmacéuticas aceptables y/o en forma de disolvente de las mismas, puede seleccionarse de un grupo que incluye, entre otros, formoterol, salmeterol, indacaterol, olodaterol, vilanterol y el compuesto agonista adrenorreceptor de acción ultra prolongada β_2 (uLABA) indicado con el código AZD3199.
- 15 El anticolinérgico, que suele estar presente en forma de sales inorgánicas farmacéuticamente aceptables, puede seleccionarse de un grupo que incluye, entre otros, bromuro o cloruro de glicopironio, bromuro de tiotropio, bromuro de umeclidinio, bromuro de aclidinio y el compuesto indicado con el código GSK 233705.
- 20 El SCI, que puede ser anhidro o estar presente en forma de hidratos, puede ser seleccionado de un grupo que incluye, pero no se limita a, dipropionato de beclometasona y su forma de monohidrato, budesonida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona y furoato de mometasona.
- 25 Preferentemente, el LABA es fumarato de formoterol dihidratado, el ICS es dipropionato de beclometasona y el anticolinérgico es bromuro de glicopironio.
- El vehículo A) se compone de a) una fracción de partículas excipientes gruesas y una fracción b) constituida por partículas excipientes micronizadas y una sal de un ácido graso como aditivo que contribuye a mejorar la fracción respirable.
- 30 Las partículas del excipiente grueso consisten en un 80 a un 95 por ciento en peso de partículas de un excipiente fisiológicamente aceptable que tienen un diámetro medio de masa igual o superior a 175 micras.
- Ventajosamente, todas las partículas gruesas tienen un diámetro de masa en el rango comprendido entre 100 y 600 micras.
- 35 En ciertas realizaciones de la invención, el diámetro de la masa de dichas partículas gruesas podría estar entre 150 y 500 micras, preferentemente entre 200 y 400 micras.
- 40 En una realización preferida de la invención, el diámetro de la masa de las partículas gruesas está comprendido entre 210 y 360 micras.
- En general, el experto seleccionará el tamaño más apropiado de las partículas de excipiente grueso, si están disponibles comercialmente o mediante tamizado, usando un clasificador adecuado.
- 45 Ventajosamente, las partículas excipientes gruesas pueden tener una superficie relativamente muy fisurada, es decir, en la que hay hendiduras y valles y otras regiones recónditas, denominadas aquí colectivamente fisuras. Las partículas gruesas "relativamente muy fisuradas" pueden definirse en términos de índice de fisura y/o coeficiente de rugosidad, como se describe en los documentos WO 01/78695 y WO 01/78693, y podrían caracterizarse de acuerdo con la descripción que se hace en ellas. Ventajosamente, el índice de fisura de dichas partículas gruesas es de al menos 1,25, preferiblemente de al menos 1,5, más preferiblemente de al menos 2,0.
- 50 Dichas partículas gruesas también pueden caracterizarse en términos de densidad de asentamiento o volumen total de intrusión medido como se indica en el documento WO 01/78695.
- 55 La densidad de asentamiento de las mencionadas partículas gruesas podría ser ventajosamente inferior a 0,8 g/cm³, preferiblemente entre 0,8 y 0,5 g/cm³. El volumen total de intrusión podría ser de al menos 0,8 cm³, preferiblemente de al menos 0,9 cm³.
- 60 La fracción de partículas micronizadas b) comprende del 19,6 al 4,9 % en peso de partículas de un excipiente fisiológicamente aceptable, en donde al menos el 90 % de dichas partículas tienen un diámetro de volumen inferior a 15 micras, preferentemente inferior a 12 micras. Ventajosamente, el diámetro medio del volumen de dichas partículas está comprendido entre 3 y 7 micras, preferiblemente entre 4 y 6 micras y no más del 10 % de dichas partículas tienen un diámetro inferior a 2,5 micras, preferiblemente inferior a 2,0 micras.
- 65 Ventajosamente, las partículas finas y gruesas del excipiente pueden consistir en cualquier material farmacológicamente inerte y fisiológicamente aceptable o una combinación de ellos; los excipientes preferidos son los

que están hechos de azúcares cristalinos, en particular de lactosa; los más preferidos son los que están hechos de α -lactosa monohidrato.

Preferentemente, las partículas del excipiente grueso y las partículas del excipiente fino consisten ambas en α -lactosa monohidrato.

Dicha fracción b) comprende además del 0,1 al 0,4 por ciento en peso de una sal de ácidos grasos tal como ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido behénico o sus derivados (como los ésteres y las sales). Ejemplos concretos de esas sales de ácidos grasos son: estearato de magnesio; fumarato de estearilo de sodio; estearil lactilato de sodio; lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio.

La sal preferida de los ácidos grasos es el estearato de magnesio.

Ventajosamente, si se usa como aditivo, el estearato de magnesio recubre la superficie de las partículas gruesas y micronizadas del excipiente a) y b) de tal manera que la extensión del recubrimiento de la superficie es por lo menos del 5 %, más ventajosamente, superior al 10 %.

La medida en que el estearato de magnesio recubre la superficie de las partículas excipientes puede determinarse mediante espectroscopia de fotoelectrones de rayos X (XPS), un instrumento bien conocido para determinar la extensión así como la uniformidad de la distribución de ciertos elementos en la superficie de otras sustancias. En el instrumento XPS se usan fotones de una energía específica para excitar los estados electrónicos de los átomos que se encuentran bajo la superficie de la muestra. Los electrones eyectados de la superficie son energía filtrada a través de un analizador hemisférico (HSA) antes de que la intensidad para una energía definida sea registrada por un detector. Dado que los electrones a nivel del núcleo en los átomos de estado sólido están cuantificados, los espectros de energía resultantes exhiben picos de resonancia característicos de la estructura electrónica de los átomos en la superficie de la muestra.

Normalmente, las mediciones de XPS se realizan en un instrumento Axis-Ultra disponible en Kratos Analytical (Manchester, Reino Unido) que usa radiación monocromática de Al K α (1486,6 eV) que funciona con una corriente de emisión de 15 mA y un potencial anódico de 10 kV (150 W). Una pistola de inundación de electrones de baja energía se usa para compensar la carga del aislante. Los barridos de sondeo, de los que se obtiene la cuantificación de los elementos detectados, se consiguen con una energía de paso del analizador de 160 eV y un tamaño de paso de 1 eV. Los barridos de alta resolución de las regiones C 1s, O 1s, Mg 2s, N 1s y Cl 2p se consiguen con una energía de paso de 40 eV y un tamaño de paso de 0,1 eV. El área examinada es de aproximadamente 700 μ m x 300 μ m para los barridos de sondeo y un punto de 110 μ m de diámetro para los barridos de alta resolución.

En el contexto de la invención, es posible calcular mediante XPS tanto la extensión del recubrimiento como la profundidad de la película de estereato de magnesio alrededor de las partículas de lactosa. La extensión del revestimiento de estearato de magnesio (MgSt) se estima usando la siguiente ecuación:

$$\% \text{MgSt coating} = (\% \text{Mg}_{\text{sample}} / \% \text{Mg}_{\text{ref}}) \times 100$$

donde

La muestra de Mg es la cantidad de Mg en la mezcla analizada;

Mg_{ref} es la cantidad de Mg en la muestra de referencia de MgSt comercialmente disponible.

Normalmente los valores se calculan como una media de dos mediciones diferentes. Normalmente, se indica una precisión del 10 % para los experimentos XPS realizados rutinariamente.

Alternativamente, cuando las partículas excipientes están hechas de lactosa, preferiblemente de monohidrato de alfa-lactosa, la extensión del revestimiento de la superficie puede determinarse midiendo el ángulo de contacto con el agua, y luego aplicando la ecuación conocida en la literatura como Cassie y Baxter, por ejemplo citada en la página 338 de Colombo I et al II Farmaco 1984, 39(10), 328-341 y reseñada a continuación.

$$\cos \theta_{\text{mixture}} = f_{\text{MgSt}} \cos \theta_{\text{Mgst}} + f_{\text{lactose}} \cos \theta_{\text{lactose}}$$

donde f_{MgSt} y f_{lactose} son las fracciones de superficie del estearato de magnesio y de la lactosa;

θ_{Mgst} es el ángulo de contacto con el agua del estearato de magnesio;

θ_{lactose} es el ángulo de contacto de la lactosa con el agua

θ_{mixture} son los valores del ángulo de contacto experimental.

Para los fines de la invención, el ángulo de contacto puede determinarse con métodos que se basan esencialmente en una medición goniométrica. Esto implica la observación directa del ángulo que se forma entre el sustrato sólido y el líquido que se está probando. Por lo tanto, es bastante sencillo de realizar, estando la única limitación relacionada

con el posible sesgo derivado de la variabilidad intraoperatoria. No obstante, cabe subrayar que este inconveniente puede superarse mediante la adopción de un procedimiento totalmente automatizado, como el análisis de imágenes asistido por ordenador. Un enfoque particularmente útil es el método de la gota sésil o estática, que se suele llevar a cabo depositando una gota de líquido en la superficie del polvo en forma de disco obtenido por compactación (método del disco de polvo comprimido).

Dentro de los límites del error experimental, se ha encontrado una buena coherencia entre los valores de la extensión del revestimiento determinados por las mediciones XPS y los estimados por los cálculos teóricos basados en la ecuación de Cassie y Baxter.

El grado en que el estearato de magnesio recubre la superficie de las partículas del excipiente también puede determinarse mediante microscopía electrónica de barrido (MEB), una técnica analítica versátil muy conocida.

Tal microscopía puede estar equipada con un analizador EDX (un analizador de rayos X de dispersión de electrones), que puede producir una imagen selectiva de ciertos tipos de átomos, por ejemplo átomos de magnesio. De esta manera es posible obtener un conjunto de datos preciso sobre la distribución del estearato de magnesio en la superficie de las partículas del excipiente.

El SEM puede combinarse alternativamente con espectroscopia IR o Raman para determinar, según procedimientos conocidos, la extensión del revestimiento.

Más ventajosamente, la proporción entre la fracción de partículas gruesas a), las partículas excipientes micronizadas y el estearato de magnesio estará comprendida entre 85:14,7:0,3 y 90:9,8:0,2 en peso, preferentemente 90:9,8:0,2 en peso.

Ventajosamente, toda la cantidad de partículas gruesas a) se mezclan con toda la cantidad de estearato de magnesio y con una primera porción de las partículas micronizadas del excipiente.

Ventajosamente, dicha primera porción se compone del 40 % al 60 %, más ventajosamente del 45 al 55 %, preferentemente del 50 %, basado en el peso total de todas las partículas micronizadas del excipiente.

La mezcla puede realizarse en cualquier mezcladora adecuada, por ejemplo, mezcladoras de vaso como Turbula™ durante al menos 5 minutos, preferiblemente durante al menos 30 minutos, más preferiblemente durante al menos dos horas.

De manera general, el experto ajustará el tiempo de mezcla y la velocidad de rotación de la mezcladora para obtener una mezcla homogénea.

Cuando se desee obtener partículas de excipiente gruesas esferotizadas para obtener pellets duros según la definición antes mencionada, la etapa de mezclado se llevará a cabo normalmente por lo menos durante cuatro horas.

Puesto que la etapa de mezcla no altera el tamaño de las partículas, el experto en la materia seleccionará, por ejemplo por tamizado mediante un clasificador, el tamaño adecuado de las partículas del excipiente grueso, el de las partículas del excipiente micronizado así como el del estearato de magnesio, para lograr la distribución de tamaño de partículas deseada, asegurándose de que el tamaño de las partículas finales de la mezcla corresponda al tamaño inicial.

Materiales con una distribución de tamaño de partícula deseado también están disponibles comercialmente.

En una realización de la invención, el vehículo A que consiste en las partículas del excipiente grueso a), el 50 % de las partículas del excipiente micronizado y las partículas de estearato de magnesio, pueden prepararse mezclando en un mezclador Turbula™ o en un mezclador dyna-MIX a una velocidad de rotación de 11 a 45 rpm, preferentemente de 16 a 32 rpm, durante un período de al menos 30 minutos, preferentemente comprendido entre 60 y 300 minutos.

En el paso i), el vehículo A), las partículas micronizadas del SCI, el LABA y el fármaco antimuscarínico se vierten en el recipiente de un mezclador con agitación que tiene un amplio intervalo regulable de velocidades de rotación y de ciclos de inversión.

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

En una realización preferida de la invención, se usa el mezclador dyna-MIX™.

La mezcla del paso i) se mezcla a una velocidad de rotación de al menos 16 rpm, preferentemente entre 20 y 28 rpm, durante un tiempo no inferior a 60 minutos, comprendido preferentemente entre 60 y 120 minutos.

En el paso ii), se añade la parte restante del excipiente micronizado fisiológicamente aceptable y se mezcla a una velocidad de rotación no inferior a 16 rpm, preferiblemente entre 16 y 32 rpm, durante un tiempo mínimo de 120 minutos, preferiblemente de entre 120 y 180 minutos.

Contrariamente a lo divulgado en la técnica anterior, se ha descubierto que añadiendo partículas micronizadas, y por lo tanto finas, del excipiente después de la mezcla de los principios activos con el vehículo, es posible reducir la desagregación de dichos principios activos, y por lo tanto disminuir la fracción respirable.

Sin estar limitados por la teoría, esto podría deberse a que las partículas micronizadas del excipiente cubren las partículas de los principios activos, evitando así en parte su disgregación.

Además, controlando adecuadamente la cantidad de las partículas micronizadas del excipiente, podría ser posible conseguir la reducción de la fracción respirable.

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

La mezcla del paso ii) se mezcla finalmente en cualquier mezclador adecuado para lograr una distribución homogénea de los principios activos.

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

Es ventajoso que cada principio activo esté presente en la formulación de la invención en forma cristalina, preferentemente con un grado de cristalinidad superior al 95 %, e incluso más preferentemente superior al 98 %, según se determine mediante métodos conocidos.

Dado que la formulación en polvo obtenida con el proceso de la invención debe ser administrada a los pulmones por inhalación, al menos el 99 % de dichas partículas $[d(v,0,99)]$ tendrá un diámetro de volumen igual o inferior a 10 micras, y sustancialmente todas las partículas tendrán un diámetro de volumen comprendido entre 8 y 0,4 micras.

Ventajosamente, para alcanzar mejor el tracto distal del árbol respiratorio, el 90 % de las partículas micronizadas de los principios activos del SCI y el LABA tendrán un diámetro de volumen inferior a 6,0 micras, preferiblemente igual o inferior a 5,0 micras, el diámetro de la mediana del volumen estará comprendido entre 1,2 y 2,5 micras, preferentemente entre 1,3 y 2,2 micras, y no más del 10 % de dicho diámetro será inferior a 0,6 micras, preferiblemente igual o inferior a 0,7 micras, más preferiblemente igual o inferior a 0,8 micras.

De ello se desprende que el ancho de la distribución del tamaño de las partículas de los principios activos del ISC y el LABA, expresado como span, estará ventajosamente comprendido entre 1,0 y 4,0, y más ventajosamente entre 1,2 y 3,5. Según Chew et al J Pharm Pharmaceut Sci 2002, 5, 162-168, el span corresponde a $[d(v, 0,9) - d(v,0,1)]/d(v,0,5)$.

En el caso del fármaco anticolinérgico, para alcanzar tanto el tracto distal como el superior del árbol respiratorio, el 90 % de las partículas micronizadas tendrán un diámetro de volumen igual o inferior a 8,0 micras, preferiblemente igual o inferior a 7,0 micras, el diámetro mediano del volumen estará comprendido entre 1,2 y 4,0 micras, preferentemente entre 1,7 y 3,5 micras, y no más del 10 % de los mismos tendrán un diámetro inferior a 0,5 micras, preferiblemente igual o inferior a 0,6 micras, más preferiblemente igual o inferior a 0,8 micras.

De ello se desprende que el ancho de la distribución del tamaño de las partículas del fármaco anticolinérgico, expresado como span, estará ventajosamente comprendido entre 1,0 y 5,0, más ventajosamente entre 1,2 y 4,0.

El tamaño de las partículas activas se determina midiendo por difracción láser el diámetro característico de la esfera equivalente, conocido como diámetro de volumen. En los ejemplos indicados, el diámetro del volumen se ha determinado usando un aparato Malvern. Sin embargo, el experto en la técnica puede usar otros aparatos equivalentes.

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

En cuanto a la determinación del tamaño de las partículas, un CV de ± 30 % para el $d(v_0,1)$ y un CV de ± 20 % para el $d(v_0,5)$, $d(v_0,9)$ y $d(v_0,99)$ se consideran dentro del error experimental.

En una realización preferida de la invención, el LABA es fumarato de formoterol dihidratado, el ICS es dipropionato de beclometasona, el anticolinérgico es bromuro de glicopironio y el aditivo es estearato de magnesio.

Por consiguiente, en una realización particularmente preferida, la invención se dirige a una formulación de polvo para inhalación para su uso en un inhalador de polvo seco, comprendiendo dicho polvo:

(A) un vehículo, que comprende:

(B)

a) Del 80 al 95 por ciento en peso, basado en el peso total de dicho vehículo, de las partículas gruesas de un excipiente fisiológicamente aceptable que tenga un tamaño medio de partícula de por lo menos 175 μm ; y

b) Del 19,6 al 4,9 % en peso, basado en el peso total de dicho vehículo, de las partículas micronizadas de un excipiente fisiológicamente aceptable, y del 0,1 al 0,4 % en peso, basado en el peso total de dicho vehículo, del estearato de magnesio; y

B) partículas micronizadas de bromuro de glicopironio, dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol dihidratado, como principios activos, en donde dicha formulación se obtiene mediante un proceso que comprende:

i) Mezclar todas las partículas gruesas de un excipiente fisiológicamente aceptable, todo el estearato de magnesio, una primera porción de las partículas micronizadas de un excipiente fisiológicamente aceptable, todas las partículas micronizadas de bromuro de glicopironio, dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol dihidratado en un recipiente de un mezclador con agitación a una velocidad de rotación no inferior a 16 rpm durante un tiempo no inferior a 60 minutos, para obtener una primera mezcla; y

ii) Añadir la parte restante de dichas partículas micronizadas de un excipiente fisiológicamente aceptable a dicha primera mezcla, para obtener una segunda mezcla, y mezclar dicha segunda mezcla a una velocidad de rotación no inferior a 16 durante un tiempo de al menos 120 minutos;

por lo que la fracción de partículas extrafinas de cada principio activo está comprendida entre el 20 y el 35 %.

En una realización preferida, la fracción de partículas extrafinas de dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol dihidratado está comprendida entre el 20 y el 35 %, y la fracción de partículas extrafinas de bromuro de glicopironio está comprendida entre el 20 y el 30 %.

Ventajosamente, para alcanzar mejor el tracto distal del árbol respiratorio, el 90 % de las partículas micronizadas de dipropionato de beclometasona (BDP) y fumarato de formoterol dihidratado tendrán un diámetro de volumen inferior a 6,0 micras, preferiblemente igual o inferior a 5,0 micras, el diámetro de la mediana del volumen estará comprendido entre 1,2 y 2,5 micras, preferentemente entre 1,3 y 2,2 micras, y no más del 10 % de dicho diámetro será inferior a 0,6 micras, preferiblemente igual o inferior a 0,7 micras, más preferiblemente igual o inferior a 0,8 micras.

De ello se desprende que el ancho de la distribución del tamaño de las partículas de BDP y de fumarato de formoterol dihidratado, expresado como span, estará ventajosamente comprendido entre 1,0 y 4,0, más ventajosamente entre 1,2 y 3,5.

En el caso del bromuro de glicopironio, para alcanzar tanto el tracto distal como el superior del árbol respiratorio, el 90 % de las partículas micronizadas tendrán un diámetro de volumen igual o inferior a 8,0 micras, preferentemente igual o inferior a 7,0 micras, el diámetro mediano del volumen estará comprendido entre 1,2 y 4,0 micras, preferentemente entre 1,7 y 3,5 micras, y no más del 10 % de los mismos tendrán un diámetro inferior a 0,5 micras, preferiblemente igual o inferior a 0,8 micras, más preferiblemente igual o inferior a 1,0 micras.

De ello se desprende que el ancho de la distribución del tamaño de las partículas del fármaco anticolinérgico, expresado como intervalo, estará ventajosamente comprendido entre 1,0 y 5,0, y más ventajosamente entre 1,2 y 4,0.

Más ventajoso sería también que las partículas micronizadas de BDP tuvieran una superficie específica comprendida entre 5,5 y 7,0 m^2/g , preferentemente entre 5,9 y 6,8 m^2/g , las partículas micronizadas de fumarato de formoterol dihidratado tienen una superficie específica comprendida entre 5 y 7,5 m^2/g , preferentemente entre 5,2 y 6,5 m^2/g , más preferentemente entre 5,5 y 5,8 m^2/g ; y las partículas micronizadas de bromuro de glicopironio tienen una superficie específica comprendida entre 1,8 y 5,0 m^2/g , preferentemente entre 2,0 y 4,5 m^2/g .

El área de superficie específica se determina por el método de adsorción de nitrógeno Brunauer-Emmett-Teller (BET) de acuerdo con un procedimiento conocido.

Todos los principios activos micronizados usados en la formulación según la invención pueden ser preparados procesando en un molino adecuado según métodos conocidos.

En una realización de la invención, podrían prepararse moliendo con un molino convencional de energía fluida como los micronizadores de molino de chorro disponibles en el mercado, que tienen cámaras de molienda de diferentes diámetros.

Dependiendo del tipo de aparato y del tamaño del lote, el experto en la materia ajustará adecuadamente los parámetros de la molienda, tales como la presión de funcionamiento, la tasa de alimentación y otras condiciones de funcionamiento para lograr el tamaño de partícula deseado. Preferiblemente todos los principios activos micronizados se obtienen sin usar ningún aditivo durante el proceso de micronización.

En una realización de la invención, las partículas micronizadas de bromuro de glicopironio pueden prepararse de acuerdo con el proceso revelado en el documento WO 2014/173987.

La formulación en polvo que comprende partículas micronizadas de bromuro de glicopironio, dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol dihidratado como principios activos obtenibles según el proceso de la invención es física y químicamente estable, fluye libremente y presenta una buena homogeneidad de los principios activos.

Además, la anterior formulación en polvo suministrada por medio de un DPI de alto rendimiento como el que se revela en el documento WO 2004/012801 resultó ser terapéuticamente equivalente a la correspondiente formulación de IDMP en solución.

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

Las formulaciones en polvo de la invención pueden ser adecuadas para administrar una cantidad terapéutica de todos los principios activos en uno o más accionamientos (pulsaciones o inhalaciones) del inhalador.

Es ventajoso que las formulaciones de la invención sean adecuadas para suministrar una dosis terapéuticamente eficaz de los tres principios activos comprendidos entre 50 y 600 µg, preferentemente entre 100 y 500 µg.

Por ejemplo, las formulaciones serán adecuadas para suministrar 3-15 µg de formoterol (como dihidrato de fumarato) por accionamiento, ventajosamente 5,5-6,5 µg o 10-13 µg por pulsación, preferentemente 6 o 12 µg por pulsación, 25-250 µg de dipropionato de beclometasona (BDP) por pulsación, ventajosamente 40-60 µg por pulsación, o 80-120 µg por pulsación, o 160-240 µg por pulsación, y 5-65 µg de glicopironio (como bromuro), ventajosamente 5-15 µg por pulsación o 20-30 µg por pulsación, preferentemente 12,5 µg o 25 µg.

En una realización particular, la formulación es adecuada para suministrar 6 µg de formoterol (como dihidrato de fumarato) por pulsación 100 µg de dipropionato de beclometasona y 12,5 µg de glicopironio (como bromuro) por pulsación.

En otra realización, la formulación es adecuada para suministrar 12 µg de formoterol (como dihidrato de fumarato) por pulsación 200 µg de dipropionato de beclometasona y 25 µg de glicopironio (como bromuro) por pulsación.

La formulación de polvo seco de la invención puede usarse con cualquier inhalador de polvo seco.

Los inhaladores de polvo seco (DPI) pueden dividirse en dos tipos básicos:

- i) inhaladores de dosis única, para la administración de dosis únicas subdivididas del compuesto activo; cada dosis única suele llenarse en una cápsula;
- ii) inhaladores multidosis precargados con cantidades de principios activos suficientes para ciclos de tratamiento más largos.

Las formulaciones de polvo seco de la invención pueden usarse tanto con DPI multidosis, que comprenden un depósito del que se pueden retirar dosis terapéuticas individuales a petición mediante el accionamiento del dispositivo, como con inhaladores de dosis única.

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

Entre los ejemplos de dispositivos de dosis única comercializados figuran Rotohaler™ de GlaxoSmithKline, Handihaler™ de Boehringer Ingelheim y Breezehaler™ de Novartis.

Preferentemente, la formulación en polvo según la invención se llena en un DPI multidosis de alto rendimiento seleccionado del grupo formado por NEXTHaler™, su variante revelada en el nº de solicitud. PCT/EP2015/063803.

Otros DPI multidosis de alto rendimiento son Novolizer™, y Genuair™.

Para proteger los DPI frente a la entrada de humedad en la formulación, puede ser conveniente envolver el dispositivo

en un envoltorio flexible capaz de resistir la entrada de humedad, como el que se desvela en el documento EP 1760008.

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

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

En ciertas realizaciones, dicha formulación es particularmente adecuada para la prevención y/o el tratamiento de formas graves y/o muy graves de EPOC, y en particular para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con EPOC con síntomas, limitación del flujo de aire y antecedentes de exacerbaciones.

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

La invención se ilustra en detalle con los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Preparación del vehículo

Se usó monohidrato de alfa-lactosa micronizada (DFE Pharma, Alemania) con el siguiente tamaño de partícula: $d(v0.1) = 1,5$ micras; $d(v0.5) = 3,6$ micras; y $d(v0.9) = 7,5$ micras.

Aproximadamente 1694 g de dicho monohidrato de alfa-lactosa micronizado, aproximadamente 69,2 g de estearato de magnesio (Peter Greven, Alemania) y aproximadamente 31,13 kg de partículas gruesas fisuradas de α -lactosa monohidrato con un diámetro de masa de 212-355 micras (proporción 90:se introdujeron en el recipiente de un mezclador Turbula™ (Willy A. Bachofen AG, Alemania) y se mezclaron. La mezcla se realizó durante 240 minutos a una velocidad de rotación de 16 rpm

Ejemplo 2 - Preparación de la formulación del polvo seco

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

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

Se usó bromuro de glicopironio (GB) con el siguiente tamaño de partícula: $d(v0.1) = 0,4$ micras; $d(v0.5) = 2,1$ micras; $d(v0.9) = 5,5$ micras.

El vehículo obtenido en el ejemplo 1 se mezcló en un mezclador de dyna-MIX™ con dihidrato de fumarato de formoterol, bromuro de glicopironio y BDP a una velocidad de rotación de 24 y 28 rpm alternativamente para los dos ejes de rotación durante un tiempo de 80 minutos.

Se añadieron después 1694 g de monohidrato de alfa-lactosa micronizada y se mezclaron a una velocidad de rotación entre 16 y 32 rpm alternativamente para los dos ejes de rotación durante un tiempo de 150 minutos.

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

Tras el tamizado, la mezcla se mezcló finalmente en el mezclador Dynamix durante 60 minutos a una velocidad de rotación de 24 y 32 rpm alternativamente para lograr una distribución homogénea de los principios activos.

La relación entre los principios activos y 10 mg del vehículo es de 6 microgramos (μ g) de dihidrato de FF (dosis teórica administrada de 4,5 μ g), 100 microgramos (μ g) de BDP y 12,5 microgramos (μ g) de bromuro de glicopironio (dosis teórica administrada de 10,0 μ g).

La formulación en polvo se caracterizó por la uniformidad de la distribución de los principios activos y el rendimiento del aerosol después de cargarlo en el inhalador multidosis de polvo seco descrito en el WO 2004/012801.

La uniformidad de la distribución de los principios activos se evaluó retirando 10 muestras de diferentes partes de la mezcla y evaluándolas por HPLC.

Los resultados (valor medio $\pm$ RSD) se indican en la Tabla 1.

La evaluación del rendimiento del aerosol se llevó a cabo usando el Next Generation Impactor (NGI) de acuerdo con las condiciones indicadas en la Farmacopea Europea 8.5th Ed 2015, par 2.9.18, páginas 309-320. Después de la aerosolización de 3 dosis del dispositivo inhalador, el aparato del IGN se desmontó y las cantidades de fármaco depositadas en las etapas se recuperaron mediante el lavado con una mezcla de disolventes y luego se cuantificaron mediante cromatografía líquida de alta resolución (CLAR).

Se calcularon los siguientes parámetros: *i)* la dosis suministrada, que es la cantidad de droga suministrada por el dispositivo recuperada en todas las partes del impactador; *ii)* la masa de partículas finas (FPM), que es la cantidad de dosis suministrada que tiene un tamaño de partícula igual o inferior a 5,0 micras; *iii)* la FPM extrafina, que es la cantidad de dosis suministrada que tiene un tamaño de partícula igual o inferior a 2,0 micras y/o igual o inferior a 1,0 micras y; *iv)* el FPM medio que es la cantidad de dosis administrada que tiene un tamaño de partícula comprendido entre 2,0 y 5,0 micras *v)* la fracción de partículas finas (FPF) que es la relación entre la masa de partículas finas y la dosis administrada; *vi)* el MMAD.

0182] Los resultados (valor medio $\pm$ S.D.) se indican en la Tabla 1.

Tabla 1

	Principio activo
	FF
Uniformidad de la distribución	100,5 ($\pm$ 1,5)
Dosis administrada [μg]	5,1
Masa de partículas finas [μg]	2,9
Fracción de partículas finas [%]	54,8
Masa de partículas finas medias [μg]	1,24
Masa de partículas extrafinas < 2 μm [μg]	1,7
Masa de partículas extrafinas < 1 μm [μg]	0,6
Fracción de partículas finas medias [%]	24,1
Fracción de partículas extrafinas < 2 μm [%]	32,5
Fracción de partículas extrafinas < 1 μm [%]	11,7
MMAD [μm]	1,9
	GB
Uniformidad de la distribución	101,4 ($\pm$ 1,6)
Dosis administrada [μg]	11,1
Masa de partículas finas [μg]	5,4
Fracción de partículas finas [%]	48,1
Masa de partículas finas medias [μg]	2,4
Masa de partículas extrafinas < 2 μm [μg]	2,9
Masa de partículas extrafinas < 1 μm [μg]	1,1
Fracción de partículas finas medias [%]	21,6
Fracción de partículas extrafinas < 2 μm [%]	26,4
Fracción de partículas extrafinas < 1 μm [%]	9,8
MMAD [μm]	1,9
	BDP
Uniformidad de la distribución	100,5 ($\pm$ 1,8)
Dosis administrada [μg]	88,5
Masa de partículas finas [μg]	43,6
Fracción de partículas finas [%]	49,3

	BDP
Masa de partículas finas medias [µg]	15,2
Masa de partículas extrafinas < 2 µm [µg]	28,5
Masa de partículas extrafinas < 1 µm [µg]	12,4
Fracción de partículas finas medias [%]	17,1
Fracción de partículas extrafinas < 2 µm [%]	32,1
Fracción de partículas extrafinas < 1 µm [%]	13,9
MMAD [µm]	1,6

Ejemplo 3 - Ejemplo de referencia del documento WO 2015/004243

Se prepararon dos formulaciones en polvo de acuerdo con la enseñanza de los ejemplos 1, 3, 4 y 5 del documento WO 2015/004243.

- 5 Su rendimiento en aerosol, evaluado como se indica en el ejemplo 2 de la presente solicitud, se indica en el cuadro 2.

MF es para el aparato de mecanofusión y CY es para el aparato Cyclomix™.

Tabla 2

	Lote CY	Lote MF
FF		
Dosis administrada [µg]	5,3	5,8
Masa de partículas finas [µg]	4,0	4,3
Fracción de partículas finas [%]	75,9	73,4
Fracción de masa de partículas extrafinas < 2 µm [µg]	3,1	3,2
Masa de partículas finas medias [µg]	1,0	1,1
Fracción de partículas extrafinas < 2 µm [%]	57,1	55,2
Fracción de partículas finas medias [%]	18,8	18,2
MMAD [µm]	1,1	1,2
GB		
Dosis administrada [µg]	11,6	11,9
Masa de partículas finas [µg]	6,6	6,4
Fracción de partículas finas [%]	57,2	53,8
Masa de partículas extrafinas < 2 µm [µg]	4,0	4,0
Masa de partículas finas medias [µg]	2,6	2,5
Fracción de partículas extrafinas < 2 µm [%]	34,9	33,2
Fracción de partículas finas medias [%]	22,3	20,6
MMAD [µm]	1,8	1,4
BDP		
Dosis administrada [µg]	90,6	95,7
Masa de partículas finas [µg]	64,5	66,9
Fracción de partículas finas [%]	71,2	69,9
Masa de partículas extrafinas < 2 µm [µg]	48,8	50,0
Masa de partículas finas medias [µg]	15,7	16,9
Fracción de partículas extrafinas < 2 µm [%]	53,9	52,3
Fracción de partículas pinas medias [%]	17,3	17,6
MMAD [µm]	1,1	1,1

Ejemplo 4 - Ejemplo de referencia del documento WO 2011/076843

Se preparó una formulación de la solución de pMDI HFA de acuerdo con la enseñanza del documento WO 2011/076843.

- 5 Su rendimiento en aerosol, evaluado como se indica en el ejemplo 2 de la presente solicitud, se indica en el cuadro 3.

Tabla 3

	FF
Dosis administrada [µg]	5,0
Masa de partículas finas [µg]	2,3
Fracción de partículas finas [%]	45,7
Fracción de masa de partículas extrafinas < 2 µm [µg]	2,0
Masa de partículas finas medias [µg]	0,3
Fracción de partículas extrafinas < 2 µm [%]	45,7
Fracción de partículas finas medias [%]	5,1
MMAD [µm]	1,0
	GB
Dosis administrada [µg]	10,6
Masa de partículas finas [µg]	4,8
Fracción de partículas finas [%]	45,1
Masa de partículas extrafinas < 2 µm [µg]	4,2
Masa de partículas finas medias [µg]	0,5
Fracción de partículas extrafinas < 2 µm [%]	40,2
Fracción de partículas finas medias [%]	5,0
MMAD [µm]	1,0
	BDP
Dosis administrada [µg]	87,8
Masa de partículas finas [µg]	40,4
Fracción de partículas finas [%]	46,0
Masa de partículas extrafinas < 2 µm [µg]	35,9
Masa de partículas finas medias [µg]	4,5
Fracción de partículas extrafinas < 2 µm [%]	40,9
Fracción de partículas finas medias [%]	5,2
MMAD [µm]	1,0

10 **Ejemplo 5 - Comparación de la formulación de polvo seco FF/GB/BDP de la invención con la correspondiente formulación de solución pMDI del documento WO 2011/076843**

El estudio está diseñado para demostrar que la formulación en polvo seco de 6/100/12,5 µg FF/GB/BDP de la invención administrada a través del dispositivo DPI divulgado en el documento WO 2004/012801 es terapéuticamente equivalente a la correspondiente formulación de la solución de pMDI HFA del Ejemplo de referencia 4 en voluntarios sanos.

- 15 La formulación del pMDI se administra con y sin la Aerocámara Plus™ Flujo - Vu cámara de retención con válvula antiestática.

Diseño del estudio:

Diseño de dos cohortes paralelas, abierto, aleatorizado, cruzado de 5 vías.

Tratamiento: 8 inhalaciones de una sola dosis para una dosis total de 48 microgramos FF, 100 microgramos GB, y 800 microgramos BDP.

5 Para obtener 20 sujetos evaluables, se aleatorizarán aproximadamente 25 voluntarios sanos.

El estudio consiste en dos cohortes paralelas de sujetos, de cinco períodos de tratamiento cada uno, con administración de una sola dosis, separados por 16 ± 2 días de lavado entre dos tomas de tratamiento consecutivas.

10 **Objetivos primarios:**

- Evaluar la exposición sistémica total de 17-BMP (metabolito activo del BDP), FF y GB como AUC_{0-t} y C_{max},
- Evaluar la disponibilidad pulmonar de 17-BMP (metabolito activo del BDP), FF y GB, evaluada como exposición sistémica (AUC_{0-t} y C_{max}) ante la obstrucción gastrointestinal por carbón,

15 **Objetivos secundarios:**

- Evaluar el perfil farmacocinético de la BDP y los parámetros adicionales de PK de 17-BMP, FF y GB evaluados sobre la obstrucción gastrointestinal de carbón después de la administración
- Para evaluar el perfil general de seguridad y tolerabilidad con y sin carbón activado.

Puntos finales:

Variables PK primarias

- 17-BMP/FF/GB: AUC_{0-t}, C_{max}.

Variables PK secundarias

- 17-BMP/FF/GB: AUC_{0-∞}, AUC_{0-30min}, t_{max} y t_{1/2}.
- BDP: AUC_{0-t}, C_{max} y t_{max}.

Variables de seguridad

- Eventos adversos y reacciones adversas a los medicamentos.
- Presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, ritmo cardíaco.

Mediciones y registro:

Medidas farmacocinéticas

- BDP/17-BMP: Se tomarán 10 muestras de sangre en los siguientes puntos temporales: pre-dosis (dentro de los 60 minutos posteriores a la dosis), 10, 15 y 30 minutos, 1, 2, 4, 8, 12 y 24 horas post-dosis.
- FF: Se tomarán 10 muestras de sangre en los siguientes puntos temporales: pre-dosis (dentro de los 60 minutos posteriores a la dosis), 10, 15 y 30 minutos, 1, 2, 4, 8, 12 y 24 horas post-dosis.
- GB: Se tomarán 13 muestras de sangre en los siguientes puntos temporales: pre-dosis (dentro de los 60 minutos posteriores a la dosis), 10, 15 y 30 minutos, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 32, 48 y 72 horas post-dosis.

Medidas de seguridad

- Presión arterial y seguridad local ECG: se hará el registro
 - En la selección para evaluar la inclusión del sujeto.
 - En cada período para evaluar la seguridad del sujeto, en los siguientes puntos temporales: pre-dosis (dentro de los 60 minutos posteriores a la dosis), 10 min, 1h y 72h post-dosis.
- Química clínica y serología: se tomará una muestra de sangre en el momento de la prueba (en ayunas desde al menos 10 horas).
- Hematología: se tomará una muestra de sangre en el momento de la exploración (en ayunas desde al menos 10 horas).
- La prueba de embarazo en suero (sólo para mujeres en edad fértil) se realizará en el momento de la selección para evaluar la inclusión del sujeto.
- Análisis de orina: se tomarán muestras de orina para análisis de orina, panel de drogas y prueba de cotinina, en la evaluación.
- Se realizará una prueba de embarazo en orina (sólo para mujeres en edad fértil) en cada período para evaluar la inclusión de sujetos (sólo al azar) y la seguridad de los mismos.

Métodos estadísticos:

Variables PK primarias

- 5 ▪ 17-BMP, FF y GB C_{max} y AUC_{0-t} (con/sin carbón activado) se transformarán en logaritmo y se analizarán mediante un modelo lineal que incluye el tratamiento, la secuencia, el período y el sujeto dentro de la secuencia como efectos fijos. Para todas las comparaciones previstas, los ratios de las medias geométricas ajustadas se calcularán con sus intervalos de confianza (CI) de dos caras del 90 %.

Variables PK secundarias

- 10 ▪ 17-BMP, FF y GB AUC_{0-∞}, AUC_{0-30min}, y $t_{1/2}$ (con/sin carbón activado), BDP C_{max} y AUC_{0-t} (con/sin carbón activado) se transformarán en logaritmos y se analizarán mediante un modelo lineal que incluye el tratamiento, la secuencia, el período y el sujeto dentro de la secuencia como efectos fijos. Para todas las comparaciones previstas, los ratios de las medias geométricas ajustadas se calcularán con sus intervalos de confianza (CI) de dos caras del 90 %.
- 15 ▪ 17-BMP, BDP, FF y GB t_{max} (con/sin carbón activado) se analizarán usando la prueba de rango firmada por Wilcoxon sobre datos no transformados y la estimación no paramétrica de Hodges-Lehmann del cambio de ubicación para todas las comparaciones previstas.

20 ▪ **Variables de seguridad**

El número y el porcentaje de sujetos que experimentan al menos un TEAE, TEAE relacionado con fármacos, TEAE grave, TEAE severo, TEAE que lleva a la suspensión de fármacos en estudio y TEAE que lleva a la muerte, así como el número de eventos, se resumirán por tratamiento y en general.

25 El valor absoluto medio y el cambio medio de la pre-dosis (en el mismo día en cada período de tratamiento) a cada punto de tiempo post-dosis en la presión arterial y la frecuencia cardíaca se calcularán con sus IC del 95 % por tratamiento.

30

REIVINDICACIONES

1. Proceso de preparación de una formulación en polvo para inhalación para su uso en un inhalador de polvo seco, comprendiendo dicho polvo compuesto:

(A) un vehículo que comprende:

a) del 80 al 95 por ciento en peso, basado en el peso total de dicho vehículo, de partículas gruesas de un excipiente fisiológicamente aceptable que tiene un tamaño medio de partícula de por lo menos 175 μm ; y

b) del 19,6 al 4,9 por ciento en peso, basado en el peso total de dicho vehículo, de partículas micronizadas de un excipiente fisiológicamente aceptable, y del 0,1 al 0,4 por ciento en peso, basado en el peso total de dicho vehículo, de una sal de un ácido graso; y

(B) partículas micronizadas de un fármaco antimuscarínico, un agonista β_2 de acción prolongada (LABA) y, opcionalmente, un corticoesteroide inhalado (ICS), como principios activos, comprendiendo dicho proceso:

i) mezclar la totalidad de dichas partículas gruesas de un excipiente fisiológicamente aceptable, la totalidad de dicha sal de un ácido graso, una primera porción de dichas partículas micronizadas de un excipiente fisiológicamente aceptable, la totalidad de dichas partículas micronizadas de un agonista β_2 de acción prolongada, dicho fármaco antimuscarínico y, opcionalmente, dicho corticoesteroide inhalado en un recipiente de un mezclador con agitación a una velocidad de rotación no inferior a 16 rpm durante un tiempo no inferior a 60 minutos, para obtener una primera mezcla; y

ii) añadir la parte restante de dichas partículas micronizadas de un excipiente fisiológicamente aceptable a dicha primera mezcla, para obtener una segunda mezcla, y mezclar dicha segunda mezcla a una velocidad de rotación no inferior a 16 rpm durante un tiempo de al menos 120 minutos,

en donde

el agonista β_2 de acción prolongada se selecciona del grupo formado por formoterol, salmeterol, indacaterol, olodaterol y vilanterol;

el fármaco antimuscarínico se selecciona del grupo formado por bromuro o cloruro de glicopironio, bromuro de tiotropio, bromuro de umeclidinio y bromuro de aclidinio;

el corticoesteroide inhalado se selecciona del grupo formado por dipropionato de beclometasona y su forma de monohidrato, budesonida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona y furoato de mometasona.

2. El proceso según la reivindicación 1, que comprende además: iii) seguir mezclando la formulación obtenida en ii) para lograr una distribución homogénea de dichos principios activos.

3. El proceso según las reivindicaciones 1 o 2, en el que dicha primera porción de dichas partículas micronizadas de un excipiente fisiológicamente aceptable es del 40 % al 60 %, basado en el peso total de todas dichas partículas micronizadas de un excipiente fisiológicamente aceptable.

4. El proceso según la reivindicación 1, en el que el fármaco antimuscarínico es bromuro de glicopironio, el SCI es dipropionato de beclometasona, el LABA es fumarato de formoterol dihidratado.

5. El proceso según la reivindicación 1, en el que la sal de un ácido graso se selecciona del grupo formado por estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, estearil lactilato de sodio, lauril sulfato de sodio y lauril sulfato de magnesio.

6. El proceso según la reivindicación 5, en el que la sal del ácido graso es estearato de magnesio.

7. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en el paso i) la mezcla se realiza a una velocidad de rotación comprendida entre 20 y 28 rpm durante un tiempo comprendido entre 60 y 120 minutos.

8. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en el paso ii) la mezcla se realiza a una velocidad de rotación comprendida entre 16 y 32 rpm durante un tiempo comprendido entre 120 y 180 minutos.

9. Una formulación en polvo para inhalación para su uso en un inhalador de polvo seco, dicho polvo comprende:

(A) un vehículo, que comprende:

a) del 80 al 95 por ciento en peso, basado en el peso total de dicho vehículo, de partículas gruesas de un excipiente fisiológicamente aceptable que tiene un tamaño medio de partícula de por lo menos 175 μm ; y

b) del 19,6 al 4,9 % en peso, basado en el peso total de dicho vehículo, de partículas micronizadas de un excipiente fisiológicamente aceptable, y del 0,1 al 0,4 % en peso, basado en el peso total de dicho vehículo, de estearato de magnesio; y

B) partículas micronizadas de bromuro de glicopironio, dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol deshidratado, como principios activos, en donde dicha formulación se obtiene mediante un proceso que comprende

i) mezclar la totalidad de dichas partículas gruesas de un excipiente fisiológicamente aceptable, la totalidad de dicho estearato de magnesio, una primera porción de dichas partículas micronizadas de un excipiente fisiológicamente aceptable, la totalidad de dichas partículas micronizadas de bromuro de glicopironio, dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol dihidratado en un recipiente de un mezclador con agitación a una velocidad de rotación no inferior a 16 rpm durante un tiempo no inferior a 60 minutos, para obtener una primera mezcla; y

ii) añadir la parte restante de dichas partículas micronizadas de un excipiente fisiológicamente aceptable a dicha primera mezcla, para obtener una segunda mezcla, y mezclar dicha segunda mezcla a una velocidad de rotación no inferior a 16 rpm durante un tiempo de al menos 120 minutos; por lo que la fracción de partículas extrafinas de cada principio activo está comprendida entre el 20 y el 35 %.

- 5 **10.** La formulación en polvo según la reivindicación 9, en donde dicho proceso comprende además: iii) seguir mezclando la formulación obtenida en ii) para lograr una distribución homogénea de los principios activos.
- 10 **11.** La formulación en polvo según las reivindicaciones 9 o 10, en la que dicha primera porción de dichas partículas micronizadas de un excipiente fisiológicamente aceptable es del 40 % al 60 %, basada en el peso total de todas dichas partículas micronizadas de un excipiente fisiológicamente aceptable.
- 15 **12.** La formulación en polvo según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en la que la fracción de partículas extrafinas de dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol dihidratado está comprendida entre el 20 y el 35 %, y la fracción de partículas extrafinas de bromuro de glicopironio está comprendida entre el 20 y el 30 %.
- 13.** La formulación en polvo según cualquiera de las reivindicaciones 9 o 12, en la que el excipiente fisiológicamente aceptable es monohidrato de alfa-lactosa.
- 20 **14.** La formulación en polvo según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en la que las partículas gruesas tienen un diámetro de masa comprendido entre 210 y 360 µm.
- 15.** Un dispositivo de inhalación de polvo seco lleno con la formulación de polvo seco de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14.
- 25 **16.** La formulación en polvo seco de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14 para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/o obstructiva de las vías respiratorias.
- 30 **17.** La formulación de polvo seco para su uso según la reivindicación 16, en donde la enfermedad es asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).