



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 986 128**

⑯ Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 47/12** (2006.01)  
**A61K 47/26** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 31/167** (2006.01)  
**A61K 31/40** (2006.01)  
**A61K 31/573** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)  
**A61P 11/06** (2006.01)  
**A61P 11/08** (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2014 E 19182016 (6)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2024 EP 3569222**

⑯ Título: **Formulación de polvo seco que comprende un anticolinérgico, un corticosteroide y un beta-adrenérgico para administración por inhalación**

⑯ Prioridad:

**11.07.2013 EP 13176114**  
**28.11.2013 EP 13194763**

⑯ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**08.11.2024**

⑯ Titular/es:

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

⑯ Inventor/es:

**PASQUALI, IRENE;**  
**MUSA, ROSELLA;**  
**SCHIARETTI, FRANCESCA y**  
**ASKEY-SARVAR, AZITA**

⑯ Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**ES 2 986 128 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

Formulación de polvo seco que comprende un anticolinérgico, un corticosteroide y un beta-adrenérgico para administración por inhalación

5

Campo técnico

La presente invención se refiere a formulaciones para administración por inhalación por medio de inhaladores de polvo seco.

10

En particular, la invención se refiere a formulaciones de polvo seco que comprenden una combinación de un anticolinérgico, un agonista del receptor adrenérgico  $\beta_2$  y un corticosteroide inhalado, al proceso para su preparación y al uso de las mismas para la prevención y/o o tratamiento de enfermedades respiratorias.

15

Antecedentes de la invención

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

20

En particular, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad de componentes múltiples caracterizada por limitación del flujo de aire e 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 suponen una gran carga para el sistema sanitario. Por tanto, los objetivos del tratamiento de la EPOC incluyen no sólo aliviar los síntomas y prevenir la progresión de la enfermedad, sino también prevenir y tratar las exacerbaciones.

25

Si bien las terapias disponibles mejoran los síntomas clínicos y disminuyen la inflamación de las vías respiratorias, ellas no ralentizan inequívocamente la progresión a largo plazo ni abordan todos los componentes de la enfermedad. Dado que la carga de la EPOC continúa en aumento, se realizan investigaciones sobre estrategias de tratamiento nuevas y mejoradas para optimizar la farmacoterapia y, en particular, terapias combinadas, con miras a que sus modos de acción complementarios permitan abordar múltiples componentes de la enfermedad. La evidencia de ensayos clínicos recientes indica que la terapia triple, que combina un anticolinérgico con un corticosteroide inhalado y un agonista de los receptores adrenérgicos  $\beta_2$  de acción prolongada, puede proporcionar beneficios clínicos adicionales a los asociados con cada tratamiento solo en pacientes con EPOC más grave.

30

Actualmente, existen varias clases de terapia recomendadas para la EPOC, de las cuales los broncodilatadores tales como los agonistas  $\beta_2$  y los anticolinérgicos son la base del tratamiento de los síntomas en la enfermedad leve y moderada, prescritos según sea necesario como base para la EPOC leve y como terapia de mantenimiento para la EPOC moderada.

35

Dichos broncodilatadores se administran eficientemente por inhalación, por tanto, aumenta el índice terapéutico y reduce los efectos secundarios del material activo.

40

Para el tratamiento de la EPOC más grave, las directrices recomiendan la adición de corticosteroides inhalados (CSI) a la terapia con broncodilatadores de acción prolongada. Se han investigado combinaciones de terapias con miras a sus modos de acción complementarios que permitan abordar múltiples componentes de la enfermedad. Los datos de ensayos clínicos recientes indican que la terapia triple, que combina un anticolinérgico con un ICS y un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada (LABA), puede proporcionar beneficios clínicos adicionales a los asociados con cada tratamiento solo en pacientes con EPOC de moderada a grave.

45

Una triple combinación interesante, actualmente bajo investigación, incluye:

50

i) formoterol, particularmente su sal de fumarato (en lo sucesivo indicada como FF), un agonista del receptor adrenérgico beta-2 de acción prolongada, usado actualmente clínicamente en el tratamiento del asma bronquial, la EPOC y trastornos relacionados;

60

ii) bromuro de glicopirronio, un anticolinérgico recientemente aprobado para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC;

65

iii) dipropionato de beclometasona (BDP), un potente esteroide corticosteroide antiinflamatorio, disponible bajo un amplio número de marcas para la profilaxis y/o el tratamiento del asma y otros trastornos respiratorios. Las formulaciones para inhaladores de dosis medidas presurizados (pMDI) que contienen los

tres ingredientes activos mencionados en combinación se describen en los documentos WO 2011/076841 y WO 2011/076843.

5 El documento US 2011/262543 A1 describe una formulación de polvo seco para usar en un inhalador de polvo seco (DPI) que comprende partículas micronizadas de fumarato de formoterol dihidrato, dipropionato de beclometasona y bromuro de glicopirronio como ingredientes activos.

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

15 Los inhaladores de polvo seco (DPI) son una alternativa válida a los MDI para la administración de fármacos en las vías respiratorias y los pulmones.

20 15 Los ingredientes activos destinados a la inhalación en forma de polvo seco deben usarse en forma de partículas micronizadas.

25 Para fabricar un único producto DPI adecuado que contenga dichos tipos de ingredientes activos, la formulación de polvo seco debe tener una fluidez aceptable para facilitar tanto la manipulación como el rendimiento del aerosol de los tres activos del dispositivo.

30 25 Esta es una tarea desafiante ya que es bien conocido que, al aumentar el número y la concentración de los ingredientes activos, mayor es el riesgo de formar aglomerados desiguales que son perjudiciales para la posibilidad de lograr una buena uniformidad de distribución del ingrediente activo en la mezcla de polvo y por tanto una buena precisión de la dosis. Dicho fenómeno también tiene un efecto perjudicial sobre la fluidez de la formulación relevante, lo que a su vez impactaría en la capacidad del dispositivo de suministrar la dosis correcta al no poder las partículas activas salir del inhalador y permanecer adheridas a su interior.

35 30 Por lo tanto, la presencia de tres ingredientes activos con diferentes propiedades físicas y químicas que se suministran en tres dosis diferentes dentro del mismo dispositivo crea serios problemas en la preparación de mezclas homogéneas, así como también en el suministro de las mismas con fracciones respirables adecuadas.

40 35 El documento WO 01/78693 describe una plataforma tecnológica para preparar una formulación de polvo seco que comprende como un portador, una combinación de una fracción de partículas de excipiente gruesas y una fracción fina hecha de partículas de excipiente finas y estearato de magnesio.

45 40 La formulación allí descrita se describe como de flujo libre, física y químicamente estable y capaz de suministrar dosis precisas y una fracción alta de partículas activas finas (fracción respirable).

50 45 Sin embargo, no se han reportado ejemplos que demuestren que dicha plataforma sería adecuada para una combinación de tres ingredientes activos diferentes.

55 50 Además, sólo se obtienen buenos resultados en términos de fracción respirable si la fracción fina del portador se prepara a partir de partículas de excipiente gruesas y del aditivo, y al someterlas a comolienda durante tiempos prolongados, al menos dos horas, o a chorro-molienda.

60 55 Por lo tanto, sería muy ventajoso proporcionar una formulación de polvo para administración con DPI que comprenda una combinación de un anticolinérgico, un corticosteroide inhalado y un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada como ingredientes activos, al superar todas las desventajas antes mencionadas.

50 El problema se resuelve mediante la formulación de la presente invención.

#### Resumen de la invención

55 La invención se dirige a un proceso, de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de una formulación de polvo seco para usar en un inhalador de polvo seco (DPI).

60 60 Un dispositivo inhalador de polvo seco puede ser rellenado con la formulación de polvo seco obtenida mediante el proceso de acuerdo con la invención.

65 65 Las formulaciones de polvo seco obtenidas mediante el proceso de acuerdo con la invención pueden ser formulaciones para usar en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/u obstructiva de las vías respiratorias, en particular la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

65 65 Las formulaciones de polvo seco obtenidas mediante el método de acuerdo con la invención pueden usarse en un método para prevenir y/o tratar una enfermedad inflamatoria y/u obstructiva de las vías respiratorias, en

particular la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que comprende administrar por inhalación una cantidad efectiva de las formulaciones de la invención.

5 Las formulaciones de polvo seco obtenidas mediante el método de acuerdo con la invención pueden usarse en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/u obstructiva de las vías respiratorias, en particular la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

#### Definiciones

10 Los términos "antagonistas de los receptores muscarínicos", "fármacos antimuscarínicos" y "fármacos anticolinérgicos" pueden usarse como sinónimos.

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

El término "sal de formoterol farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal del compuesto 2'-hidroxi-5'-[(RS)-1-hidroxi-2{[(RS)-p-metoxi- $\alpha$ -metilfenetil]amino}ethyl]formanilida.

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

25 El término "sal farmacéuticamente aceptable" comprende sales orgánicas e inorgánicas. Los ejemplos de sales orgánicas pueden incluir formiato, acetato, trifluoroacetato, propionato, butirato, lactato, citrato, tartrato, malato, maleato, succinato, metanosulfonato, bencenosulfonato, xinafoato, pamoato y benzoato. Los ejemplos de sales inorgánicas pueden incluir fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, fosfato, nitrato y sulfato.

30 La expresión "aparato de alta energía" se refiere a un aparato que genera altas fuerzas de compresión y cizallamiento (energía mecánica) logradas mediante compresión repetida del lecho de polvo en el campo centrífugo.

El término "micronizado" se refiere a una sustancia que tiene un tamaño de unas pocas micras.

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

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

40 El tamaño de partícula también puede cuantificarse por medición del diámetro de masa por medio de un instrumento conocido adecuado tal como, por ejemplo, el analizador de tamices.

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

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

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

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

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

$$65 \text{Intervalo} = \frac{D[0,9] - D[0,1]}{D[0,5]}$$

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

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

10 En la formulación final, el tamaño de partícula de los ingredientes activos se puede determinar mediante microscopía electrónica de barrido de acuerdo con los métodos conocidos por el experto en la técnica.

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

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

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

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

25 En el contexto de la presente solicitud, las propiedades de flujo se evaluaron por medición del régimen de flujo a través de un orificio de acuerdo con el método descrito en la Farmacopea Europea (Eur. Ph.) 7.3, 7<sup>ma</sup> edición.

30 La expresión "buena homogeneidad" se refiere a un polvo en donde, al mezclarlo, la uniformidad de distribución de un componente, expresada como coeficiente de variación (CV) también conocido como desviación estándar relativa (RSD), es inferior al 5,0 %. Generalmente, se determina de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo, mediante la toma de muestras de diferentes partes del polvo y evaluación del componente por HPLC u otros métodos analíticos equivalentes.

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

40 La fracción respirable se evalúa *in vitro* mediante el uso de un aparato adecuado tal como el impactador en cascada Andersen (ACI), impactador en líquido de varias etapas (MLSI) o impactador de próxima generación (NGI), de acuerdo con los procedimientos informados en las farmacopeas comunes, en particular en la Farmacopea Europea (Eur. Ph.) 7.3, 7<sup>ma</sup> edición.

45 Se calcula mediante la relación porcentual entre la masa de partículas finas (antes dosis de partículas finas) y la dosis suministrada.

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

50 En el contexto de la invención, la formulación se define como formulación extrafina cuando es capaz de suministrar una fracción de partículas que tienen un tamaño de partícula igual o inferior a 2,0 micras igual o superior al 20 %, preferentemente igual o superior al 25 %, con mayor preferencia igual o superior al 30 % y/o es capaz de suministrar una fracción de partículas que tienen un tamaño de partícula igual o inferior a 1,0 micra igual o superior al 10 %.

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

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

- 5 El término "recubrimiento de la superficie" se refiere al revestimiento de la superficie de las partículas portadoras al formar una película de estearato de magnesio alrededor de dichas partículas. El grosor de la película se ha estimado mediante espectroscopía de fotoelectrones de rayos X (XPS) en aproximadamente menos de 10 nm. El porcentaje de recubrimiento de la superficie indica el grado en que el estearato de magnesio recubre la superficie de todas las partículas portadoras.
- 10 El término "prevención" significa un enfoque para reducir el riesgo de aparición de una enfermedad.
- 15 El término "tratamiento" significa un enfoque para obtener resultados deseados o beneficiosos, que incluyen los resultados clínicos. Los resultados clínicos deseados o beneficiosos pueden incluir, pero no se limitan a, alivio o mejora de uno o más síntomas o afecciones, diminución del grado de la enfermedad, estado estabilizado de la enfermedad (es decir, no empeora), prevención de la propagación de la enfermedad, retraso o enlentecimiento del progreso de la enfermedad, mejora o paliación del estado de la enfermedad, y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. El término también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento.
- 20 De acuerdo con la iniciativa global para el asma (GINA), "asma persistente grave" se define como una forma caracterizada por síntomas diarios, exacerbaciones frecuentes, síntomas frecuentes de asma nocturna, limitación de las actividades físicas, volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV<sub>1</sub>) igual o menor al 60 % previsto y con una variabilidad superior al 30 %.
- 25 De acuerdo con las directrices de la iniciativa global para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GOLD), la "EPOC grave" es una forma caracterizada por una relación entre el FEV<sub>1</sub> y la capacidad vital forzada (FVC) inferior a 0,7 y FEV<sub>1</sub> entre el 30 % y el 50 % previsto. La forma muy grave se caracteriza además por insuficiencia respiratoria crónica.
- 30 "Dosis terapéuticamente efectiva" significa la cantidad de ingredientes activos administrados de una vez por inhalación tras el accionamiento del inhalador. Dicha dosis puede suministrarse en uno o más accionamientos, preferentemente un accionamiento (disparo) del inhalador.
- 35 Descripción detallada de la invención
- 40 La invención está dirigida a un proceso, de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de una formulación de polvo seco para usar en un inhalador de polvo seco (DPI).
- 45 Las fracciones a) y b) son las partículas "portadoras".
- 50 Dado que la etapa de comezclado no altera el tamaño de partícula de la fracción de dichas partículas, el experto en la técnica seleccionará el tamaño adecuado de las partículas finas del excipiente fisiológicamente aceptable, así como también del estearato de magnesio para lograr la distribución de tamaño de partícula deseada en términos tanto del diámetro de volumen del 90 % de las partículas como del diámetro medio en volumen (50 %).
- 55 Están disponibles comercialmente materiales con la distribución de tamaño de partícula deseada.
- 60 No más del 10 % de dichas partículas tienen un diámetro inferior a 1,8 micras, preferentemente inferior a 1,5 micras.
- 65 La última característica se considera particularmente ventajosa ya que una fracción de partículas finas a) que contiene una mayor cantidad de partículas más finas podría crear problemas de fluidez de toda la formulación de polvo.
- 65 Se ha descubierto que la plataforma tecnológica descrita en el documento WO 01/78693 podría ser adecuado para preparar una formulación de polvo seco que comprende tres ingredientes activos diferentes en diferentes

dosis terapéuticamente efectivas.

Sin embargo, el solicitante descubrió que la fracción de partículas finas que constituye parte del portador se puede obtener en un tiempo mucho más corto al someter el excipiente micronizado del tamaño de partícula deseado y estearato de magnesio (opcionalmente micronizado) a comezclado en aparatos particulares en lugar de comolienda de partículas gruesas del excipiente con estearato de magnesio.

Además de reducir el tiempo de procesamiento, esto también permite mejorar la versatilidad de la formulación, ya que de esta manera sería posible alcanzar el tamaño de partícula final de la fracción fina a) al preselecciónarla, como la etapa de comezclado no afecta el tamaño de las partículas, mientras que mediante la comolienda no es tan fácil controlar el tamaño de partícula de la mezcla fina final.

En comparación con lo informado en el documento WO 01/78693, también se ha descubierto sorprendentemente que, al llevar a cabo la etapa de comezclado en un aparato particular, es posible proporcionar formulaciones capaces de suministrar fracciones respirables para cada ingrediente activo superiores al 50 %.

La formulación de acuerdo con la invención muestra también una buena homogeneidad de los ingredientes activos, una buena fluidez y una estabilidad física y química adecuada en el inhalador antes de su uso con fines farmacéuticos.

En una modalidad de la invención, la fracción de partículas finas a) se puede preparar al comezclar en un aparato de mecanofusión.

La mecanofusión es un proceso mecánico seco simple que está diseñado para aplicar capas delgadas de lubricantes a las superficies de las partículas sin afectar el tamaño original de las partículas.

Las partículas de excipiente finas y las partículas de estearato de magnesio se introducen en el recipiente accionado por mecanofusión, donde se someten a una fuerza centrífuga y se presionan contra la pared interior del recipiente. El polvo se comprime entre el espacio fijo de la pared del tambor y un elemento interior curvo con una alta velocidad relativa entre el tambor y el elemento. La pared interior y el elemento curvo forman juntos un espacio o estrechamiento en el que las partículas se presionan entre sí. Como resultado, las partículas experimentan fuerzas de cizallamiento muy altas y tensiones de compresión muy fuertes cuando quedan atrapadas entre la pared interior del tambor y el elemento interior (que tiene una curvatura mayor que la pared interior del tambor).

Las partículas chocan violentamente entre sí con suficiente energía para calentar y ablandar localmente, romper, distorsionar, aplanar y envolver las partículas de material hidrófobo alrededor de la partícula central para formar un recubrimiento. La energía es generalmente suficiente para romper los aglomerados, mientras que el tamaño de las partículas de excipiente permanece sustancialmente igual y se consigue un alto grado de recubrimiento con estearato de magnesio.

Tanto el recipiente exterior como el elemento interior pueden girar para proporcionar el movimiento relativo. El espacio entre estas superficies es relativamente pequeño y típicamente es inferior a 10 mm y preferentemente inferior a 5 mm, con mayor preferencia inferior a 3 mm. Esta brecha es fija y, en consecuencia, conduce a un mejor control de la energía de compresión que el que se proporciona en otras formas de molino, tales como los molinos de bolas. Además, preferentemente, no hay impacto en las superficies de los medios de molienda de modo que se minimice el desgaste y, en consecuencia, la contaminación.

También puede estar presente un raspador para romper cualquier material apelmazado que se acumule en la superficie del recipiente. La temperatura local se puede controlar mediante el uso de un conector de calefacción/refrigeración, integrado en las paredes del recipiente del tambor. El polvo puede recircularse a través del recipiente.

Aparatos tales como Nobilta™ y Nanocular™ preferentemente utilizan procesadores de mecanofusión de Hosokawa Micron Corporation, Japón. Ambos sistemas consisten en un recipiente cilíndrico con un eje axial giratorio (rotor). En el procesador Nobilta™, las paletas se extienden a lo largo del eje axial y se extienden hasta aproximadamente 1 mm de la pared del recipiente. En consecuencia, a medida que el eje gira, las cuchillas barren continuamente cerca de la pared del recipiente, al asegurar que todo el polvo esté en movimiento constante y violento. Debido a la alta velocidad de rotación de las paletas, el polvo es impulsado hacia la pared y, como resultado, la mezcla experimenta fuerzas de cizallamiento muy altas en la cara de la paleta y tensiones de compresión entre la pared y la paleta.

En el procesador Nanocular™, el movimiento es similar, pero con menos impacto debido a la ausencia de las caras de las paletas y un mayor grado de tensiones de compresión entre la pared y el cabezal de la prensa.

El tiempo del proceso dependerá del procesador específico, y será ajustado adecuadamente por el experto en dependencia del tamaño del lote. Sin embargo, el proceso se llevará a cabo durante un tiempo inferior a 20 minutos, ventajosamente durante un tiempo comprendido entre 2 y 15 minutos, más ventajosamente durante 10 minutos.

5 La temperatura del producto permaneció constante durante todos los experimentos. Sin embargo, la temperatura se puede controlar de forma precisa y fiable por medio de un sistema de camisa de refrigeración que típicamente se ajusta a 15-25 °C.

10 La velocidad de rotación dependerá del procesador de mecanofusión específico, el tipo de rotor y el número relacionado de paletas, así como también del tamaño del lote procesado, y será ajustada adecuadamente por el experto en la técnica.

La velocidad de rotación está comprendida entre 500 y 4000 rpm.

15 En una modalidad de la invención, las partículas se procesan a 500 rpm durante diez minutos.

En una modalidad alternativa de la invención, la fracción de partículas finas a) se puede preparar al comenzar en un mezclador de alta energía basado en fricción, al operar a una velocidad de rotación comprendida entre 20 500 y 2000 rpm, más con mayor preferencia entre 1000 y 1500 rpm.

25 Un mezclador típico de alta energía que podría emplearse para llevar a cabo el proceso de la invención es el aparato CYCLOMIX™ (Hosokawa Micron Group Ltd). Dicho aparato comprende un recipiente cónico estacionario equipado con elementos de mezclado en forma de paleta, que giran cerca de la pared interior del recipiente.

30 El polvo se carga en el recipiente de mezclado cónico desde la parte superior; el grado de llenado puede oscilar entre 30 y 100 %. Juntos, la rotación de las paletas y la forma cónica del recipiente fuerzan el polvo desde la parte inferior a la zona superior del recipiente. Al llegar a la cima, el polvo fluye hacia el centro del recipiente. Este patrón de flujo da como resultado un mezclado rápido. Durante el movimiento ascendente, las partículas del polvo son aceleradas por las paletas y se mezclan intensamente por fricción con el recipiente. Tales efectos son suficientes para ablandar, romper, distorsionar, aplanar y envolver las partículas de estearato de magnesio alrededor de las partículas portadoras para formar un recubrimiento.

35 La temperatura del producto permaneció constante durante todos los experimentos. Sin embargo, la temperatura se puede controlar de forma precisa y fiable por medio de un sistema de camisa de refrigeración que típicamente se ajusta a 15-25 °C.

40 Cuando el proceso se lleva a cabo dentro de los límites reivindicados en términos de velocidad de rotación, el tamaño de partícula de las partículas de excipiente permanece sustancialmente igual y se logra un alto grado de recubrimiento con estearato de magnesio.

El tiempo del proceso puede ser ajustado adecuadamente por el experto en dependencia del tamaño del lote.

45 Sin embargo, el proceso se llevará a cabo durante un tiempo no superior a 20 minutos, ventajosamente durante un tiempo comprendido entre 2 y 15 minutos, preferentemente durante un tiempo igual o inferior a 10 minutos.

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

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

El estearato de magnesio recubre la superficie de las partículas de excipiente de la fracción fina a) de tal manera que el grado de recubrimiento de la superficie es al menos del 10 %, más ventajosamente superior al 20 %.

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

65 El grado en que el estearato de magnesio recubre la superficie de las partículas de excipiente puede determinarse mediante espectroscopía fotoeléctrica de rayos X (XPS), una herramienta bien conocida para determinar el grado, así como también la uniformidad de 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 más abajo de la superficie de la muestra. Los electrones expulsados de la superficie se filtran en energía a través de un analizador hemisférico (HSA) antes de que un detector registre la intensidad de una energía definida. Dado que los electrones del nivel central de los átomos en 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.

Típicamente, las mediciones de XPS se toman en un instrumento Axis-Ultra disponible de Kratos Analytical (Manchester, Reino Unido) mediante el uso de radiación monocromática Al Ka (1486,6 eV) operada con una corriente de emisión de 15 mA y un potencial de ánodo de 10 kV (150 W). Se usa un cañón de inundación de electrones de baja energía para compensar la carga del aislador. Los escaneos de estudio, a partir de los cuales se obtiene la cuantificación de los elementos detectados, se adquieren con una energía de paso del analizador de 160 eV y un tamaño de etapa de 1 eV. Los escaneos de alta resolución de las regiones C 1s, O 1s, Mg 2s, N 1s y Cl 2p se adquieren con una energía de paso de 40 eV y un tamaño de etapa de 0,1 eV. El área examinada es de aproximadamente 700  $\mu\text{m} \times 300 \mu\text{m}$  para los escaneos de estudio y un punto de 110  $\mu\text{m}$  de diámetro para los escaneos de alta resolución.

En el marco de la invención es posible calcular mediante XPS tanto el grado de recubrimiento como la profundidad de la película de estearato de magnesio alrededor de las partículas de lactosa. El grado de recubrimiento de estearato de magnesio (MgSt) se estima mediante el uso de la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de recubrimiento de MgSt} = (\% \text{ Mg muestra} / \% \text{ Mg referencia}) \times 100$$

donde

La muestra de Mg es la cantidad de Mg en la mezcla analizada;  
La referencia de Mg es la cantidad de Mg en la muestra de referencia de MgSt disponible comercialmente.

Generalmente los valores se calculan como la media de dos mediciones diferentes. Típicamente, se cita una precisión del 10 % para los experimentos XPS realizados de forma rutinaria.

Alternativamente, cuando las partículas de excipiente están hechas de lactosa, preferentemente de alfa-lactosa monohidrato, el grado de recubrimiento de la superficie se puede determinar al medir el ángulo de contacto con el agua y luego al aplicar la ecuación conocida en la literatura como Cassie y Baxter, citada por ejemplo en la página 338 de Colombo I y otros II Fármaco 1984, 39(10), 328-341 y se informa más abajo.

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

donde  $f_{\text{MgSt}}$  y  $f_{\text{lactosa}}$  son las fracciones de área superficial de estearato de magnesio y de lactosa;  
 $\vartheta_{\text{MgSt}}$  es el ángulo de contacto con el agua del estearato de magnesio;  
 $\vartheta_{\text{lactosa}}$  es el ángulo de contacto con el agua de la lactosa  
 $\vartheta_{\text{mezcla}}$  son los valores experimentales del ángulo de contacto.

Para los fines de la invención, el ángulo de contacto se puede determinar con métodos que se basan esencialmente en una medición goniométrica. Estos implican la observación directa del ángulo formado entre el sustrato sólido y el líquido bajo evaluación. Por lo tanto, es bastante sencillo de realizar, al ser la única limitación relacionada con posibles sesgos derivados de la variabilidad intraoperador. Sin embargo, cabe subrayar que este inconveniente puede superarse mediante la adopción de un procedimiento totalmente automatizado, tal como un análisis de imágenes asistido por ordenador. Un enfoque particularmente útil es el método de la gota sésil o estática que típicamente se lleva a cabo al depositar una gota de líquido sobre 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 consistencia entre los valores de grado de recubrimiento determinados por mediciones de XPS y aquellos 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 de excipiente también puede determinarse mediante microscopía electrónica de barrido (SEM), una técnica analítica versátil y bien conocida.

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

Alternativamente, SEM se puede combinar con espectroscopía IR o Raman para determinar el grado de

recubrimiento, de acuerdo con procedimientos conocidos.

Opcionalmente, la fracción de partículas finas a) puede someterse a una etapa de acondicionamiento de acuerdo con las condiciones descritas en el documento WO 2011/131663, cuyas enseñanzas se incorporan al presente documento como referencia.

5 Las partículas de excipiente gruesas de la fracción b) deben tener un diámetro medio de masa igual o superior a 175 micras.

10 Ventajosamente, todas las partículas gruesas tienen un diámetro de masa en el intervalo de 50-1000 micras, preferentemente comprendido entre 60 y 500 micras.

15 En ciertas modalidades de la invención, el diámetro de masa de dichas partículas gruesas podría estar comprendido entre 80 y 200 micras, mientras que, en otra modalidad, el diámetro de masa podría estar comprendido entre 200 y 400 micras, preferentemente entre 210 y 355 micras.

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

20 En general, el experto seleccionará el tamaño más apropiado de las partículas de excipiente gruesas mediante tamizado, mediante el uso de un clasificador adecuado.

25 Cuando el diámetro de masa de las partículas gruesas está comprendido entre 200 y 400 micras, las partículas de excipiente gruesas preferentemente tienen una superficie relativamente muy fisurada, es decir, en la que hay hendiduras y valles y otras regiones rebajadas, denominadas en la presente descripción colectivamente fisuras. Las partículas gruesas "relativamente muy fisuradas" pueden definirse en términos de índice de fisura o coeficiente de rugosidad como se describió en los documentos WO 01/78695 y WO 01/78693, y podrían caracterizarse de acuerdo con la descripción allí reportada. Ventajosamente, el índice de fisura de dichas partículas gruesas es de al menos 1,25, preferentemente de al menos 1,5, con mayor preferencia de al menos 30 2,0, mientras que el coeficiente de rugosidad es de al menos 1,25.

Dichas partículas gruesas también se pueden caracterizar en términos de densidad absorbida o volumen de intrusión total medido como se informa en el documento WO 01/78695.

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

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

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

En ciertas modalidades, la relación es de 10:90 en peso, mientras que, en otras modalidades, la relación podría ser 5:95 en peso.

50 La etapa de mezclar las partículas de excipiente gruesas b) con la fracción de partículas finas a) típicamente se lleva a cabo en mezcladores adecuados, por ejemplo, mezcladores de vaso tales como Turbula™ o Dynamix™, mezcladores giratorios o mezclador instantáneo tales como Diosna™, durante al menos 5 minutos, preferentemente durante al menos 30 minutos, con mayor preferencia durante al menos dos horas.

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

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

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

Dado que la formulación de la invención debe administrarse a los pulmones por inhalación, al menos el 90 % de las partículas micronizadas de cada ingrediente activo deben tener un diámetro de volumen igual o inferior a 6 micras. Por otro lado, es bien conocido que la mayoría de las formulaciones disponibles tienden a estar asociadas con un control terapéutico deficiente de individuos que presentan enfermedades respiratorias que

afectan las vías respiratorias pequeñas, tales como el fenotipo de asma de las vías respiratorias pequeñas.

Por lo tanto, se necesitan formulaciones "extrafinas" de corticosteroides inhalados en combinación con agonistas  $\beta$  y anticolinérgicos de acción prolongada que puedan alcanzar el tracto distal del árbol respiratorio y, por consiguiente, mejorar los resultados de las vías respiratorias pequeñas y el control asociado.

En consecuencia, en una modalidad de la invención particular, las partículas micronizadas de cada ingrediente activo se caracterizan por una distribución de tamaño de partícula seleccionada, estrecha y bien definida capaz de alcanzar dicho tracto distal del árbol respiratorio.

10 No más del 10 % de todas dichas partículas micronizadas de los ingredientes activos tienen un diámetro inferior a 0,6 micras, preferentemente igual o inferior a 0,7 micras, con mayor preferencia igual o inferior a 0,8 micras.

15 De ello se deduce que el ancho de la distribución del tamaño de partícula de las partículas de cada ingrediente activo, expresada como intervalo, está comprendido entre 1,0 y 4,5, más ventajosamente entre 1,2 y 3,0, preferentemente entre 1,3 y 2,1, con mayor preferencia entre 1,6 y 2,0. De acuerdo con el documento Chew y otros J Pharm Pharmaceut Sci 2002, 5, 162-168, el intervalo corresponde a  $[d(v, 0,9) - d(v, 0,1)]/d(v, 0,5)$ .

20 Aún más ventajosamente, al menos el 99 % de dichas partículas  $[d(v, 0,99)]$  tendrán un diámetro de volumen igual o inferior a 7,0 micras, y sustancialmente todas las partículas tendrán un diámetro de volumen comprendido entre 6,8 y 0,4 micras, preferentemente entre 6,5 y 0,45 micras.

25 El tamaño de las partículas activas se determina al medir el diámetro de esfera equivalente característico, conocido como diámetro de volumen, mediante difracción láser. En los ejemplos informados, el diámetro de volumen se ha determinado mediante el uso de un aparato Malvern. Sin embargo, el experto en la técnica puede usar otros aparatos equivalentes.

30 Para proporcionar una formulación extrafina que comprenda fumarato de formoterol dihidrato, BDP y bromuro de glicopirronio como ingredientes activos, también sería preferible que las partículas micronizadas de BDP tuvieran un área superficial específica comprendida entre 5,5 y 7,0  $\text{m}^2/\text{g}$ , preferentemente entre 5,9 y 6,8  $\text{m}^2/\text{g}$ , las partículas micronizadas de fumarato de formoterol dihidrato tienen un área superficial específica comprendida entre 5 y 7,5  $\text{m}^2/\text{g}$ , preferentemente entre 5,2 y 6,5  $\text{m}^2/\text{g}$ , con mayor preferencia entre 5,5 y 5,8  $\text{m}^2/\text{g}$ , y las partículas micronizadas de bromuro de glicopirronio tienen área superficial específica comprendida entre 3,0 y 6,0  $\text{m}^2/\text{g}$ , preferentemente entre 3,5 y 4,5  $\text{m}^2/\text{g}$ .

35 35 El área superficial específica se determina mediante el método de adsorción de nitrógeno Brunauer-Emmett-Teller (BET) de acuerdo con un procedimiento conocido.

40 40 Todos los ingredientes activos micronizados utilizados en la formulación de la invención pueden prepararse al procesarlos en un molino adecuado de acuerdo con métodos conocidos.

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

50 50 En dependencia del tipo de aparato y del tamaño del lote, el experto en la técnica ajustará adecuadamente los parámetros de molienda tales como la presión operativa, la velocidad de alimentación y otras condiciones operativas para lograr el tamaño de partícula deseado.

55 55 En una modalidad particular, las partículas micronizadas de bromuro de glicopirronio se pueden preparar de acuerdo con el proceso descrito en el documento EP 131654832.

60 En una modalidad, las partículas portadoras que comprenden la fracción de partículas finas a) y la fracción de partículas gruesas b) se pueden preparar al mezclar en un aparato adecuado conocido por el experto en la técnica, por ejemplo, un mezclador Turbula™. Las dos fracciones se mezclan preferentemente en un mezclador Turbula™ que opera a una velocidad de rotación de 11 a 45 rpm, preferentemente de 16 a 32 rpm durante un período comprendido entre 30 y 300 minutos, preferentemente entre 150 y 240 minutos.

65 65 También la mezcla de las partículas portadoras con las partículas de ingrediente activo se puede llevar a cabo al mezclar los componentes en aparatos conocidos adecuados, tales como un mezclador Turbula™ o Dynamix™ durante un tiempo suficiente para lograr la homogeneidad del ingrediente activo en la mezcla final. Ventajosamente, la mezcla se lleva a cabo durante un tiempo comprendido entre 30 y 120 minutos, preferentemente entre 45 y 100 minutos.

65 65 El experto seleccionará el tamaño de malla del tamiz en dependencia del tamaño de partícula de las partículas gruesas.

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

5 Las formulaciones en polvo obtenidas a partir de los métodos de la invención pueden ser adecuadas para suministrar una cantidad terapéutica de todos los ingredientes activos en una o más actuaciones (disparos o bocanadas) del inhalador.

10 Ventajosamente, las formulaciones obtenidas a partir de los métodos de la invención serán adecuadas para suministrar una dosis terapéuticamente efectiva de los tres ingredientes activos comprendida entre 50 y 600 µg, preferentemente entre 100 y 500 µg.

15 Por ejemplo, las formulaciones serán adecuadas para suministrar 3-12 µg de formoterol (como fumarato dihidrato) por actuación, especialmente 6 µg o 12 µg por actuación, 25-200 µg de dipropionato de beclometasona (BDP) por actuación, especialmente 50, 100 o 200 µg por actuación, y 10-65 µg de glicopirronio (como bromuro), especialmente 12,5 µg o 25 µg.

La formulación de polvo seco obtenida a partir de los métodos de la invención se puede utilizar con cualquier inhalador de polvo seco.

20 Los inhaladores de polvo seco (DPI) se pueden dividir en dos tipos básicos: i) inhaladores de dosis única, para la administración de dosis únicas subdivididas del compuesto activo; cada dosis generalmente se rellena en una cápsula; ii) inhaladores multidosis precargados con cantidades de principios activos suficientes para ciclos de tratamiento más largos.

25 Las formulaciones de polvo seco obtenidas a partir de los métodos de la invención son particularmente adecuadas para DPI multidosis que comprenden un depósito del cual se pueden retirar dosis terapéuticas individuales según sea necesario mediante el accionamiento del dispositivo, por ejemplo, el descrito en el documento WO 2004/012801.

30 Otros dispositivos multidosis que pueden usarse son, por ejemplo, el DISKUS™ de GlaxoSmithKline, el TURBOHALER™ de AstraZeneca, el TWISTHALER™ de Schering y el CLICKHALER™ de Innovata.

35 Ejemplos de dispositivos de dosis única comercializados incluyen ROTOHALER™ de GlaxoSmithKline, HANDIHALER™ de Boehringer Ingelheim, Breezehaler™ de Novartis y RS01 monodosis de Plastiape.

40 Preferentemente, cuando se utiliza una formulación extrafina obtenida a partir de los métodos de la invención, la formulación de polvo seco se rellena en el dispositivo DPI descrito en el documento WO 2004/012801, es particularmente adecuado para el suministro de formulación extrafina.

45 Para proteger los DPI de la entrada de humedad en la formulación, puede ser conveniente envolver el dispositivo en un empaque flexible capaz de resistir la entrada de humedad, tal como el que se describe en el documento EP 1760008.

50 La administración de las formulaciones obtenidas a partir de los métodos de la invención está indicada preferentemente para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Sin embargo, dicha formulación también podría estar indicada para la prevención y/o tratamiento del asma de todos los tipos y gravedad, que incluyen el asma persistente grave, así como también otros trastornos respiratorios caracterizados por la obstrucción de las vías respiratorias periféricas como resultado de la inflamación y la presencia de moco tal como la bronquiolitis obstructiva crónica.

55 En ciertas modalidades, las formulaciones obtenidas a partir de los métodos de la invención son adecuadas para la prevención y/o el tratamiento de formas graves y/o muy graves de trastornos respiratorios, en particular formas graves y/o muy graves de EPOC.

55 La invención se ilustra en detalles por los siguientes ejemplos.

### Ejemplos

60 Ejemplo 1 - Preparación de la fracción de partículas finas a) por mecanofusión

65 Se alimentaron varios lotes hechos de aproximadamente 25 g de alfa-lactosa monohidratada micronizada (Meggle, Alemania) mezclados con diferentes cantidades de estearato de magnesio de Peter Greven, Alemania (MgSt) en el recipiente accionado de 100 ml del aparato de mecanofusión AMS-MINI (Hosokawa Micron Corporation) equipado con dos rotores diferentes.

El recipiente accionado también estaba equipado con un sistema de camisa de enfriamiento configurado a 15 °C.

El proceso se condujo de acuerdo con las condiciones informadas en la Tabla 1.

5

Tabla 1

Lote	Velocidad de rotación (rpm)	Tiempo de procesamiento (min)	MgSt (%)
1C	3000	10	2
1D	4000	10	2
2C	3000	10	2
2D	4000	10	2
GK/A	500	10	0,5
GK/B	500	10	1
GK/C	500	10	2
GK/D	500	10	3

Las micropartículas mecanofusionadas obtenidas se recolectaron y se sometieron a caracterización tecnológica.

20

Ejemplo 2 - Caracterización tecnológica de las partículas finas del Ejemplo 1

Las partículas finas obtenidas en el Ejemplo 1 se sometieron al siguiente análisis.

25

Microscopía electrónica de barrido (SEM): las propiedades morfológicas se investigaron mediante el uso de un microscopio electrónico de barrido (Phenom™, Compañía FEI, Hillsboro, Oregón). Cada muestra se montó cuidadosamente en un soporte de muestra, para garantizar imágenes representativas, y se recubrió con oro. Las micrografías SEM se tomaron mediante el uso del software de captura de imágenes construido.

30

Distribución del tamaño de partícula- Las distribuciones del tamaño de partículas se midieron mediante difracción láser (Mastersizer® S, Malvern Instruments, Worcestershire, Reino Unido) El parámetro tomado en consideración fue el VD en micras del 10 %, 50 % y 90 % de las partículas expresado como  $d(v,0,1)$ ,  $d(v, 0,5)$  y  $d(v, 0,9)$ , respectivamente, que corresponden al diámetro de masa al suponer una densidad independiente del tamaño de las partículas.

35

Los resultados se informan en la Tabla 2.

Uniformidad de distribución - La uniformidad de distribución de MgSt se evaluó al retirar 12 muestras de diferentes partes del polvo y luego se determinó su contenido mediante análisis HPLC.

40

Los resultados en términos de desviación estándar relativa (RSD) se informan en la Tabla 2 para los lotes GK/A, GK/B, GK/C y GK/D.

45

Recubrimiento de MgSt - El grado en que el estearato de magnesio recubre la superficie de las partículas de lactosa se determinó mediante espectroscopía fotoelectrónica de rayos X (XPS) mediante el uso de un instrumento Axis-Ultra disponible en Kratos Analytical (Manchester, Reino Unido) y de acuerdo con las condiciones informadas en la especificación.

Tabla 2

Lote	RSD de la uniformidad del MgSt	Tamaño de partícula (μm)			Recubrimiento de MgSt (%)
		$d(v,0,1)$	$d(v,0,5)$	$d(v,0,9)$	
GK/A	2,97	1,17	4,58	10,62	10,6
GK/B	2,26	1,15	4,55	10,60	17,7
GK/C	3,99	1,19	4,68	10,80	20,9
GK/D	2,84	1,18	4,70	10,96	21,5

Tanto el análisis SEM como el de Malvern indican que la distribución del tamaño de partícula de las partículas finas no cambia sustancialmente en comparación con el tamaño de partícula de las partículas iniciales de alfa-lactosa monohidrato.

60

Además, el MgSt muestra una buena homogeneidad dentro de la mezcla.

Los lotes 1C, 1D, 2C y 2D mostraron un grado de recubrimiento de MgSt que oscilaba entre 60 y 65 %, lo que indica que una mayor velocidad de rotación podría contribuir a mejorar el grado de recubrimiento.

65

Ejemplo 3 - Preparación de la fracción de partículas finas a) mediante el uso del aparato Cyclomix

Se alimentaron aproximadamente 25 g de alfa-lactosa monohidrato mezclados con 2 % p/p de estearato de magnesio en el recipiente cónico estacionario de un aparato CYCLOMIX™ (Hosokawa Micron Ltd) modelo de laboratorio de 5 litros y se procesó a 125 rpm durante 20 minutos (lote C23) o a 500 rpm durante 10 minutos (lote C24).

5 Las partículas obtenidas fueron recolectadas y sometidas a la caracterización tecnológica físico-químico informada en el Ejemplo 2.

10 El lote C23 mostró un grado de recubrimiento de MgSt de 14,9 %, mientras que el lote C24 mostró un grado de recubrimiento de MgSt de 19,9 %.

Ejemplo 4 - Preparación del "portador" [fracción a) + fracción b)]

15 Se mezclaron por separado muestras del lote GK/C (Ejemplo 1) y C23 (Ejemplo 3) con partículas gruesas fisuradas de alfa-lactosa monohidrato que tenían un diámetro de masa comprendido entre 212 - 355 micras, y se obtuvieron mediante tamizado, en la relación de 90: 10 por ciento en peso.

20 La mezcla se llevó a cabo en un mezclador Turbula que operó a una velocidad de rotación de 32 rpm durante un período de 240 minutos.

25 Las mezclas de partículas resultantes se denominan en lo sucesivo portadores MF (derivados de mecanofusión) y CY (derivados de Cyclomix).

Ejemplo 5 - Preparación de la formulación de polvo seco

30 Se mezcló una porción de cada portador obtenido en el Ejemplo 4 con fumarato de formoterol dihidrato (FF) micronizado en un mezclador Turbula durante 30 minutos a 32 r.p.m. y la mezcla resultante se hizo pasar a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,3 mm (300 micras).

35 Se mezclaron dipropionato de beclometasona (BDP) micronizado y bromuro de glicopirronio (GB) y la parte restante del portador en un mezclador Turbula durante 120 minutos a 32 r.p.m. con la mezcla tamizada para obtener las formulaciones finales MF y CY.

40 Cada formulación final se pasó a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,4 mm (400 micras).

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

50 Las formulaciones de polvo MF y CY se caracterizaron en términos de la uniformidad de distribución de los ingredientes activos y el rendimiento del aerosol después de cargarlas en el inhalador de polvo seco multidosis, descrito en el documento WO 2004/012801.

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

60 Los resultados (valor medio  $\pm$  RSD) se informan en la Tabla 3.

65 La evaluación del rendimiento del aerosol se llevó a cabo mediante el uso del impactador en cascada Andersen (ACI) de acuerdo con las condiciones informadas en la Farmacopea Europea 6<sup>a</sup> edición de 2008, par 2.9.18, páginas 293-295.

Después de la aerosolización de 3 dosis del dispositivo inhalador, se desmontó el aparato ACI y se recuperaron las cantidades de fármaco depositadas en las etapas mediante lavado con una mezcla de solventes y luego se cuantificaron mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Se calcularon los siguientes parámetros: i) la dosis suministrada, que es la cantidad de fármaco suministrada desde el dispositivo recuperada en todas las partes del impactador; ii) la masa de partículas finas (FPM), que es la cantidad de dosis suministrada que tiene un tamaño de partícula igual o inferior a 5,0 micras, y la FPM extrafina, que es la cantidad de dosis suministrada que tiene un tamaño de partícula igual a o inferior a 2,0 micras; iii) la fracción de partículas finas (FFP) que es el porcentaje de la dosis de partículas finas; iv) el MMAD.

65 Los resultados (valor medio  $\pm$  D.E.) se informan en la Tabla 3.

Tabla 3

		Lote MF	Lote CY
FF			
5	Uniformidad de distribución	100,0 ( $\pm$ 3,4)	97,9 ( $\pm$ 1,6)
	Dosis suministrada [ $\mu$ g]	5,3 ( $\pm$ 0,1)	5,2 ( $\pm$ 0,4)
	Masa de partículas finas < 5 $\mu$ m [ $\mu$ g]	4,3	4,0
	Fracción de partículas finas < 5 $\mu$ m [%]	75,0	75,9
	Masa de partículas extrafinas < 2 $\mu$ m [ $\mu$ g]	3,2	3,0
	Fracción de partículas extrafinas < 2 $\mu$ m [%]	60,4	57,7
10	MMAD [ $\mu$ m]	1,2	1,2
	GB		
	Uniformidad de distribución	100,0 ( $\pm$ 3,6)	101,6 ( $\pm$ 2,3)
	Dosis suministrada [ $\mu$ g]	10,8 ( $\pm$ 0,5)	10,5 ( $\pm$ 0,6)
	Masa de partículas finas < 5 $\mu$ m [ $\mu$ g]	6,4	6,6
	Fracción de partículas finas < 5 $\mu$ m [%]	53,8	57,2
15	Masa de partículas extrafinas < 2 $\mu$ m [ $\mu$ g]	4,0	4,0
	Fracción de partículas extrafinas < 2 $\mu$ m [%]	37,0	38,1
	MMAD [ $\mu$ m]	1,8	1,8
	BDP		
	Uniformidad de distribución	99,9 ( $\pm$ 3,2)	99,8 ( $\pm$ 1,5)
	Dosis suministrada [ $\mu$ g]	84,1 ( $\pm$ 3,1)	83,8 ( $\pm$ 5,6)
20	Masa de partículas finas [ $\mu$ g]	66,9	64,5
	Fracción de partículas finas [%]	69,9	71,2
	Masa de partículas extrafinas < 2 $\mu$ m [ $\mu$ g]	50,0	48,8
	Fracción de partículas extrafinas < 2 $\mu$ m [%]	59,5	58,2
	MMAD [ $\mu$ m]	1,1	1,1
30	A partir de los datos de la Tabla 3, se puede apreciar que las formulaciones preparadas muestran una excelente homogeneidad, una dosis suministrada aceptable y una fracción respirable (FPF) alta, para los tres ingredientes activos.		
	También dan lugar a una elevada fracción de partículas con un diámetro igual o inferior a 2 micras (al menos más del 35 % para todos los ingredientes activos), lo que indica que podrían ser adecuados para la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades que afectan al tracto distal del árbol respiratorio.		
40			
45			
50			
55			
60			
65			

## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de una formulación de polvo seco para usar en un inhalador de polvo seco (DPI), dicha formulación comprende:

5 a) una fracción de partículas finas que consiste en una mezcla de 90 a 99,5 por ciento en peso de partículas micronizadas de un excipiente fisiológicamente aceptable y de 0,5 a 10 por ciento en peso de estearato de magnesio,  
 10 b) una fracción de partículas gruesas que consiste en un excipiente fisiológicamente aceptable que tiene un diámetro medio de masa igual o superior a 175 micras, en donde la relación entre dichas partículas finas a) y dichas partículas gruesas b) es de 1:99 y 30:70 por ciento en peso;  
 15 c) una combinación de partículas micronizadas de bromuro de glicopirronio, dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol dihidrato como ingredientes activos, de manera que al menos el 90 % de todas dichas partículas micronizadas de los ingredientes activos tienen un diámetro de volumen inferior a 6,0 micras, su diámetro medio de volumen está comprendido entre 1,2 y 2,5 micras, no más del 10 % de su diámetro de volumen es inferior a 0,6 micras, dichas partículas se caracterizan además por un intervalo expresado como  $[d(v, 0,9) - d(v, 0,1)]/d(v, 0,5)$  comprendido entre 1,0 y 4,5;

20 dicho proceso comprende las etapas de:

- 25 i) preseleccionar las partículas de excipiente y partículas de aditivo de la fracción a) con un tamaño de partícula en donde al menos el 90 % de todas dichas partículas tienen un diámetro de volumen inferior a 12 micras, su diámetro medio de volumen está comprendido entre 3 y 7 micras, y no más del 10 % de dichas partículas tienen un diámetro inferior a 1,5 micras;  
 30 ii) preparar la fracción de partículas finas a), alomezclar las partículas de excipiente y las partículas de aditivo en un aparato de alta energía durante un período inferior a 20 minutos a una velocidad de rotación comprendida entre 500 y 4000 r.p.m.;  
 iii) mezclar dicha fracción de partículas finas a), dicha fracción de partículas gruesas b), y todos los ingredientes activos micronizados;

de manera que el estearato de magnesio recubre la superficie de las partículas de excipiente a) de tal manera que el grado de recubrimiento de la superficie es superior al 20 %.

- 35 2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la relación entre las partículas finas a) y las partículas gruesas b) está comprendida entre 5:95 y 15: 85 por ciento en peso.
- 40 3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el diámetro de masa de las partículas gruesas b) está comprendido entre 210 y 355 micras.
- 45 4. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde las partículas de excipiente gruesas y las partículas de excipiente finas consisten ambas en alfa-lactosa monohidrato.
- 50 5. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde las partículas finas a) se comezclan durante un tiempo comprendido entre 2 y 15 minutos.
- 55 6. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el aparato de alta energía es un aparato de mecanofusión.
- 60 7. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el aparato de alta energía es un mezclador de alta energía basado en fricción y opera a una velocidad de rotación comprendida entre 500 y 2000 r.p.m.
8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la velocidad de rotación está comprendida entre 1000 y 1500 r.p.m.
9. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, de manera que el estearato de magnesio recubre la superficie de las partículas de excipiente a) de tal manera que el grado de recubrimiento de la superficie es superior al 50 %.
10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, de manera que el estearato de magnesio recubre la superficie de las partículas de excipiente a) de tal manera que el grado de recubrimiento de la superficie es superior al 60 %.