(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 928 688**

(51) Int. CI.:

A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2013 E 19167775 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2022 EP 3527196**

(54) Título: **Formulación en polvo seca que comprende un corticoesteroide y un beta-adrenérgico para administración por inhalación**

(30) Prioridad:

25.01.2012 EP 12152392

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.11.2022

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

MONARI, ELISA;
CANTARELLI, ANNA MARIA;
COCCONI, DANIELA y
PASQUALI, IRENE

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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

Formulación en polvo seca que comprende un corticoesteroide y un beta-adrenérgico para administración por inhalación

Campo técnico

La presente invención se relaciona con formulaciones para administración mediante inhalación, por medio de inhaladores de polvo seco.

En particular, la invención se relaciona con la formulación en polvo seca de la reivindicación 1 5 que comprende en combinación un corticoesteroide y un fármaco beta$_2$-adrenérgico, el inhalador de polvo seco de la reivindicación 10 y usos terapéuticos del mismo la formulación de polvo seco para uso de la reivindicación 11.

Base de la invención

Las sustancias activas entregadas comúnmente mediante inhalación incluyen broncodilatadores tales como agonistas de beta-2 adrenorreceptor y anticolinérgicos, corticoesteroides, anti-alérgicos y otros ingredientes activos que pueden ser administrados eficientemente mediante inhalación, incrementando así el índice terapéutico y reduciendo efectos laterales del material activo.

Formoterol, es decir 2'-hidroxi-5'-[(RS)-1-hidroxi-2{[(RS)-p-metoxi-α-metilfenetil]amino}etil]formanilida, particularmente su sal de fumarato (indicada aquí en lo sucesivo como FF), es un bien conocido agonista de receptor beta-2 adrenérgico, usado actualmente clínicamente en el tratamiento de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y desórdenes relacionados.

Dipropionato de beclometasona (BDP) es un potente esteroide antiinflamatorio, llamado (8S, 9R, 10S,11S, 13S, 14S, 16S,17R)-9-cloro-11-hidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-17-[2-(propioniloxi)acetil]-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il propionato, disponible bajo un amplio número de marcas, para la profilaxis y/o tratamiento de desórdenes respiratorios inflamatorios.

Actualmente está en el mercado una formulación para inhaladores de dosificación medida a presión (pMDIs) que contiene en combinación ambos ingredientes activos, ambos disueltos en una mezcla de HFA134a y etanol como co-solvente. Ha sido citada en la literatura como formulación FF/BDP extra-fina.

Dicha formulación suministra una elevada deposición en el pulmón y distribución uniforme a través del árbol bronquial, y se caracteriza por el hecho según el cual es capaz de entregar una elevada fracción de partículas que tienen un diámetro igual o menor a 1.1 micron. En particular, mediante actuación del inhalador, da lugar a una fracción respirable de aproximadamente 40% y una fracción de partículas que tienen un diámetro igual o menor a 1.1 micrón, de aproximadamente 12% para ambos ingredientes activos.

La mayor ventaja de dicha formulación se relaciona con la penetración mejorada dentro de la parte distal bronquiolo-alveolar del árbol respiratorio, donde se sabe que la inflamación juega un papel en la exacerbación espontánea de síntomas de asma y donde se sabe que la densidad de los receptores beta-2 adrenérgicos, es particularmente alta.

Sin embargo, a pesar de su popularidad, las formulaciones pMDI pueden tener algunas desventajas en particular en pacientes mayores y pediátricos, principalmente debido a su dificultad para sincronizar la actuación del dispositivo con la inspiración.

Los inhaladores de polvo seco (DPIs) constituyen una alternativa válida a los MDIs para la administración de fármacos por las vías respiratorias.

Por otro lado, los fármacos pretendidos para inhalación como polvos secos deberían ser usados en la forma de partículas micronizadas. Su contribución volumétrica podría representar un obstáculo para diseñar una formulación terapéuticamente equivalente a una en la cual los fármacos sean entregados en forma de gotas líquidas.

El documento WO 01/78693 divulga una formulación en polvo seca que comprende en combinación formoterol y BDP como ingrediente activo, y como un vehículo, una fracción de partículas gruesas y una fracción hecha de partículas finas de excipiente y estearato de magnesio.

Por su actuación, la fracción respirable de BDP es aproximadamente 40%, mientras la de formoterol es aproximadamente 47%.

Más recientemente Mariotti et al (congreso anual de European Respiratory Society realizado en Amsterdam entre 24 y 28 de septiembre de 2011), presentaron datos sobre una formulación de FF/BDP en polvo seca que tiene una fracción respirable de aproximadamente 70% para ambos ingredientes activos.

Por ello, es un objetivo de la invención suministrar una formulación en polvo para DPIs que comprende formoterol fumarato y BDP en combinación, superando los problemas indicados anteriormente y en particular suministrar una

formulación en polvo que tiene características terapéuticas que se ajustan a aquellas de la formulación correspondiente de pMDI en forma de solución.

El problema es solucionado con la formulación de la presente invención.

Resumen de la invención

La invención está definida por las reivindicaciones. Cualquier asunto objeto que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona únicamente con fines informativos.

La invención está dirigida a una formulación en polvo seca para uso en un inhalador de polvo seco (DPI), que comprende:

a) una fracción de partículas finas hecha de una mezcla compuesta por 90 a 99.5 por ciento en peso de partículas de monohidrato de alfa lactosa y 0.5 a 10 por ciento en peso de estearato de magnesio, donde dicha mezcla tiene una mediana de diámetro de masa menor a 20 micrones;

b) una fracción de partículas gruesas constituida por monohidrato de alfa-lactosa que tiene una mediana de diámetro de masa igual a o mayor a 100 micrones, en la que la relación entre las partículas finas y las partículas gruesas está entre 1:99 y 30:70 por ciento en peso; y

c) dihidrato de formoterol fumarato en combinación con beclometasona dipropionato (BDP) como ingrediente activo en forma de partículas micronizadas;

en la que i) no más de 10% de dichas partículas de BDP tiene un diámetro de volumen menor a 0.6 micrones y el d(v,0.1) está comprendido entre 0.8 y 1 micrón, ii) no más de 50% de dichas partículas tiene un diámetro de volumen comprendido entre 1.5 micrones y 2.0 micrones y el d(v,0.5) está comprendido entre 1.5 y 2.0 micrones, y iii) por lo menos 90% de dichas partículas tiene un diámetro de volumen menor a 4.7 micrones y el d(v,0.9) está comprendido entre 3.0 y 4.0 micrones; en la que dichas partículas de BDP se caracterizan además por un intervalo de tamaño de partícula, definido como [d(v,0.9) - d(v,0.1)]/d(v,0.5), comprendido entre 1.2 y 2.2;

por lo que dicho diámetro de volumen se determina por difracción láser usando un aparato Malvern; y

por lo que dicha formulación es terapéuticamente equivalente a una formulación correspondiente para inhaladores de dosificación medida a presión (pMDIs) que contiene los ingredientes activos anteriores disueltos en una mezcla de etanol como codisolvente y propelente HFA134a.

En un segundo aspecto, la invención se refiere a un inhalador de polvo seco empacado con la formulación en polvo seca anterior. en el que el inhalador de polvo seco libera de 6 a 12 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato y de 50 a 200 microgramos de BDP por actuación.

En un tercer aspecto, la invención se refiere a la formulación reivindicada, para el uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias, tal como asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

Definiciones

Por el término "fisiológicamente aceptable" se entiende una sustancia inerte farmacológicamente segura.

Por "dosificación efectiva terapéuticamente diaria" se entiende la cantidad de ingrediente activo administrada por inhalación, por actuación del inhalador.

Dicha dosificación diaria puede ser entregada en una o más actuaciones (disparos o bocanadas) del inhalador.

Por el término "partículas finas" se entiende partículas que tienen un tamaño de hasta algunas décimas de micrón.

Por el término "micronizado" se entiende una sustancia que tiene un tamaño de unos pocos microns.

Por el término "grueso" se entienden partículas que tienen un tamaño de uno o algunos cientos de micrones.

En términos generales, el tamaño de partícula de partículas es cuantificado midiendo el diámetro característico de esfera equivalente, conocido como diámetro de volumen, mediante difracción láser.

El tamaño de partícula puede ser cuantificado también midiendo el diámetro de masa, por medio de instrumentos adecuados conocidos tales como, por ejemplo, el sistema de análisis con criba.

El diámetro de volumen (VD) se relaciona con el diámetro de masa (MD) mediante la densidad de las partículas (asumiendo una densidad independiente del tamaño para las partículas).

En el presente documento, el tamaño de partícula de los ingredientes activos es expresado en términos de diámetro

de volumen, mientras el del excipiente es expresado en términos de diámetro de masa.

Las partículas tienen una distribución normal (gaussiana), la cual está definida en términos de la mediana de diámetro de volumen o masa (VMD o MMD) que corresponde al diámetro de volumen o masa de 50 por ciento en peso de las partículas, y, opcionalmente, en términos de diámetro de volumen o masa de 10% y 90% de las partículas, respectivamente.

Otra aproximación común para definir la distribución de tamaño de partículas es citar tres valores: i) la mediana de diámetro de volumen d(v,0.5) que es el diámetro de volumen donde 50% de la distribución está por encima y 50% está por debajo; ii) d(v,0.9), donde 90% de la distribución de volumen está por debajo de este valor; iii) d(v,0.1), donde 10% de la distribución de volumen está por debajo de este valor. El intervalo es el ancho de la distribución basado en los cuantiles 10%, 50% y 90% y es calculado de acuerdo con la fórmula.

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

Con formación de aerosol, el tamaño de partícula es expresado como diámetro aerodinámico de masa (MAD) y la distribución de tamaño de partícula como mediana de diámetro aerodinámico de masa (MMAD). El MAD indica la capacidad de las partículas de ser transportadas suspendidas en una corriente de aire. El MMAD corresponde al diámetro aerodinámico de masa de 50 por ciento en peso de las partículas.

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

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

El término "buena capacidad de flujo" se refiere a una formulación que es manipulada fácilmente durante el proceso de manufactura y es capaz de asegurar una entrega exacta y reproducible de la dosificación terapéuticamente efectiva.

Las características de flujo pueden ser evaluadas mediante diferentes pruebas tales como ángulo de reposo, índice de Carr, relación de Hausner o rata de flujo a través de un orificio.

En el contexto de la presente aplicación, las propiedades de flujo fueron probadas midiendo la rata de flujo a través de un orificio, de acuerdo con el método descrito en European Pharmacopeia (Eur. Ph.) 7.3, 7ª edición.

La expresión "buena homogeneidad" se refiere a una formulación en la cual, mediante mezcla, la uniformidad de distribución del ingrediente activo, expresada como coeficiente de variación (CV) también conocido como desviación estándar relativa (RSD), es menor a 2.5%, preferiblemente igual a o menor a 1.5%.

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

La fracción respirable, también denominada fracción de partícula fina (FPF), es evaluada in vitro usando un aparato adecuado tal como el sistema de impacto de cascada de Andersen (ACI), sistema de choque líquido en varias etapas (MLSI) o sistema de impacto de próxima generación (NGI), preferiblemente por ACI, de acuerdo con los procedimientos reportados en las farmacopeas comunes, en particular en European Pharmacopeia (Eur. Ph.) 7.3, 7ª edición.

Es calculada mediante la relación en porcentaje entre la masa de partícula fina (anteriormente dosificación de partícula fina) y la dosificación entregada.

La dosificación entregada es calculada a partir de la exposición acumulada en el aparato, mientras la masa de partícula fina es calculada a partir de la deposición de partículas que tienen un diámetro < 5.0 micrones.

El término "prevención" indica una aproximación para reducir el riesgo de inicio de una enfermedad.

El término "tratamiento" indica una aproximación para obtener resultados benéficos o deseados, incluyendo resultados clínicos. Los resultados clínicos benéficos o deseados pueden incluir, pero no están limitados a, alivio o mejora de uno o más síntomas o condiciones, disminución de la extensión de la enfermedad, estado estabilizado (es decir sin empeorar) de la enfermedad, prevención de dispersión de la enfermedad, retardo o ralentización del progreso de la enfermedad, mejora o paliación del estado de la enfermedad y remisión (sea parcial o total), sea detectable o no detectable. El término puede indicar también la prolongación de supervivencia, comparado con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento.

El término "cobertura" se refiere al recubrimiento de la superficie de las partículas de excipiente, por formación de una película delgada de estearato de magnesio, alrededor de dichas partículas.

Descripción detallada de la invención

La invención está dirigida a una formulación en polvo seca de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en un inhalador de polvo seco (DPI), que comprende una fracción a) de partículas finas, una fracción b) de partículas gruesas y dihidrato de formoterol fumarato (FF) en combinación con beclometasona dipropionato (BDP) como ingredientes activos, que tiene las características divulgadas aquí.

Las fracciones a) y b) constituyen las partículas "vehículo".

Se ha hallado de manera sorprendente, que, con objeto de obtener una formulación en polvo seca de FF/BDP, terapéuticamente equivalente a la correspondiente formulación de pMDI que está actualmente en el mercado, es necesario generar una mayor fracción respirable (FPF) así como una mayor fracción de partículas que tienen un diámetro igual o menor a 1.1 micrón, para ambos ingredientes activos.

Se ha hallado también que esto puede ser logrado mediante control estricto del tamaño de partícula del BDP micronizado, y preferiblemente de su Area Superficial Específica.

De manera inesperada, en verdad se ha hallado adicionalmente que mediante el ajuste de la distribución de tamaño de partículas de BDP a los valores reivindicados aquí, no sólo aumenta su fracción respirable, sino también la de formoterol fumarato (más de 60% vs aproximadamente 47%).

Además, el uso de un BDP micronizado caracterizado por tal distribución de tamaño de partícula seleccionada, estrecha y bien definida, permite una mejor reproducibilidad de su fracción (FPF) de partícula fina durante la administración repetida.

La formulación de acuerdo con la invención permite también una buena homogeneidad de los ingredientes activos, una buena capacidad de fluidez y adecuada estabilidades física y química en el inhalador antes del uso, para propósitos farmacéuticos.

Las partículas gruesas de excipiente y las partículas finas de excipiente están constituidas por monohidrato de α-lactosa.

La fracción a) de partículas finas tiene que tener una mediana de diámetro de masa (MMD) menor a 20 micrones, de manera ventajosa igual a o menor a 15 micrones, preferiblemente igual a menos de 10 micrones, incluso más preferiblemente igual a o menor a 6 micrones.

De manera ventajosa, el diámetro de masa de 90% de las partículas finas a) es menor a 35 micrones, más ventajosamente menor a 25 micrones, preferiblemente menor a 15 micrones, incluso más preferiblemente menor a 10 micrones.

La relación entre las partículas de monohidrato de alfa-lactosa y estearato de magnesio dentro de la fracción a) puede variar dependiendo de las dosificaciones los ingredientes activos. En la presente invención, dicha fracción está compuesta por 90 a 99.5% en peso de partículas de monohidrato de alfa-lactosa y 0.5 a 10% en peso de estearato de magnesio, preferiblemente de 95 a 99% de partículas de monohidrato de alfa-lactosa y 1 a 5% de estearato de magnesio. Una relación preferida es 98% de partículas de monohidrato de alfa-lactosa y 2% de estearato de magnesio.

De manera ventajosa, por lo menos 90% en peso de las partículas de estearato de magnesio tiene un diámetro de masa inicial de no más de 35 micrones y una MMD de no más de 15 micrones, preferiblemente no más de 10 micrones.

De manera ventajosa, el estearato de magnesio puede cubrir la superficie de las partículas de monohidrato de alfa-lactosa de modo que la extensión de la cobertura de superficie es por lo menos de 5%, preferiblemente más de 10%, más preferiblemente más de 15%, incluso más preferiblemente igual a o más de 35%.

La extensión de la cobertura de superficie, que indica el porcentaje de la superficie total de las partículas de monohidrato de alfa-lactosa recubiertas con estearato de magnesio, puede ser determinada mediante medición del ángulo de contacto con agua, y entonces aplicando la ecuación conocida en la literatura como Cassie y Baxter, citada en la página 338 de Colombo I et al Il Farmaco 1984, 39(10), 328-341 y reportada abajo.

$$\cos\vartheta_{\text{mezcla}} = f_{MgSt}\cos\vartheta_{Mgst} + f_{\text{lactosa}}\cdot\cos\vartheta_{\text{lactosa}}$$

donde f_{MgSt} y f_{lactosa} son las fracciones de área superficial de estearato de magnesio y de monohidrato de alfa-lactosa;

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

$\vartheta_{\text{lactosa}}$ es el ángulo de contacto con agua de monohidrato de alfa-lactosa

$\vartheta_{\text{mezcla}}$ son los valores experimentales de ángulo de contacto.

Para el propósito de la invención, el ángulo de contacto puede ser determinado con métodos que se basan

esencialmente en una medida goniométrica. Esto implica la observación directa del ángulo formado entre el sustrato sólido y el líquido que está bajo prueba. Por ello es bastante simple de llevar a cabo, estando la única limitación relacionada con un posible sesgo que proviene de la variabilidad entre operadores. Sin embargo, debería enfatizarse que esta limitación puede ser superada mediante la adopción de un procedimiento completamente automatizado, tal como un análisis de imagen asistido por computador. Una aproximación particularmente útil es el método sésil o de gota estática, que es llevado típicamente a cabo mediante deposición de una gota de líquido sobre la superficie del polvo en forma de disco obtenido mediante compactación (método de disco de polvo comprimido).

La extensión en la cual el estearato de magnesio cubre la superficie de las partículas de monohidrato de alfa-lactosa puede ser determinada mediante microscopía de barrido electrónico (SEM), una técnica analítica versátil bien conocida.

Tal microscopio puede estar equipado con un sistema de análisis EDX (un sistema de análisis de dispersión de rayos X de electrones), que puede producir una imagen selectiva de ciertos tipos de átomos, por ejemplo átomos de magnesio. De esta forma es posible obtener un conjunto claro de datos sobre la distribución de estearato de magnesio sobre la superficie de las partículas de monohidrato de alfa-lactosa.

La SEM puede ser combinada de modo alternativo con espectroscopía IR o Raman, para determinar la extensión del recubrimiento, de acuerdo con procedimientos conocidos.

Otra técnica analítica que puede ser usada ventajosamente es espectroscopía de rayos X de fotoelectrones (XPS), mediante la cual ha sido posible calcular tanto la extensión del recubrimiento como la profundidad de la película de estearato de magnesio alrededor de las partículas de monohidrato de alfa-lactosa.

La fracción a) de partículas finas puede ser preparada de acuerdo con uno de los métodos divulgados en el documento WO 01/78693. Preferiblemente, podría ser preparado mediante co-micronización, más preferiblemente usando un molino de bola. En algunos casos, puede hallarse ventajosa la co-molienda durante por lo menos dos horas, aunque se notará que el tiempo de tratamiento dependerá en general del tamaño inicial de partículas del monohidrato de alfa-lactosa y la reducción de tamaño deseado que va a obtenerse.

En una realización preferida de la invención, las partículas son co-micronizadas partiendo de partículas de monohidrato de alfa-lactosa que tienen un diámetro de masa menor a 250 micrones y partículas de estearato de magnesio que tienen un diámetro de masa menor a 35 micrones usando un molino de chorro, preferiblemente en atmósfera inerte, por ejemplo bajo nitrógeno.

El monohidrato de alfa-lactosa, que está disponible comercialmente por ejemplo, como Meggle D 30 o Spherolac 100 (Meggle, Wasserburg, Alemania), se usa como excipiente de partida.

Opcionalmente, la fracción a) de partículas finas puede ser sometida a un paso de acondicionamiento de acuerdo con las condiciones divulgadas en el documento pendiente n. WO 2011/131663, que divulga un proceso para preparar partículas portadoras para formulaciones de polvo seco para inhalación que tienen cargas electrostáticas reducidas.

Las partículas gruesas de monohidrato de alfa-lactosa de la fracción b) deben tener una DMM de al menos 100 micrones, preferiblemente mayor de 125 micrones, más preferiblemente igual o mayor de 150 micrones, aún más preferiblemente igual o mayor de 175 micrones.

De manera ventajosa, todas las partículas gruesas tienen un diámetro de masa en el intervalo de 50-1000 micrones, preferiblemente comprendido entre 60 y 500 micrones.

En ciertas realizaciones de la invención, el diámetro de masa de dichas partículas gruesas podría estar comprendido entre 80 y 200 micrones, preferiblemente entre 90 y 150 micrones, mientras en otra realización el diámetro de masa puede estar comprendido entre 200 y 400 micrones, preferiblemente entre 210 y 355 micrones.

En una realización preferida de la invención, el diámetro de masa de las partículas gruesas está comprendido entre 210 y 355 micrones.

En general, la persona experta en la técnica seleccionará el tamaño más apropiado de las partículas gruesas de excipiente, mediante cribado usando un clasificador apropiado.

Cuando el diámetro de masa de las partículas gruesas está comprendido entre 200 y 400 micrones, las partículas gruesas de excipiente tienen preferiblemente una superficie fisurada relativamente alta, esto es, sobre la cual hay fisuras y valles y otras regiones deprimidas, denominadas aquí colectivamente como fisuras. Las partículas gruesas “relativamente altamente fisuradas” pueden ser definidas en términos de índice de fisura o coeficiente de rugosidad, como se describe en el documento WO 01/78695 y WO 01/78693, y pueden caracterizarse de acuerdo con la descripción reportada aquí. Dichas partículas gruesas pueden ser caracterizadas también en términos de densidad después de compactación o volumen de intrusión total, medido como se reporta en WO 01/78695.

La densidad después de compactación de dichas partículas gruesas es ventajosamente menor a 0.8 g/cm^3, preferiblemente entre 0.8 y 0.5 g/cm^3. El volumen de intrusión total es de por lo menos 0.8 cm^3, preferiblemente por lo

menos 0.9 cm^3.

La relación entre la fracción a) de partículas finas y la fracción b) de partículas gruesas está comprendida entre 1:99 y 30:70 % en peso, preferiblemente entre 2:98 y 20:80% en peso. En una realización preferida, la relación está comprendida entre 10:90 y 15:85% en peso, incluso más preferiblemente es de 10:90 en peso.

El paso de mezcla de las partículas b) gruesas de excipiente y las partículas a) finas es llevado a cabo típicamente en un mezclador adecuado, por ejemplo mezcladores de tambor tales como Turbula^{MR}, en mezcladores rotativos o mezcladores instantáneos tales como Diosna^{MR} durante por lo menos 5 minutos, preferiblemente durante por lo menos 30 minutos, más preferiblemente durante por lo menos dos horas. En una ruta general, la persona experta en la técnica ajustará el tiempo de mezcla y la velocidad de rotación del mezclador, para obtener una mezcla homogénea.

Cuando se desean partículas gruesas esferonizadas de excipiente, con objeto de obtener pellas duras de acuerdo con la definición reportada anteriormente, el paso de mezcla será llevado a cabo típicamente durante por lo menos cuatro horas.

Todas las partículas micronizadas de beclometasona dipropionato (BDP) se caracterizan por una distribución de tamaño de partícula seleccionada, estrecha y bien definida como se reivindica, de modo que: i) no más de 10% de dichas partículas tiene un diámetro de volumen menor a 0.6 micrón, preferiblemente igual a o menor a 0.7 micrón; ii) no más de 50% de dichas partículas tiene un diámetro de volumen comprendido entre 1.5 micron y 2.0 micrones, preferiblemente entre 1.6 y 1.9 micrón; y iii) por lo menos 90% de dichas partículas tiene un diámetro de volumen menor a 4.7 micrones, preferiblemente igual a o menor a 4.0 micrones, más preferiblemente igual a o menor a 3.8 micrones.

La distribución de tamaño particular de BDP se caracteriza por: un d(v0.1) comprendido entre 0.8 y 1.0 micrón, preferiblemente entre 0.85 y 0.95 micrón; un d(v0.5) comprendido entre 1.5 y 2.0 micrones, preferiblemente entre 1.6 y 1.9 micrones; y un d(v0.9) comprendido entre 3.0 y 4.0 micrones.

Sin embargo, el ancho de distribución de tamaño de partícula de dichas partículas de BDP, expresado como un intervalo, debe estar comprendido entre 1.2 y 2.2, preferiblemente entre 1.3 y 2.1, más preferiblemente entre 1.6 y 2.0, de acuerdo con Chew et al J Pharm Pharmaceut Sci 2002, 5, 162-168, el intervalo corresponde a [d(v,0.9) - d(v,0.1)]/d(v,0.5).

De manera ventajosa, por lo menos 99% de dichas partículas [d(v,0.99)] tiene un diámetro igual a o menor a 6.0 micrones, y sustancialmente todas las partículas tienen un diámetro de volumen comprendido entre 6.0 y 0.4 micrones, preferiblemente entre 5.5 y 0.45 micrones.

El tamaño de las partículas de los ingredientes activos es determinado midiendo el diámetro característico de esfera equivalente, conocido como diámetro de volumen, mediante difracción láser. En la presente invención, y en particular en los ejemplos reportados, el diámetro de volumen ha sido determinado usando un aparato Malvern. Las personas expertas en la técnica pueden usar otros aparatos equivalentes, pero estas realizaciones no son de acuerdo con la invención.

Ventajosamente, las partículas micronizadas de BDP tienen también un Area Superficial Específica comprendida entre 5.5 y 7.0 m^2/g, preferiblemente entre 5.9 y 6.8 m^2/g. El Area Superficial Específica es determinada mediante el método de adsorción de nitrógeno de Brunauer-Emmett-Teller (BET), de acuerdo con un procedimiento conocido en la técnica.

Todas las partículas micronizadas de dihidrato de formoterol fumarato pueden tener un diámetro menor a 10 micrones, preferiblemente menor a 6 micrones. De manera ventajosa, por lo menos 90% de las partículas tiene un diámetro de volumen menor a 5.0 micrones. En una realización particular, la distribución de tamaño de partícula es tal que: i) no más de 10% de las partículas tiene un diámetro de volumen menor a 0.8 micrón, ii) no más de 50% de las partículas tiene un diámetro de volumen menor a 1.7 micrón; y iii) por lo menos 90% de las partículas tiene un diámetro de volumen menor a 5.0 micrones. el dihidrato de formoterol fumarato micronizado utilizado en la formulación de la invención se caracteriza de manera ventajosa también por un Area Superficial Específica comprendida entre 5 y 7.5 m^2/g, preferiblemente entre 5.2 y 6.5 m^2/g, más preferiblemente entre 5.5 y 5.8 m^2/g.

Ambos ingredientes activos micronizados utilizados en la formulación de la invención pueden ser preparados mediante molienda en un molino adecuado. Preferiblemente son preparados mediante molienda usando un molino de energía fluida convencional, tal como micronizadores de molino de chorro comercialmente disponibles que tienen cámaras de molienda de diferentes diámetros. Dependiendo del tipo de aparato y tamaño del lote, la persona experta en la técnica ajustará de manera adecuada los parámetros de molienda, tales como la presión de operación, la rata de alimentación y otras condiciones operativas para lograr el tamaño deseado de partícula.

En particular, para alcanzar la distribución de tamaño de partícula de BDP reivindicada, es altamente ventajoso utilizar un micronizador de molino de chorro que tiene una cámara de molienda de un diámetro de 300 mm.

En una realización preferida, la invención está dirigida a una formulación en polvo seca caracterizada por las características de la reivindicación 1, en donde dicha formulación es para uso en un inhalador de polvo seco (DPI) y

más específicamente comprende:

a) una fracción de partículas finas hecha de una mezcla compuesta por 98 por ciento en peso de partículas de monohidrato de alfa-lactosa y 2 por ciento en peso de estearato de magnesio, donde dicha mezcla tiene una mediana de diámetro de masa igual a o menor a 6 micrones;

b) una fracción de partículas gruesas constituida por monohidrato de alfa-lactosa que tiene un diámetro de masa comprendido entre 212 y 355 micrones y la relación entre las partículas finas y las partículas gruesas es 10:90 por ciento en peso; y

c) dihidrato de formoterol fumarato en combinación con beclometasona dipropionato (BDP) como ingrediente activo, ambos en forma de partículas micronizadas; en la que i) no más de 10% de dichas partículas de BDP tiene un diámetro [d(v,0.1)] menor a 0.7 micrón; ii) no más de 50% de dichas partículas tiene un diámetro [d(v,0.5)] comprendido entre 1.6 micrón y 1.9 micrón; y iii) por lo menos 90% de dichas partículas tiene un diámetro menor a 4.0 micrones.

Como un aspecto adicional que no está cubierto por las reivindicaciones, el proceso para la preparación de la formulación en polvo seca divulgado en el presente documento comprende el paso de mezcla de la fracción a) de partículas finas, y la fracción b) de partículas gruesas con ambos ingredientes activos micronizados.

Las partículas portadoras que comprenden la fracción de partículas finas y la fracción de partículas gruesas pueden ser preparadas mediante mezcla en aparatos adecuados conocidos por la persona experta, por ejemplo un mezclador Turbula^{MR}. Las dos fracciones son mezcladas preferiblemente en un mezclador Turbula^{MR} que opera a una velocidad de rotación de 16 r.p.m. durante un período comprendido entre 30 y 300 minutos, preferiblemente entre 150 y 240 minutos.

La mezcla de las partículas portadoras con las partículas de ingredientes activos puede ser llevada a cabo mediante mezcla de los componentes en aparatos adecuados conocidos por la persona experta, tales como mezclador Turbula^{MR} por un periodo suficiente para alcanzar la homogeneidad del ingrediente activo en la mezcla final, preferiblemente comprendido entre 30 y 120 minutos, más preferiblemente entre 45 y 100 minutos.

De modo opcional, en una realización preferida, se mezcla primero un ingrediente activo con una porción de las partículas portadoras y la mezcla resultante es forzada a través de una criba, entonces se mezclan con la mezcla cribada, el ingrediente activo adicional y la parte remanente de partículas portadoras; y finalmente, la mezcla resultante es cribada a través de una criba, y mezclada nuevamente.

La persona diestra seleccionará el tamaño de malla de la criba, dependiendo del tamaño de partícula de las partículas gruesas.

La relación entre las partículas portadoras y el ingrediente activo dependerá del tipo de dispositivo inhalador usado, y de la dosificación requerida.

De manera ventajosa, la formulación de la invención puede ser adecuada para entregar una cantidad terapéutica de ambos ingredientes activos, en una o más actuaciones (disparos o bocanadas) del inhalador.

Por ejemplo, las formulaciones serán adecuadas para entregar 6-12 µg de formoterol (como dihidrato de fumarato) por actuación, especialmente 6 µg o 12 µg por actuación, y 50-200 µg de beclometasona dipropionato por actuación, especialmente 50, 100 o 200 µg por actuación.

La dosificación diaria terapéuticamente efectiva puede variar de 6 µg a 24 µg para formoterol y de 50 µg a 800 µg La formulación en polvo seca de la invención puede ser utilizada con cualquier inhalador de polvo seco.

Los inhaladores de polvo seco (DPIs) pueden ser divididos en dos tipos básicos: i) inhaladores de dosificación individual, para la administración de dosificaciones del compuesto activo individuales subdivididas; usualmente cada dosificación individual es empacada en una cápsula;

ii) inhaladores de varias dosificaciones cargados previamente con cantidades de principios activos, suficientes para ciclos de tratamiento más largos.

Dicha formulación en polvo seca es particularmente adecuada para dosificaciones múltiples de DPIs, que comprende un reservorio desde el cual pueden retirarse dosificaciones terapéuticas individuales, por demanda a través de la actuación del dispositivo, por ejemplo el descrito en el documento WO 2004/012801. Otros dispositivos de varias dosificaciones que pueden ser usados son por ejemplo el DISKUS^{MR} de GlaxoSmithKline, el TURBOHALER^{MR} de AstraZeneca, TWISTHALER^{MR} de Schering y CLICKHALER^{MR} de Innovata. Como ejemplos comercializados de dispositivos de dosificación individual, pueden mencionarse ROTOHALER^{MR} de GlaxoSmithKline y HANDIHALER^{MR} de Boehringer Ingelheim.

En una realización preferida de la invención, la formulación en polvo seca es empacada en el DPI divulgado en el documento WO 2004/012801.

En caso que deba evitarse el ingreso de humedad a la formulación, puede desearse envolver el DPI en un empaque flexible capaz de resistir el ingreso de humedad, tal como el divulgado en el documento EP 1760008.

La administración de la formulación de la invención puede ser indicada para la prevención y/o tratamiento de un amplio intervalo de condiciones, incluyendo desórdenes respiratorios tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y asma de todos los tipos y severidad.

Otros desórdenes respiratorios caracterizados por la obstrucción de las vías respiratorias periféricas, como un resultado de la inflamación y presencia de moco, tal como bronquiolitis obstructiva crónica, y bronquitis crónica, pueden beneficiarse también con este tipo de formulación.

Mediante los siguientes ejemplos se ilustra en detalle la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1 -preparación de diferentes lotes de partículas micronizadas de beclometasona dipropionato

Se molieron diferentes lotes de beclometasona dipropionato en un micronizador de molino de chorro MC JETMILL® 300 (Jetpharma Sa, Suiza) que tenía una cámara de molienda de un diámetro de 300 mm.

Los lotes micronizados fueron caracterizados en términos de distribución de tamaño de partícula y Area Superficial Específica.

El tamaño de partícula fue determinado mediante difracción láser usando un aparato Malvern. El parámetro tomado en consideración fue el VD en micrones de 10%, 50% y 90% de las partículas, expresado como d(v,0.1), d(v,0.5) y d(v,0.9), respectivamente, el cual corresponde al diámetro de masa asumiendo una densidad independiente del tamaño para las partículas. Se reporta también el intervalo [d(v,0.9) - d(v,0.1)]/d(v,0.5). El Area Superficial Específica (SSA) fue determinada mediante adsorción BET de nitrógeno, usando un aparato Coulter SA3100, como una media de tres determinaciones.

En la Tabla 1 se reportan nuevos datos relevantes.

Tabla 1 - Distribución de tamaño de partícula y Area Superficial Específica (SSA) de diferentes lotes de beclometasona dipropionato micronizado (El lote 3 no es de acuerdo con la invención)

Tamaño de partícula (µm)	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 4
d (v, 0.1)	0.86	0.96	0.95	0.91
d (v, 0.5)	1.63	1.81	1.71	1.84
d (v, 0.9)	3.15	3.33	2.97	3.76
Intervalo	1.41	1.31	1.19	1.54
SSA (m^2/g)	6.61	5.90	6.12	6.28

Ejemplo 2 - Preparación de la fracción a) de partículas finas

Se prepararon aproximadamente 40 kg de co-partículas micronizadas.

Se comicronizaron partículas de monohidrato de α-lactosa que tenían un diámetro menor a 250 micrones (Meggle D 30, Meggle), y partículas de estearato de magnesio que tenían un tamaño menor a 35 micrones, en una relación 98:2 por ciento en peso, en un molino de chorro operando bajo nitrógeno para obtener la fracción a) de partículas finas.

Al final del tratamiento, dichas partículas co-micronizadas tienen una mediana de diámetro de masa (MMD) de aproximadamente 6 micrones.

Ejemplo 3 - Preparación del “vehículo" [fracción a) + fracción b)]

Se mezcló una muestra de las partículas finas del Ejemplo 2 con partículas gruesas fisuradas de monohidrato de α-lactosa que tenían un diámetro de masa comprendido entre 212 - 355 micrones, y obtenidas mediante cribado, en la relación 90:10 por ciento en peso.

La mezcla fue llevada a cabo en un mezclador Turbula operando a una velocidad de rotación de 16 r.p.m. por un periodo de 240 minutos.

La mezcla resultante de partículas es denominada en lo sucesivo el "vehículo".

Ejemplo 4 - Preparación de la formulación en polvo seca

Una porción del "vehículo" como se obtuvo en el Ejemplo 3 fue mezclada con dihidrato de formoterol fumarato (FF)

micronizado, en un mezclador Turbula por 30 minutos a 32 r.p.m. y la mezcla resultante fue forzada a través de una criba con tamaño de malla de 0.3 mm (300 micrones).

Se mezclaron el lote 1 o 4 de beclometasona dipropionato (BDP) micronizado como se obtuvo en el Ejemplo 1 y la parte remanente del "vehículo" en un mezclador Turbula por 60 minutos a 16 r.p.m. con la mezcla cribada, para obtener la formulación final.

La relación de los ingredientes activos a 10 mg del "vehículo" es 6 microgramos de dihidrato de FF (dosificación teórica entregada 4.5 microgramos) y 100 microgramos de BDP.

Se caracterizaron las formulaciones en polvo en términos de desempeños del aerosol, después de cargarlas en el inhalador de polvo seco descrito en el documento WO 2004/012801.

La evaluación del desempeño del aerosol fue llevada a cabo usando el sistema de impacto de cascada de Andersen (ACI), de acuerdo con las condiciones reportadas en la European Pharmacopeia 6ª edición 2008, par. 2.9.18, páginas 293-295.

Después de la formación de aerosol de 3 dosificaciones, se desmontó el ensamble del aparato ACI y se recuperaron las cantidades de fármaco depositado en las etapas, mediante lavado con una mezcla de solventes y luego se cuantificaron mediante Cromatografía Líquida de Alto Desempeño (HPLC). Se calcularon los siguientes parámetros: i) la dosificación entregada, que es la cantidad de fármaco entregada desde el dispositivo, recuperada en el sistema de impacto; ii) la masa de partícula fina (FPM) que es la cantidad de dosificación entregada que tiene un tamaño de partícula igual a o menor a 5.0 micrones; iii) la fracción de partícula fina (FPF) que es el porcentaje de la dosificación de partícula fina; iv) la MMAD.

Los resultados (valor medio ± S.D) se reportan en la Tabla 2.

Tabla 2 - Desempeños del aerosol

Muestra	Lote 1	Lote 4
FF		
Dosis entregada [µg]	5.5 (± 0.2)	5.1 (± 0.3)
Masa de partícula fina < 5 µm [µg]	3.4(± 0.3)	3.2 (± 0.2)
Fracción de partícula fina < 5 µm [%]	62.8 (±2.4)	63.0 (±2.2)
Masa de partícula fina < 1 µm [µg]	0.9 (±0.1)	0.8 (±0.1)
Fracción de partícula fina < 1 µm [%]	16.9 (±1.0)	15.6 (±0.4)
MMAD [µm]	1.69 (± 0.0)	1.75 (±0.0)
BDP		
Dosis entregada [µg]	89.8 (±3.7)	88.2 (±3.5)
Masa de partícula fina [µg]	54.0 (±4.0)	52.4 (±2.9)
Fracción de partícula fina [%]	60.1 (±2.3)	59.4 (±1.8)
Masa de partícula fina < 1 µm [µg]	24.2 (±2.5)	23.1 (±1.7)
Fracción de partícula fina < 1 µm [%]	26.9 (±1.9)	26.2 (±1.2)
MMAD [µm]	1.23 (±0.1)[a]	1.25 (±0.1)[a]
[a] GSD que es la desviación estándar geométrica		

A partir de los datos de la tabla 2, puede apreciarse que las formulaciones preparadas usando los lotes micronizados de BDP del Ejemplo 1 muestran una mayor fracción respirable (FPF), para los dos ingredientes activos (ligeramente más de 60%) que la formulación correspondiente de pMDI que está actualmente en el mercado (aproximadamente 40%).

Ellos dan lugar también a una mayor fracción de partículas que tienen un diámetro igual o menor a 1.1 micrón (más de 25% para los dos ingredientes activos).

Ejemplo 5 - Equivalencia terapéutica de formulación en polvo seca de FF/BDP de la invención con la correspondiente formulación pMDI que está actualmente en el mercado

El estudio fue diseñado para mostrar que la formulación en polvo seca de FF/BDP entregada vía el DPI divulgado en el documento WO 2004/012801, es terapéuticamente equivalente a la formulación correspondiente de pMDI en el mercado.

Diseño del estudio:

Un estudio clínico cruzado de 5 vías, ciego doble, de doble modelo.

Se aleatorizaron 69 pacientes asmáticos con FEV_1 60% a 90% pred. Las 5 dosificaciones individuales probadas fueron: 24/400 mg de FF/BDP vía DPI o pMDI, 6/100 mg de FF/BDP vía DPI o pMDI y placebo.

Objetivo primario:

FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ que es el área bajo la curva de volumen expiratorio forzado, para el periodo de tiempo 0 a 12 horas.

FEV_1 es la cantidad máxima de aire que puede ser exhalada con fuerza en un segundo.

Resultados

Para $FEV_1AUC_{0\text{-}12h}$, se demostró la no inferioridad entre las formulaciones, con dosificación baja y con dosificación alta.

Ambas dosificaciones fueron significativamente mejores que el placebo. Se mostró superioridad de elevada dosificación versus baja dosificación, para ambas formulaciones en $FEV_1AUC_{0\text{-}12h}$, alcanzando significancia estadística para DPI. La inocuidad y tolerabilidad fueron buenas y comparables.

Ejemplo 6 - Evidencia adicional de la equivalencia terapéutica de formulación en polvo seca de FF/BDP de la invención, con la formulación correspondiente de pMDI que está actualmente en el mercado

El propósito del estudio fue probar la eficacia de formulación en polvo seca 6/100 mg de FF/BDP entregada vía el DPI (en lo sucesivo FF/BDP DPI) divulgada en el documento WO 2004/012801 versus la misma dosificación de la correspondiente formulación de pMDI que está en el mercado (en lo sucesivo FF/BDP pMDI) y la formulación de 100 mg de BDP DPI que está en el mercado (Clenil Pulvinal®, en lo sucesivo BDP DPI).

Diseño del estudio:

Se llevó a cabo en pacientes adultos asmáticos un ensayo clínico de fase III, de 8 semanas, multinacional, multicentro, aleatorizado, doble ciego, de triple modelo, controlado activo, de grupo paralelo de 3 brazos.

Se administró una inhalación de cada formulación dos veces al día, durante un mes de tratamiento.

Objetivo primario:

Demostrar que FF/BDP DPI es no inferior a FF/BDP pMDI en términos de cambio de la línea base en todo el periodo de tratamiento, en promedio de pico de flujo expiratorio (PEF) de dosificación previa en la mañana.

PEF es la velocidad máxima de expiración de una persona, medida con un medidor de pico de flujo, un pequeño dispositivo manual usado para hacer seguimiento a la habilidad de una persona para respirar aire. Mide el flujo de aire a través de los bronquios y así el grado de obstrucción en las vías respiratorias.

Objetivos secundarios:

Evaluar la superioridad de FF/BDP DPI sobre BDP DPI en términos del cambio de la línea base en todo el periodo de tratamiento en promedio de PEF de dosificación previa;

Evaluar el efecto de FF/BDP DPI sobre otros parámetros de funcionamiento del pulmón y sobre medidas de resultado clínico, y la inocuidad y tolerabilidad.

Resultados:

Se ha demostrado la no inferioridad de FF/BDP DPI respecto a FF/BDP pMDI en términos de la variable eficacia primaria.

Se han obtenido los mismos resultados para PEF de dosificación previa en la tarde que para PEF de dosificación previa en la mañana

No se han observado diferencias significativas entre tratamientos en términos de variabilidad diaria de PEF.

Se ha demostrado también la superioridad sobre BDP DPI de FF/BDP DPI y de FF/BDP pMDI.

La formulación de FF/BDP DPI se tornó comparable con la de FF/BDP pMDI en términos de inocuidad tolerabilidad.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación en polvo seca para uso en un inhalador de polvo seco (DPI), que comprende:

a) una fracción de partículas finas hecha de una mezcla compuesta de 90 a 99.5 por ciento en peso de partículas de monohidrato de alfa-lactosa y 0.5 a 10 por ciento en peso de estearato de magnesio, teniendo dicha mezcla una mediana de diámetro de masa menor a 20 micrones;

b) una fracción de partículas gruesas constituida por monohidrato de alfa-lactosa que tiene una mediana de diámetro de masa igual a o superior a 100 micrones, en la que la relación entre las partículas finas y las partículas gruesas está entre 1:99 y 30:70 por ciento en peso; y

c) dihidrato de formoterol fumarato en combinación con beclometasona dipropionato (BDP) como ingrediente activo ambos en forma de partículas micronizadas; en la que i) no más del 10 % de dichas partículas de BDP tienen un diámetro de volumen inferior a 0.6 micrones y el d(v,0.1) está comprendido entre 0.8 y 1.0 micrones, ii) no más del 50 % de dichas partículas tienen un diámetro de volumen comprendido entre 1.5 micrones y 2.0 micrones y el d(v,0.5) está comprendido entre 1.5 y 2.0 micrones, y iii) al menos el 90% de dichas partículas tienen un diámetro de volumen inferior a 4.7 micrones y el d(v,0.9) está comprendido entre 3.0 y 4.0 micrones; en el que dichas partículas de BDP se caracterizan además por un intervalo de tamaños de partículas, definido como [d(v,0.9) - d(v,0.1)]/d(v,0.5), comprendido entre 1.2 y 2.2;

por lo que dicho diámetro de volumen se determina por difracción láser usando un aparato Malvern; y

por lo que dicha formulación es terapéuticamente equivalente a una formulación correspondiente para inhaladores de dosificación medida a presión (pMDIs) que contiene los ingredientes activos anteriores disueltos en una mezcla de etanol como codisolvente y propelente HFA134a.

2. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que ii) el d(v,0.5) está comprendido entre 1.6 y 1.9 micrones, y el intervalo de tamaño de partícula está comprendido entre 1 3 y 2 1

3. La formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que las partículas de BDP se caracterizan además por un área superficial específica comprendida entre 5.5 y 7.0 m^2/g determinada por el método de adsorción de nitrógeno BET.

4. La formulación de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el área superficial específica está comprendida entre 5.9 y 6.8 m^2/g.

5. La formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la relación de partículas finas a) y partículas gruesas b) está comprendida entre 2:98 y 20:80 por ciento en peso.

6. La formulación de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la relación es 10:90 por ciento en peso.

7. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la fracción de partículas finas a) tiene una mediana de diámetro de masa igual a o inferior a 10 micrones.

8. La formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que las partículas gruesas b) tienen una mediana de diámetro de masa igual a o mayor a 175 micrones.

9. La formulación de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el diámetro de la masa está comprendido entre 210 y 355 micrones.

10. Un inhalador de polvo seco lleno con la formulación de polvo seco de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el inhalador de polvo seco suministra 6-12 microgramos de dihidrato de formoterol fumarato y 50 - 200 microgramos de BDP por actuación.

11. La formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

12. La formulación para uso de acuerdo con la reivindicación 11, en la que la enfermedad es asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).