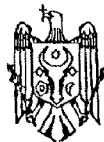




MD/EP 3628331 T2 2021.12.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3628331 (13) T2

(51) Int. Cl.: A61K 47/12 (2006.01.01)

A61K 9/00 (2006.01.01)

A61K 47/26 (2006.01.01)

A61K 9/14 (2006.01.01)

A61K 31/00 (2006.01.01)

A61K 9/16 (2006.01.01)

A61K 31/167 (2006.01.01)

A61K 31/40 (2006.01.01)

A61K 31/573 (2006.01.01)

A61K 45/06 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2020 0898 (22) Data de depozit: 2016.11.14 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 19205936.8, 2016.11.14 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3628331, 2020.04.01 (31) Numărul cererii prioritare: 15194660 (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2015.11.16 (33) Țara cererii prioritare: EP	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 12/2021, 2021.12.31 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 32/2021, 2021.08.11 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 09/2020, 2020.09.30
(71) Solicitant: CHIESI FARMACEUTICI S.P.A., IT (72) Inventatori: CAFIERO Claudio, IT; ORTENZI Leonardo, IT; SCHIARETTI Francesca, IT (73) Titular: CHIESI FARMACEUTICI S.P.A., IT (74) Mandatar autorizat: SOKOLOVA Sofia	

(54) Procedeu de preparare unei formulări sub formă de pulbere uscată care cuprinde un anticolinergic, un corticosteroid și un beta-adrenergic

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la o formulare de pulbere uscată pentru inhalare cuprinzând o combinație dintr-un anticolinergic, un agonist al receptorului beta₂-adrenergic cu durată lungă

2
de acțiune și un corticosteroid, și la un procedeu pentru prepararea acesteia.

Revendicări: 10

MD/EP 3628331 T2 2021.12.31

(54) A process for preparing a dry powder formulation comprising an anticholinergic, a corticosteroid and a beta-adrenergic

(57) Abstract:

1

The invention relates to a dry powder formulation for inhalation comprising a combination of an anti-cholinergic, a long-acting beta2-adrenoceptor agonist, and a

2

corticosteroid, and to a process for preparation thereof.

Claims: 10

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****DOMENIUL TEHNIC**

Prezenta invenție se referă la o formulare sub formă de pulbere pentru administrare prin inhalare cu ajutorul unui inhalator cu pulbere uscată.

În special, invenția se referă la un procedeu pentru prepararea unei formulări sub formă de pulbere uscată care cuprinde o combinație dintre un anticolinergic, un agonist β_2 -adrenergic și un corticosteroid inhalator.

CONTEXTUL INVENȚIEI

Bolile respiratorii sunt o cauză obișnuită și însemnată a bolilor și a mortalității pentru întreaga lume. De fapt, multe persoane sunt afectate de boli inflamatorii și/sau obstructive pulmonare, o categorie caracterizată prin căi respiratorii inflamate și care se comprimă ușor, prin obstrucția fluxului de aer, probleme de expirare și vizite frecvente în clinici medicale și spitalizări. Tipurile de boli inflamatorii și/sau obstructive pulmonare includ astmul, bronșiectazia, bronșita și boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC).

În special, boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) este o boală multicomponentă caracterizată prin limitarea fluxului de aer și inflamația căilor respiratorii. Exacerbările BPOC au un impact considerabil asupra calității vieții, a activităților zilnice și a stării generale de bine a pacienților și reprezintă o povară mare pentru sistemul de sănătate. Astfel, obiectivul managementului BPOC include nu numai ameliorarea simptomelor și prevenirea progresiei bolii, ci și prevenirea și tratarea exacerbărilor.

În timp ce terapiile disponibile îmbunătățesc simptomele clinice și diminuează inflamația căilor respiratorii, acestea nu încetinesc fără echivoc progresia pe termen lung și nu abordează toate componentele bolii. Cu povara BPOC în continuă creștere, cercetările privind strategiile de tratament noi și îmbunătățite pentru optimizarea farmacoterapiei sunt în desfășurare și, în special, cele privind terapiile combinate, cu scopul ca modalitățile lor complementare de acțiune să permită abordarea mai multor componente ale bolii. Dovezile din studiile clinice recente indică faptul că terapia triplă, combinând un anticolinergic cu un corticosteroid inhalator și cu un agonist β_2 -adrenoceptor cu durată lungă de acțiune, poate oferi beneficii clinice suplimentare celor asociate cu fiecare tratament singular la pacienții cu BPOC mai severă.

În prezent, există mai multe clase recomandate de terapie pentru BPOC, dintre care bronhodilatatoarele, cum ar fi β_2 -agoniștii și anticolinergicele, sunt elementul principal al managementului simptomelor în bolile ușoare și moderate, prescrise pe baza necesităților pentru BPOC ușoară și ca terapie de întreținere pentru BPOC moderată.

Bronhodilatatoarele menționate sunt administrate eficient prin inhalare, crescând astfel indicele terapeutic și reducând efectele secundare ale materialului activ.

Pentru tratamentul BPOC mai severă, ghidurile recomandă adăugarea de corticosteroizi inhalatori (ICS) la terapia cu bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune. Combinațiile de terapii au fost cercetate în vederea modurilor lor complementare de acțiune care să permită abordarea mai multor componente ale bolii. Datele din studiile clinice recente indică faptul că terapia triplă, combinând un anticolinergic cu un β_2 -agonist cu durată lungă de acțiune (LABA) și un ICS pot oferi beneficii clinice suplimentare celor asociate cu fiecare tratament singular la pacienții cu forme moderate până la severe de boli respiratorii, în special BPOC moderată până la severă.

O combinație triplă interesantă, aflată în prezent în investigație, include:

i) formoterol, în special sarea de fumarat (denumită în continuare FF), un agonist al receptorului beta-2 adrenergic cu durată lungă de acțiune, utilizat în prezent clinic în tratamentul astmului, BPOC și afecțiunilor aferente;

ii) bromură de glicopiriniu, un anticolinergic (antimuscarinic) aprobat recent pentru tratamentul de întreținere a BPOC;

iii) dipropionat de beclometazonă (BDP) un corticosteroid antiinflamator puternic, disponibil sub un număr mare de mărci pentru profilaxia și/sau tratamentul astmului și al altor afecțiuni respiratorii.

Formularea soluției pentru administrare prin inhalatoare presurizate cu doza măsurată (pMDI) este prezentată în WO 2011/076843.

Respectiva formulare asigură o depozitare foarte bună în plămâni și o distribuție uniformă pe întregul arbore bronșic și se caracterizează prin faptul că este capabilă să elibereze o fracțiune mare de particule având un diametru egal sau mai mic de 2,0 microni pentru toate cele trei ingrediente active (definite în continuare ca fiind fracție extrafină).

Avantajul major al formulării menționate este legat de penetrarea îmbunătățită în partea distală bronho-alveolară a arborelui respirator în care inflamația este cunoscută a juca un rol în exacerbările

spontane ale simptomelor astmului și în care se știe că densitatea de receptori beta-2 adrenergici este deosebit de mare.

Cu toate acestea, în ciuda popularității lor, formulările pMDI pot avea unele dezavantaje în special la pacienții vârstnici și pediatrici, în mare parte datorită dificultății lor de a sincroniza acționarea dispozitivului cu inspirația.

Inhalatoarele cu pulbere uscată (DPI) constituie o alternativă valabilă la MDI-uri pentru administrarea medicamentelor în căile respiratorii.

Pe de altă parte, medicamentele destinate inhalării sub formă de pulberi uscate trebuie utilizate sub formă de particule micronizate. Contribuția lor volumetrică poate reprezenta un obstacol în proiectarea unei formulări echivalente terapeutic cu una în care medicamentele sunt administrate sub formă de picături de lichid.

Sunt prezentate formulări sub formă de pulbere pentru inhalare care conțin toate cele trei ingrediente active într-o combinație fixă WO 2015/004243. Această formulare profită de platforma tehnologică dezvăluită în WO 01/78693, care implică utilizarea purtătorului constituit dintr-o fracție de particule de excipient grosiere și o fracțiune formată din particule de excipient fine și stearat de magneziu.

În special dezvăluirea din WO 2015/004243 este axată în principal pe furnizarea unei formulări sub formă de pulbere „extrafină” în care toate ingredientele active au dimensiuni de particule foarte mici pentru a ajunge profund la tractul distal al arborelui respirator.

Pe de altă parte, formularea menționată anterior a fost adaptată pentru administrare cu NEXThaler, un inhalator cu pulbere uscată special conceput pentru a genera particule extrafine și, prin urmare, este deosebit de eficientă (Corradi M și colab. Expert Opin Drug Deliv 2014, 11 (9), 1497-1506).

În consecință, formularea din WO 2015/004243 încărcată în inhalator cu pulbere uscată de înaltă performanță poate deveni prea eficientă pentru a se potrivi cu performanțele formulării pMDI corespunzătoare sub formă de soluție și, prin urmare, cu caracteristicile sale terapeutice.

Prin urmare, un obiectiv al invenției este acela de a furniza o formulare sub formă de pulbere adecvată pentru inhalatoare cu pulbere uscată (DPI-uri) de înaltă performanță cuprinzând fumarat de formoterol, bromură de glicopiriniu și BDP în combinație, care să depășească problemele indicate mai sus și, în special, să furnizeze o formulare sub formă de pulbere având caracteristici terapeutice care se potrivesc cu cele ale formulării pMDI corespunzătoare sub formă de soluție.

Problema este rezolvată prin formularea prezentei invenții și prin procedeul pentru prepararea acesteia.

REZUMATUL INVENȚIEI

Prezenta invenție se referă la un procedeu pentru prepararea unei formulări sub formă de pulbere pentru inhalare pentru utilizare într-un inhalator cu pulbere uscată, care conține: (A) un purtător care cuprinde: (a) 80 până la 95 procente în greutate, pe baza greutății totale a respectivului purtător, de particule grosiere de alfa-lactoză monohidrat având o dimensiune medie a particulelor de cel puțin 175 μm și un diametru masic cuprins între 100 și 600 micrometri; și (b) 19,6 până la 4,9 procente în greutate, pe baza greutății totale a respectivului purtător, de particule micronizate de alfa-lactoză monohidrat și de la 0,1 până la 0,4 procente în greutate, pe baza greutății totale a respectivului purtător, de stearat de magneziu și (B) particule micronizate de bromură de glicopiriniu, fumarat de formoterol dihidrat și dipropionat de beclometazonă ca ingrediente active, procedeul menționat cuprinzând: (i) amestecarea tuturor particulelor grosiere ale alfa-lactozei monohidrat, a tuturor stearatului de magneziu menționat, o primă porție de respectivele particule micronizate de alfa-lactoză monohidrat, toate particulele micronizate ale ingredientelor active dintr-un vas al unui mixer cu agitator la o viteză de rotație nu mai mică de 16 rpm pentru un timp de cel puțin 60 de minute, pentru a obține un prim amestec; și (ii) adăugarea părții rămase a respectivelor particule micronizate de alfa-lactoză monohidrat la primul amestec menționat, pentru a obține un al doilea amestec și amestecarea celui de-al doilea amestec la o viteză de rotație nu mai mică de 16 rpm pentru un timp de cel puțin 120 minute; în care prima porțiune a particulelor micronizate de alfa-lactoză monohidrat este cuprinsă între 40% și 60%, pe baza greutății totale a tuturor particulelor micronizate de alfa-lactoză monohidrat. Medicamentul anti-muscarinic este bromură de glicopiriniu, ICS-ul este dipropionat de beclometazonă, LABA-ul este fumarat de formoterol dihidratat, iar aditivul este stearat de magneziu.

De asemenea, este dezvăluită o formulare de pulbere pentru inhalare pentru utilizare într-un inhalator de pulbere uscată, pulberea menționată cuprinzând:

1. (A) un purtător, care cuprinde:

1. (a) 80 până la 95 la sută în greutate, pe baza greutății totale a purtătorului menționat, a particulelor grosiere ale unui excipient fiziologic acceptabil având o dimensiune medie a particulelor de cel puțin 175 μm; și

2. (b) 19,6 până la 4,9 procente în greutate, pe baza greutății totale a respectivului purtător, a particulelor micronizate ale unui excipient fiziologic acceptabil și 0,1 până la 0,4 procente în greutate, pe baza greutății totale a respectivului purtător, de stearat de magneziu; și

2. (B) particule micronizate de bromură de glicopiriniu, dipropionat de beclometazonă și fumarat de formoterol deshidratat, ca ingrediente active, în care formularea menționată poate fi obținută printr-un proces care cuprinde:

1. (i) amestecarea tuturor respectivelor particule grosiere ale unui excipient fiziologic acceptabil, a tuturor stearatului de magneziu menționat, a unei prime porțiuni a respectivelor particule micronizate ale unui excipient acceptabil fiziologic, a tuturor acestor particule micronizate de bromură de glicopiriniu, dipropionat de beclometazonă și fumarat de formoterol dihidrat într-un vas al unui mixer cu agitator la o viteză de rotație nu mai mică de 16 rpm pentru un timp de cel puțin 60 de minute, pentru a obține un prim amestec; și

2. (ii) adăugarea părții rămase a respectivelor particule micronizate ale unui excipient fiziologic acceptabil la primul amestec menționat, pentru a obține un al doilea amestec și amestecarea celui de-al doilea amestec la o viteză de rotație nu mai mică de 16 pentru un timp de cel puțin 120 de minute;

unde fracția de particule extrafine a fiecărui ingredient activ este cuprinsă între 20 și 35%.

De asemenea, este dezvăluit un dispozitiv inhalator de pulbere uscată umplut cu formulările de pulbere uscată de mai sus. De preferință, inhalatorul de pulbere uscată este un inhalator de pulbere uscată de înaltă performanță.

De asemenea, sunt dezvăluite formulări pentru utilizare în prevenirea și / sau tratamentul unei boli inflamatorii și / sau obstructive ale căilor respiratorii, în special astm sau boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC).

De asemenea, este dezvăluită o formulare destinată utilizării în prevenirea și / sau tratamentul unei boli inflamatorii și / sau obstructive ale căilor respiratorii, în special astm sau boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), care cuprinde administrarea prin inhalare, unui subiect care are nevoie de aceasta, cantitatea de formulări ale invenției.

De asemenea, este dezvăluită utilizarea formulărilor revendicate la fabricarea unui medicament pentru prevenirea și / sau tratamentul unei boli inflamatorii și / sau obstructive ale căilor respiratorii, în special astm sau boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC).

În particular, invenția se referă la următoarele exemple de realizare: Procedeu conform revendicărilor pentru prepararea unei formulări de pulbere pentru inhalare pentru utilizare într-un inhalator de pulbere uscată, pulberea menționată cuprinzând:

1. (A) un purtător care cuprinde:

1. (a) 80 până la 95 la sută în greutate, pe baza greutății totale a purtătorului menționat, a particulelor grosiere ale unui excipient fiziologic acceptabil având o dimensiune medie a particulelor de cel puțin 175 μm ; și

2. (b) 19,6 până la 4,9 procente în greutate, pe baza greutății totale a purtătorului menționat, a particulelor micronizate ale unui excipient fiziologic acceptabil și 0,1 până la 0,4 procente în greutate, pe baza greutății totale a respectivului purtător, a unei sări de acid gras;

și

2. (B) particule micronizate ale unui medicament anti-muscarinic, un β cu acțiune îndelungată-agonist și, opțional, un corticosteroid inhalator, ca ingrediente active, procedeul menționat cuprinzând:

1. (i) amestecarea tuturor respectivelor particule grosiere ale unui excipient fiziologic acceptabil, a tuturor sării menționate a unui acid gras, a unei prime porțiuni a respectivelor particule micronizate ale unui excipient fiziologic acceptabil, a tuturor acestor particule micronizate ale respectivului β cu acțiune lungă-agonist, respectivul medicament anti-muscarinic și, opțional, respectivul corticosteroid inhalat într-un vas al mixerului cu o viteză de rotație nu mai mică de 16 r.p.m. pentru un timp de cel puțin 60 de minute, pentru a obține un prim amestec; și

2. (ii) adăugarea părții rămase a respectivelor particule micronizate ale unui excipient fiziologic acceptabil la primul amestec menționat, pentru a obține un al doilea amestec și amestecarea celui de-al doilea amestec la o viteză de rotație nu mai mică de 16 rpm pentru un timp de cel puțin 120 de minute.

Procedeul conform revendicării, cuprinzând în plus: (iii) amestecarea suplimentară a formulării obținute în (ii) pentru a realiza o distribuție omogenă a ingredientelor active menționate.

Procedeul conform revendicării, în care prima porțiune a respectivelor particule micronizate ale unui excipient fiziologic acceptabil este de 40% până la 60%, pe baza greutății totale a tuturor particulelor micronizate ale unui excipient acceptabil fiziologic.

Procedeul conform revendicării, în care LABA este selectat în continuare din grupul constând din formoterol, salmeterol, indacaterol, olodaterol și vilanterol.

Procedeul conform revendicării, în care medicamentul anti-muscarinic este selectat în continuare din grupul constând din bromură sau clorură de glicopiriniu, bromură de tiotropiu, bromură de umeclidiniu și bromură de aclidiniu.

Procedeu conform revendicării, în care ICS este selectat în continuare din grupul constând din dipropionat de beclometazonă și forma sa monohidrată, budesonidă, propionat de fluticazonă, furoat de fluticazonă și furoat de mometazonă.

Procedeu conform revendicării, în care medicamentul anti-muscarinic este bromură de glicopirroniu, ICS este dipropionat de beclometazonă, LABA este fumarat de formoterol dihidrat.

Procedeu conform revendicării, în care sarea unui acid gras este selectată în continuare din grupul constând din stearat de magneziu; fumarat de stearil de sodiu; stearil lactilat de sodiu; laurilsulfat de sodiu și laurilsulfat de magneziu.

Procedeu conform revendicării, în care sarea acidului gras este stearat de magneziu.

Procedeu conform revendicării, în care în etapa i) amestecarea se efectuează la o viteză de rotație cuprinsă între 20 și 28 rpm pentru un timp cuprins între 60 și 120 de minute.

Procedeu conform revendicării, în care în etapa ii) amestecarea se efectuează la o viteză de rotație cuprinsă între 16 și 32 rpm pentru un timp cuprins între 120 și 180 de minute.

De asemenea, este dezvăluită o formulare de pulbere pentru inhalare pentru utilizare într-un inhalator de pulbere uscată, pulberea menționată cuprinzând:

1. (A) un purtător, care cuprinde:

1. (a) 80 până la 95 la sută în greutate, pe baza greutății totale a purtătorului menționat, a particulelor grosiere ale unui excipient fiziologic acceptabil având o dimensiune medie a particulelor de cel puțin 175 μm ; și

2. (b) 19,6 până la 4,9 procente în greutate, pe baza greutății totale a respectivului purtător, a particulelor micronizate ale unui excipient fiziologic acceptabil și 0,1 până la 0,4 procente în greutate, pe baza greutății totale a respectivului purtător, de stearat de magneziu; și

2. (B) particule micronizate de bromură de glicopirroniu, dipropionat de beclometazonă și fumarat de formoterol dihidrat, ca ingrediente active, în care formularea menționată poate fi obținută printr-un proces care cuprinde:

1. (i) amestecarea tuturor respectivelor particule grosiere ale unui excipient fiziologic acceptabil, a tuturor stearatului de magneziu menționat, a unei prime porțiuni a respectivelor particule micronizate ale unui excipient fiziologic acceptabil, a tuturor acestor particule micronizate de bromură de glicopirroniu, dipropionat de beclometazonă și fumarat de formoterol dihidrat într-un vas al unui mixer cu agitator la o viteză de rotație nu mai mică de 16 rpm pentru un timp de cel puțin 60 de minute, pentru a obține un prim amestec; și

2. (ii) adăugarea părții rămase a respectivelor particule micronizate ale unui excipient fiziologic acceptabil la primul amestec menționat, pentru a obține un al doilea amestec și amestecarea celui de-al doilea amestec la o viteză de rotație nu mai mică de 16 pentru un timp de cel puțin 120 de minute;

prin care fracția de particule extrafine a fiecărui ingredient activ este cuprinsă între 20 și 35%.

Formulare de pulbere conform revendicării, în care procedeul menționat mai cuprinde: (iii) amestecarea suplimentară a formulării obținute în (ii) pentru a realiza o distribuție omogenă a ingredientelor active.

4. Formulare de pulbere conform revendicării, în care prima porțiune a respectivelor particule micronizate ale unui excipient fiziologic acceptabil este de 40% până la 60%, pe baza greutății totale a tuturor particulelor micronizate ale unui excipient fiziologic acceptabil.

Formularea de pulbere conform revendicării, prin care fracția de particule extrafine de dipropionat de beclometazonă și fumarat de formoterol dihidrat este cuprinsă între 20 și 35%, iar fracția de particule extrafine a bromurii de glicopirroniu este cuprinsă între 20 și 30%.

Formulare sub formă de pulbere conform revendicării, în care excipientul acceptabil fiziologic este alfa-lactoză monohidrat.

Formulare de pulbere conform revendicării, în care particulele grosiere au un diametru de masă cuprins între 210 și 360 μm .

Un dispozitiv inhalator de pulbere uscată umplut cu formularea de pulbere uscată.

De asemenea, este dezvăluită o formulare de pulbere uscată pentru utilizare pentru prevenirea și / sau tratamentul unei boli inflamatorii și / sau obstructive ale căilor respiratorii.

O astfel de formulare de pulbere uscată, în care boala este astmul sau boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC).

DEFINIȚII

Așa cum este utilizat aici, termenul "inhalator cu pulbere uscată (DPI)" se referă la un dispozitiv care furnizează medicamente plămânilor sub formă de pulbere uscată, DIP-urile pot fi împărțite în două tipuri de bază:

i) inhalatoare cu doză unică, pentru administrarea de doze unice pre-subdivizate de compus activ;

ii) inhalatoare cu pulbere uscată cu multidoză (MDPI-uri), fie cu doze unice subdivizate sau preîncărcate cu cantități de ingredient activ suficiente pentru doze multiple; fiecare doză este creată de o unitate de măsurare din interiorul inhalatorului.

Pe baza debitelor inspiratorii necesare (1/min) care, la randul lor, depind strict de designul și caracteristicile mecanice ale acestora, DPI-urile sunt, de asemenea, împărțite în:

- i) dispozitive cu joasă rezistență (> 90 l/min);
- ii) dispozitive cu rezistență medie (aproximativ 60-90 l/min);
- iii) dispozitive cu rezistență medie-înaltă (aproximativ 50-60 l/min);
- iv) dispozitive cu înaltă rezistență (sub 30 l/min).

Clasificarea raportată este generată cu privire la debitele necesare pentru a produce o cădere de presiune de 4 KPa (KiloPascal), în conformitate cu Farmacopeea Europeană (Eur Ph).

Așa cum s-a utilizat aici, termenul "inhalator cu pulbere uscată de înaltă performanță (DPI)" se referă la un inhalator cu pulbere uscată multidoză cu acțiune respiratorie cu o rezistență medie sau mare, având un corp cu un dispozitiv bucal și prevăzut cu un sistem de dezaglomerare pentru dezaglomerarea medicamentului pudră care cuprinde o cameră turbionară (ciclone), în care fluxul de aer pentru administrarea medicamentului nu este mai mic de 20 l/min, preferabil în intervalul 25 până la 40 l/min.

Termenii „antagoniști ai receptorilor muscarinici”, „medicamente antimuscarinice” și „medicamente anticolinergice” pot fi folosiți ca sinonime.

Termenul "sare de glicopirilat acceptabilă farmaceutic" se referă la o sare a compusului (3S,2'R),(3R,2'S)-3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirolidiniu în amestec racemic de aproximativ 1: 1, cunoscut și sub numele de sare glicopironiu.

Termenul "sare de formoterol acceptabilă farmaceutic" se referă la o sare a compusului 2'-hidroxi-5'-[(RS)-1-hidroxi-2-[(RS)-p-metoxi- α -metilfenetil]amino}etil]-formanilidă.

Termenul "dipropionat de beclometazonă" se referă la compusul propionat de (8S,9R,10S,11S,13S,14S,16S,17R)-9-clor-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.

Termenul "sare acceptabilă farmaceutic" cuprinde săruri anorganice și organice. Exemple de săruri organice pot include formiat, acetat, trifluoroacetat, propionat, butirat, lactat, citrat, tartrat, malat, maleat, succinat, metan sulfonat, benzen sulfonat, xinafoat, pamoat și benzoat. Exemple de săruri anorganice pot include fluorură, clorură, bromură, iodură, fosfat, azotat și sulfat.

Termenul "excipient acceptabil fiziologic" se referă la o substanță inertă farmacologic pentru a fi utilizată ca purtător. În contextul prezentei invenții, sărurile acizilor grași, care sunt și excipienți acceptabili fiziologic, sunt definiți ca aditivi.

Expresia "mixer cu agitator" se referă la un mixer versatil care are o gamă largă și reglabilă a vitezei de rotație și a ciclurilor de inversare. În respectivele mixere, recipientul de amestecare este montat cardanic. Două axe de rotație sunt poziționate perpendicular una pe cealaltă și sunt alimentate independent. Direcția de virare și viteza de rotație a ambelor axe sunt supuse unei schimbări continue și independente. Stabilirea acestor tipuri de parametri ai procedurii de amestecare poate garanta o valoare ridicată a eficienței amestecării. Un mixer specific cu agitator este disponibil comercial ca dyna-MIX™ (Willy A. Bachofen AG, Elveția) sau mixer 3D.S (Erhard Muhr GmbH, Germania).

Expresia "mixer cu tambur" se referă la un mixer care funcționează cu diferiți timpi de amestecare și viteze de amestecare diferite și cu o mișcare tipică caracterizată prin interacțiunea de rotație, translație și inversare. Un mixer tipic cu tambur este disponibil comercial ca Turbula™ (Willy A. Bachofen AG, Elveția).

Expresia mixer instantaneu sau cu forfecare mare se referă la mixere în care un rotor sau un agitator, împreună cu o componentă staționară cunoscută sub numele de stator se utilizează fiecare într-un rezervor care conține pulberea care trebuie amestecată pentru a crea o forfecare.

Mixerele cu forfecare mare tipice sunt P 100 și P 300 (Diosna GmbH, Germania), Roto Mix (IMA, Italia) și Cyclomix™ (Hosokawa Micron Group Ltd, Japonia). Termenul "micronizat" se referă la o substanță având o dimensiune de câțiva microni.

Termenul "grosier" se referă la o substanță având o dimensiune de una sau câteva sute de microni.

În termeni generali, dimensiunea de particulă a particulelor este cuantificată prin măsurarea unui diametru sferic echivalent caracteristic, cunoscut sub numele de diametru de volum, prin difracție cu laser.

Mărimea particulelor poate fi, de asemenea, cuantificată prin măsurarea diametrului masic cu ajutorul unui instrument adecvat cunoscut, cum ar fi, de exemplu, analizatorul cu sită.

Diametrul de volum (DV) este legat de diametrul masic (DM) în funcție de densitatea particulelor (presupunând o densitate independentă pentru particule).

În prezenta cerere, dimensiunea particulelor ingredientelor active și cea a fracției de particule fine este exprimată în termeni de diametru de volum, în timp ce aceea a particulelor grosiere este exprimată în termeni de diametru masic.

5 Particulele au o distribuție normală (Gauss), care este definită în termeni de diametru mediu de volum sau masic (DMV sau DMM), care corespunde volumului sau diametrului de masă a 50 la sută din greutatea particulelor și, opțional, în termeni de diametru de volum sau masic de 10%, respectiv 90% din particule.

10 O altă abordare comună pentru a defini distribuția mărimii particulelor este aceea de a cita trei valori: i) diametrul mediu $d(0,5)$ care este diametrul în care 50% din distribuție este peste și 50% este mai mică; ii) $d(0,9)$, unde 90% din distribuție este sub această valoare; iii) $d(0,1)$ unde 10% din distribuție este sub această valoare.

Intervalul este lățimea distribuției pe baza a 10%, 50% și 90% din cuantile și se calculează conform formulei.

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

15 În termeni generali, particulele care au aceleași DMV sau DMM sau similare pot avea o distribuție diferită a dimensiunii particulelor, și în special o lățime diferită a distribuției Gauss, așa cum este reprezentată de valorile $d(0,1)$ și $d(0,9)$.

20 După aerosolizare, dimensiunea particulelor este exprimată sub formă de diametru aerodinamic de masă (DAM), în timp ce distribuția mărimii particulelor este exprimată în termeni de diametru aerodinamic mediu de masă (DAMM) și deviere standard geometrică (DSG). DAM indică capacitatea particulelor de a fi transportate suspendate într-un flux de aer. DAMM corespunde diametrului aerodinamic de masă a 50 la sută din greutatea particulelor.

În formularea finală, dimensiunea particulelor ingredientelor active poate fi determinată prin microscopie de scanare electronică, în conformitate cu metodele cunoscute de specialiștii în domeniu.

25 Termenul "pelete tari" se referă la unități sferice sau semisferice al căror miez este format din particule de excipient grosiere.

Termenul "sferonizare" se referă la procesul de rotunjire a particulelor care are loc în timpul tratamentului.

30 Termenul de „curgere bună” se referă la o formulare care este ușor de manipulat în timpul procedurii de fabricație și este capabilă să asigure o livrare precisă și reproductibilă a dozei eficiente terapeutic.

Caracteristicile debitului pot fi evaluate prin teste diferite, cum ar fi unghiul de repaus, indicele Carr, raportul Hausner sau viteza de curgere printr-un orificiu.

35 În contextul prezentei cereri, proprietățile de curgere au fost testate prin măsurarea vitezei de curgere printr-un orificiu, conform metodei descrise în Farmacopeea Europeană (Eur Ph.) 8.6, a 8-a ediție.

40 Expresia "omogenitate bună" se referă la o pulbere în care, la amestecare, uniformitatea distribuției unei componente, exprimată sub formă de coeficient de variație (CV), cunoscută și sub denumirea de abatere standard relativă (ASR), este mai mică de 5,0%. De obicei este determinat în conformitate cu metodele cunoscute, de exemplu, prin prelevarea de probe din diferite părți ale pulberii și testarea componentei prin HPLC sau alte metode analitice echivalente.

Expresia "fracție respirabilă" se referă la un indice al procentului de particule active care ar ajunge în plămânii unui pacient.

45 Fracția respirabilă este evaluată folosind un aparat *in vitro* adecvat, precum un Andersen Cascade Impactor (ACI), Multi Stage Liquid Impinger (MLSI) sau Next Generation Impactor (NGI), conform procedurilor raportate în Farmacopeile comune, în special în Farmacopeea Europeană (Eur Ph.) 8.4, a 8-a ediție.

Se calculează prin raportul procentual dintre masa particulelor fine (fosta doză de particule fine) și doza livrată.

50 Doza livrată este calculată din depunerea cumulativă în aparat, în timp ce masa particulelor fine este calculată din depunerea particulelor având un diametru $<5,0$ microni.

În contextul invenției, formularea este definită ca formulare extrafină atunci când, după inhalare, ingredientele active sunt livrate cu o fracție de particule având o dimensiune a particulelor egală sau mai mică de 2,0 microni egală cu sau mai mare de 20%.

55 Cu termenul „PPF mediu” se definește fracția dozei administrate având o dimensiune a particulelor cuprinsă între 2,0 și 5,0 microni.

Expresia "stabilă fizic în dispozitiv înainte de utilizare" se referă la o formulare în care particulele active nu se separă în mod substanțial și/sau nu se separă de suprafața particulelor purtătoare

atat în timpul fabricării pulberii uscate, cât și în dispozitivul de livrare înainte de utilizare. Tendința de separare poate fi evaluată conform Staniforth și colab., J. Pharm. Pharmacol. 34,700-706, 1982 și este considerată acceptabilă dacă distribuția ingredientului activ în formularea pulberii după test, exprimată ca abatere standard relativă (ASR), nu se modifică semnificativ în raport cu cea a formulării înainte de test.

Expresia „stabilă chimic” se referă la o formulare care, la păstrare, îndeplinește cerințele din Ghidul EMEA CPMP/QWP/122/02 care se referă la „Testarea stabilității substanțelor active existente și a produselor finite aferente”.

Termenul "acoperire de suprafață" se referă la acoperirea suprafeței particulelor purtătoare prin formarea unui film de stearat de magneziu în jurul respectivelor particulelor. Grosimea filmului a fost estimată prin spectroscopie fotoelectronică cu raze X (XPS) a fi de aproximativ mai mică decât 10 nm. Procentul de acoperire a suprafeței indică măsura în care stearatul de magneziu acoperă suprafața tuturor particulelor purtătoare.

Termenul de „prevenire” înseamnă o abordare pentru reducerea riscului de început al unei boli.

Termenul "tratament" înseamnă o abordare pentru obținerea de rezultate benefice sau dorite, inclusiv rezultate clinice. Rezultatele clinice benefice sau dorite pot include, dar nu se limitează la acestea, ușurarea sau ameliorarea unuia sau mai multor simptome sau afecțiuni, diminuarea gradului bolii, starea stabilizată a bolii (adică neagravarea acesteia), prevenirea răspândirii bolii, întârzierea sau încetinirea progresiei bolii, ameliorarea sau ușurarea stării bolii și remisiunea (parțială sau totală), indiferent dacă este detectabilă sau nedetectabilă. Termenul poate însemna, de asemenea, prelungirea supraviețuirii în comparație cu supraviețuirea preconizată, dacă nu se primește tratament.

Conform Inițiativei Globale pentru Astm (Global Initiative for Asthma) (GINA), „astmul persistent necontrolat” este definit ca o formă caracterizată prin simptome zilnice, exacerbări frecvente, simptome frecvente de astm nocturn, limitarea activităților fizice, volumul expirator forțat într-o secundă (VEF₁) egal cu sau mai mic de 80% prevăzut și cu o variabilitate mai mare de 30%. Conform ghidurilor Inițiativei Globale pentru Astm (GINA) 2014, „astmul parțial necontrolat” este definit ca o formă caracterizată prin mai puțin de două ori pe săptămână simptome zilnice, mai puțin de două ori pe lună, simptome de astm nocturn și un volum expirator forțat într-o secundă (VEF₁) mai mare de 80%, cu o variabilitate cuprinsă între 20 și 30%.

Conform ghidului Inițiativei Globale pentru boli pulmonare obstructive cronice (Global initiative for chronic Obstructive Pulmonary Disease) (GOLD), „BPOC severă” este o formă caracterizată printr-un raport între VEF₁ și Capacitatea vitală forțată (CVF) mai mic de 0,7 și VEF₁ cuprins între 30% și 50%. Forma foarte severă este caracterizată suplimentar de insuficiență respiratorie cronică.

"Doză eficientă terapeutic" înseamnă cantitatea de ingrediente active administrate simultan prin inhalare la acționarea inhalatorului. Doza menționată poate fi livrată prin una sau mai multe acționări, de preferință o acționare (încercare) a inhalatorului. Termenul "acționare" se referă la eliberarea ingredientelor active din dispozitiv printr-o singură activare (de exemplu, mecanică sau respirație).

În prezenta, acolo unde se menționează un interval numeric, punctele finale ale acestuia sunt incluse.

DESCRIEREA DETALIATĂ A INVENȚIEI

Invenția se referă la un procedeu pentru prepararea unei formulări sub formă de pulbere uscată pentru utilizare într-un inhalator cu pulbere uscată (DPI) cuprinzând un purtător și particule micronizate ale unui anticolinergic, o β_2 -agonist cu durată de acțiune lungă (LABA) și, opțional, un corticosteroid inhalator (ICS), ca ingrediente active.

Ingredientul activ LABA, care poate fi prezent sub formă de săruri acceptabile farmaceutic și/sau formă de solvat a acestuia, poate fi selectat dintr-un grup, care include, dar nu se limitează la acestea, formoterol, salmeterol, indacaterol, olodaterol, vilanterol și compus de agonist β_2 -adrenoreceptor (uLABA) cu durată de acțiune ultralungă, indicat cu codul AZD3199. Conform revendicării 1 LABA este formoterol fumarat dihidrat.

Compusul anticolinergic, care este de obicei prezent sub formă de săruri anorganice acceptabile farmaceutic, poate fi selectat dintr-un grup care include, dar nu se limitează la acestea, bromură sau clorură de glicopiriniu, bromură de tiotropiu, bromură de umeclidiniu, bromură de aclidiniu și compusul citat cu codul GSK 233705. Conform revendicării 1 compusul anticolinergic este bromură de glicopiriniu.

ICS-ul, care poate fi anhidru sau prezent sub formă de hidrați, poate fi selectat dintr-un grup care include, dar nu se limitează la acestea, dipropionat de beclometazonă și forma sa monohidrat, budesonidă, propionat de fluticazonă, furoat de fluticazonă și furoat de mometazonă. Conform revendicării 1 compusul anticolinergic este dipropionat de beclometazonă.

Conform revendicărilor LABA este formoterol fumarat dihidrat, ICS este dipropionat de beclometazonă și anticolinergicul este bromură de glicopiriniu.

Purtătorul A) este constituit din a) o fracție de particule grosiere de excipient și o fracție b) constituită din particule micronizate de excipienți și o sare a unui acid gras ca aditiv care contribuie la îmbunătățirea fracției respirabile.

Particulele de excipient grosier constau din 80 până la 95% în greutate de particule ale unui excipient acceptabil fiziologic, având un diametru mediu masic egal sau mai mare de 175 microni.

În mod avantajos, toate particulele grosiere au un diametru masic cuprins între 100 și 600 microni.

În anumite forme de realizare ale invenției, diametrul masic al particulelor grosiere menționate poate fi între 150 și 500 microni, de preferință între 200 și 400 microni.

Intr-o formă de realizare preferată a invenției, diametrul masic al particulelor grosiere este cuprins între 210 și 360 microni.

În general, specialistul în domeniu trebuie să selecteze dimensiunea cea mai potrivită a particulelor grosiere de excipient, dacă este disponibilă comercial sau prin cernere, folosind un dispozitiv de clasificare adecvat.

În mod avantajos, particulele grosiere de excipient pot avea o suprafață relativ puternic fisurată, adică pe care există fante și adâncituri și alte regiuni încastrate, denumite în prezenta, în mod colectiv, fisuri. Particulele grosiere „relativ puternic fisurate” pot fi definite în termeni de indice de fisură și/sau coeficient de rugozitate așa cum este descris în WO 01/78695 și WO 01/78693 și acestea ar putea fi caracterizate în conformitate cu descrierea din acest document. În mod avantajos, indicele de fisură al respectivelor particule grosiere este de cel puțin 1,25, de preferință de cel puțin 1,5, mai preferabil de cel puțin 2,0.

Respectivele particule grosiere pot fi, de asemenea, caracterizate în termeni de densitate tasată sau volumul total de intruziune măsurat așa cum este raportat în WO 01/78695.

Densitatea tasată a particulelor grosiere menționate ar putea fi în mod avantajos mai mică de 0,8 g/cm³, de preferință între 0,8 și 0,5 g/cm³. Volumul de intruziune total poate fi de cel puțin 0,8 cm³, de preferință de cel puțin 0,9 cm³.

Fracția de particule micronizate b) cuprinde 19,6 până la 4,9 % în greutate de particule dintr-un excipient acceptabil fiziologic în care cel puțin 90 % dintre particulele menționate au un diametru de volum mai mic de 15 microni, de preferință mai mic de 12 microni. În mod avantajos, diametrul mediu de volum al respectivelor particule este cuprins între 3 și 7 microni, de preferință între 4 și 6 microni și nu mai mult de 10% din particulele respective au un diametru mai mic de 2,5 microni, de preferință mai mic decât 2,0 microni.

În mod avantajos, particulele fine și grosiere de excipient pot consta în orice material farmacologic inert, fiziologic acceptabil sau o combinație a acestora; excipienții preferați sunt cei obținuți din zaharuri cristaline, în special lactoză; cele mai preferate sunt cele făcute din α -lactoză monohidrat.

De preferință, particulele grosiere de excipient și particulele fine de excipient sunt ambele formate din α -lactoză monohidrat.

Respectiva fracție b) cuprinde în continuare 0,1 până la 0,4 procente în greutate dintr-o sare de acizi grași, cum ar fi acidul lauric, acidul palmitic, acidul stearic, acidul behenic sau derivați (cum ar fi esterii și sărurile) acestora. Exemple specifice de astfel de săruri de acizi grași sunt: stearatul de magneziu; stearil fumaratul de sodiu; stearil lactilatul de sodiu; lauril sulfatul de sodiu, lauril sulfat de magneziu.

Sarea preferată a acidului gras este stearatul de magneziu.

În mod avantajos, dacă este utilizat ca aditiv, stearatul de magneziu acoperă suprafața particulelor grosiere și micronizate de excipient a) și b) în așa fel încât gradul de acoperire a suprafeței să fie de cel puțin 5%, mai avantajos, mai mare decât 10%.

Măsura în care stearatul de magneziu acoperă suprafața particulelor de excipient poate fi determinată prin spectroscopie fotoelectronică cu raze X (XPS), un instrument bine cunoscut pentru a determina întinderea, precum și uniformitatea distribuției anumitor elemente pe suprafața altei substanțe. În instrumentul de XPS, fotonii cu energii specifice sunt folosiți pentru a excita stările electronice ale atomilor de sub suprafața eșantionului. Electronii expulzați de la suprafață sunt filtrați cu energie printr-un analizor emisferic (HSA) înainte ca intensitatea pentru o energie definită să fie înregistrată de un detector. Deoarece electronii de nivel central din atomii cu stare solidă sunt cuantificați, spectrele de energie rezultate prezintă vârfuri de rezonanță caracteristice structurii electronice pentru atomii de la suprafața eșantionului.

De obicei, măsurătorile XPS sunt luate cu un instrument Axis-Ultra disponibil de la Kratos Analytical (Manchester, Marea Britanie) folosind radiații Al K α monocromate (1486,6 eV) operate la curent de emisie de 15 mA și la potențial anodic de 10 kV (150 W). Un tun electronic cu energie redusă este utilizat pentru a compensa încărcarea izolatorului. Scanările prin sondaj, din care se obține cuantificarea elementelor detectate, sunt obținute cu o energie de trecere a analizorului de 160 eV și o dimensiune a pasului de 1 eV. Scanări de înaltă rezoluție ale regiunilor C 1s, O 1s, Mg 2s, N 1s și Cl 2p

sunt obținute cu o energie de trecere de 40 eV și o dimensiune a pasului de 0,1 eV. Suprafața examinată este de aproximativ 700 μm x 300 μm pentru scanările prin sondaj și un spot de diametru de 110 μm pentru scanările cu rezoluție înaltă.

- 5 În contextul invenției, este posibil să se calculeze prin XPS atât gradul de acoperire, cât și adâncimea filmului de stearat de magneziu în jurul particulelor de lactoză. Gradul de acoperire cu stearat de magneziu (MgSt) este estimat folosind următoarea ecuație:

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

in care

- 10 $\text{Mg}_{\text{probă}}$ este cantitatea de Mg din amestecul analizat;
 Mg_{ref} este cantitatea de Mg din proba de referință din MgSt disponibil comercial.

De obicei, valorile sunt calculate ca medie a două măsurători diferite. De obicei, este menționată o precizie de 10% pentru experimentele XPS efectuate ca rutină.

- 15 Alternativ, atunci când particulele de excipient sunt fabricate din lactoză, de preferință alfa-lactoză monohidrat, gradul de acoperire a suprafeței poate fi determinat prin măsurarea unghiului de contact cu apa și apoi prin aplicarea ecuației cunoscute în literatura de specialitate drept Cassie și Baxter, de exemplu citată la pagina 338 de Colombo I și colab. Il Farmaco 1984, 39 (10), 328-341 și prezentată mai jos.

$$\cos \theta_{\text{amestec}} = f_{\text{MgSt}} \cos \theta_{\text{MgSt}} + f_{\text{lactoză}} \cos \theta_{\text{lactoză}}$$

20

unde f_{MgSt} și $f_{\text{lactoză}}$ sunt fracțiile de suprafață ale stearatului de magneziu și ale lactozei;

θ_{MgSt} este unghiul de contact cu apa al stearatului de magneziu;

$\theta_{\text{lactoză}}$ este unghiul de contact cu apa al lactozei

- 25 θ_{amestec} sunt valorile unghiului de contact experimental.

În scopul invenției, unghiul de contact poate fi determinat cu metode care se bazează în mod esențial pe o măsurătoare goniometrică. Acestea implică observarea directă a unghiului format între substratul solid și lichidul care se testează. Prin urmare, este destul de simplu de efectuat, fiind singura limitare legată de posibile erori sistematice care decurg din caracterul variabil intraoperator. Trebuie subliniat totuși că acest dezavantaj poate fi depășit prin adoptarea unei proceduri complet automatizate, cum ar fi o analiză de imagine asistată de calculator. O abordare deosebit de utilă este metoda sesilă sau de cădere statică, care este de obicei realizată prin depunerea unei picături de lichid pe suprafața pulberii sub formă de disc obținut prin compactare (metoda pulberii comprimate cu disc).

- 30 În limitele erorii experimentale, a fost găsită o consecvență bună între valorile gradului de acoperire determinate prin măsurătorile XPS și cele estimate prin calculele teoretice bazate pe ecuația Cassie și Baxter.

Măsura în care stearatul de magneziu acoperă suprafața particulelor de excipient poate fi, de asemenea, determinată prin microscopie de scanare electronică (SEM), o tehnică analitică bine cunoscută.

- 40 O astfel de microscopie poate fi echipată cu un analizor EDX (un analizor cu raze X de dispersie de electroni), care poate produce o imagine selectivă pentru anumite tipuri de atomi, de exemplu atomi de magneziu. În acest mod este posibil să se obțină un set clar de date privind distribuția stearatului de magneziu pe suprafața particulelor de excipient.

SEM poate fi combinată alternativ cu spectroscopie IR sau Raman pentru a determina gradul de acoperire, conform procedurilor cunoscute.

- 45 Mai avantajos, raportul dintre fracția de particule grosiere a), particulele de excipient micronizate și stearatul de magneziu trebuie să fie cuprinse între 85:14,7:0,3 și 90:9,8:0,2 în greutate, de preferință 90:9,8:0,2 în greutate.

În mod avantajos, întreaga cantitate de particule grosiere a) este amestecată cu întreaga cantitate de stearat de magneziu și cu o primă fracțiune de particule de excipient micronizate.

- 50 În mod avantajos, respectiva primă fracțiune este cuprinsă de la 40% la 60%, mai avantajos de la 45 la 55%, de preferință 50% pe baza greutății totale a tuturor particulelor de excipient micronizate.

Amestecarea poate fi efectuată în orice mixer adecvat, de ex. mixere cu tambur, cum ar fi Turbula™ timp de cel puțin 5 minute, de preferință pentru cel puțin 30 de minute, mai preferabil timp de cel puțin două ore.

- 55 Într-un mod general, specialistul în domeniu ajustează timpul amestecării și viteza de rotație a mixerului pentru a obține un amestec omogen.

Atunci cand se dorește ca din particulele de excipient grosiere sferonizate să se obțină pelete tari conform definiției raportate mai sus, etapa de amestecare trebuie să fie efectuată în mod obișnuit timp de cel puțin patru ore.

Intrucat etapa de amestecare nu modifică dimensiunea particulelor, specialistul în domeniu trebuie să selecteze dimensiunea adecvată a particulelor de excipient grosiere, cea a particulelor de excipient micronizate, precum și cea a stearatului de magneziu, fie prin cernere, fie cu ajutorul unui clasificator pentru a realiza distribuția dorită a mărimii particulelor, fiind sigur că dimensiunea finală a particulelor de amestec va corespunde cu cea inițială.

Materialele cu distribuția dorită a mărimii particulelor sunt, de asemenea, disponibile comercial.

Intr-o formă de realizare a invenției, purtătorul A constând din particulele de excipient grosiere a), 50% din particulele de excipient micronizate și particulele de stearat de magneziu pot fi preparate amestecand într-un mixer Turbula™ sau într-un mixer dyna-MIX la o viteză de rotație de 11 până la 45 rpm, de preferință 16 până la 32 rpm, pentru o perioadă de cel puțin 30 minute, cuprinsă de preferință între 60 și 300 minute.

În etapa i), purtătorul A), particulele micronizate ale ICS, LABA și medicamentul anti-muscarinic sunt turnate în vasul unui mixer cu agitator având o gamă largă și reglabilă a vitezei de rotație și a ciclurilor de inversare.

S-a constatat într-adevăr că respectivul tip de mixere este deosebit de potrivit datorită caracterului lor versatil. De fapt, cu ajutorul mixerelor menționate, se pot seta schimbări frecvente ale ciclurilor de revoluție pentru a schimba continuu fluxul de pulbere din interiorul amestecării și pentru a crea modele de curgere a pulberii în tambur și pentru a crește eficacitatea amestecării.

Intr-o formă de realizare preferată a invenției, este utilizat mixerul dyna-MIX™.

Combinția din etapa i) este amestecată cu o viteză de rotație de cel puțin 16 r.p.m, de preferință între 20 și 28 r.p.m, timp de cel puțin 60 minute, de preferință cuprinsă între 60 și 120 minute.

În etapa ii), partea rămasă a excipientului fiziologic acceptabil fiziologic este adăugată și amestecată la o viteză de rotație de cel puțin 16 rpm, de preferință între 16 și 32 rpm, timp de cel puțin 120 minute, de preferință între 120 și 180 minute.

Spre deosebire de cele raportate în stadiul anterior al tehnicii, s-a constatat într-adevăr că prin adăugarea de particule micronizate și, prin urmare, fine, ale excipientului după amestecarea ingredientelor active cu purtătorul, este posibil să se reducă dezagregarea respectivelor ingrediente active și, prin urmare, scade fracția respirabilă.

Fără a fi limitat de teorie, acest lucru s-ar putea datora faptului că particulele de excipient micronizate acoperă particulele de ingrediente active, astfel împiedicând parțial dezagregarea lor.

Mai mult decat atât, controland corect cantitatea de particule de excipient micronizate, ar putea fi posibilă măsura reducerii fracției respirabile.

Opțional, amestecul rezultat este cernut printr-o sită. Un specialist în domeniu trebuie să selecteze dimensiunea ochiurilor de plasă în funcție de mărimea particulelor grosiere.

Amestecul din etapa ii) este în final amestecat în orice mixer adecvat pentru a obține o distribuție omogenă a ingredientelor active.

Un specialist în domeniu trebuie să selecteze mixerul adecvat și să regleze timpul de amestecare și viteza de rotație a mixerului pentru a obține un amestec omogen.

În mod avantajos, fiecare ingredient activ este prezent în formularea invenției într-o formă cristalină, mai preferabil cu un grad de cristalinitate mai mare de 95%, chiar mai preferabil mai mare de 98%, așa cum este determinat în conformitate cu metodele cunoscute.

Deoarece formularea pulberii obținute cu procedeul invenției ar trebui administrată plămânilor prin inhalare, cel puțin 99% din particulele menționate $[d(v, 0,99)]$ trebuie să aibă un diametru volumetric egal sau mai mic de 10 microni și în mod substanțial toate particulele au un diametru volumetric cuprins între 8 și 0,4 microni.

În mod avantajos, pentru a atinge mai bine tractul distal al arborelui respirator, 90% din particulele micronizate ale ingredientelor active ICS și LABA trebuie să aibă un diametru volumetric mai mic de 6,0 microni, de preferință egal sau mai mic de 5,0 microni, diametrul mediu volumetric trebuie să fie cuprins între 1,2 și 2,5 microni, de preferință între 1,3 și 2,2 microni și cel mult 10% dintre acestea trebuie să aibă un diametru mai mic de 0,6 microni, de preferință egal sau mai mic de 0,7 microni, mai preferabil egal sau mai mic decat 0,8 microni.

Rezultă că dimensiunea distribuției mărimii particulelor din ingredientele active ISC și LABA, exprimată ca un interval, trebuie să fie cuprinsă în mod avantajos între 1,0 și 4,0, mai avantajos între 1,2 și 3,5 în conformitate cu Chew și colab., J Pharm Pharma Sci 2002, 5, 162-168, intervalul corespunde cu $[d(v, 0,9) - d(v, 0,1)]/d(v, 0,5)$.

În cazul medicamentului anticolinergic, pentru a atinge atât tractul distal, cât și pe cel superior al arborelui respirator, 90% din particulele micronizate trebuie să aibă un diametru de volumetric egal sau mai mic de 8,0 microni, de preferință egal sau mai mic de 7,0 microni, diametrul mediu volumetric

trebuie să fie cuprins între 1,2 și 4,0 microni, de preferință între 1,7 și 3,5 microni și cel mult 10% dintre acestea au un diametru mai mic de 0,5 microni, de preferință egal sau mai mic de 0,6 microni, mai preferabil egal cu sau mai mic de 0,8 microni.

5 Rezultă că mărimea distribuției dimensiunii de particulă a particulelor medicamentului anticolinergic, exprimată ca un interval, trebuie să fie cuprinsă în mod avantajos între 1,0 și 5,0, mai avantajos între 1,2 și 4,0.

Dimensiunea particulelor active este determinată prin măsurarea diametrului caracteristic echivalent al sferei, cunoscut sub numele de diametru volumetric, prin difracție cu laser. În exemplele raportate, diametrul volumetric a fost determinat folosind un aparat Malvern. Cu toate acestea, alt aparat echivalent poate fi utilizat de către un specialist în domeniu.

Intr-o formă de realizare preferată, este utilizat instrumentul Helos Aspiris (Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Germania). Condițiile tipice sunt: Fraunhofer FREE sau algoritmul Fraunhofer HRLD, lentilă R1 (0,1/0,18-35 microni) sau lentilă R2 (0,25/0,45-87,5 microni), presiune 1 bar.

15 În ceea ce privește determinarea mărimii particulelor, un CV de $\pm 30\%$ pentru $d(v_{0,1})$ și un CV de $\pm 20\%$ pentru $d(v_{0,5})$, $d(v_{0,9})$ și $d(v_{0,99})$ sunt considerate în cadrul erorii experimentale.

Conform revendicărilor LABA este formoterol fumarat dihidrat, ICS este dipropionat de beclometazonă, anticolinergicul este bromură de glicopiriniu, iar aditivul este stearat de magneziu.

Deasemenea dezvăluită este o formulare sub formă de pulbere pentru inhalare pentru utilizare într-un inhalator cu pulbere uscată, care conține:

- 20 1. (A) un purtător, care cuprinde:
 1. (a) 80 până la 95 procente în greutate, pe baza greutății totale a respectivului purtător, de particule grosiere ale unui excipient acceptabil fiziologic, având o dimensiune medie a particulelor de cel puțin 175 μm ; și
 2. (b) 19,6 până la 4,9 procente în greutate, pe baza greutății totale a respectivului purtător, de particule micronizate dintr-un excipient acceptabil fiziologic și de la 0,1 până la 0,4 procente în greutate, pe baza greutății totale a respectivului purtător, de stearat de magneziu; și
- 25 2. (B) particule micronizate de bromură de glicopiriniu, dipropionat de beclometazonă și fumarat de formoterol dihidratat, ca ingrediente active, în care respectiva formulare poate fi obținută printr-un procedeu care cuprinde:
 - 30 (i) amestecarea tuturor particulelor grosiere menționate de excipient acceptabil fiziologic, a respectivului stearat de magneziu, o unei prime fracțiuni din respectivele particule micronizate dintr-un excipient acceptabil fiziologic, a tuturor particulelor micronizate menționate de bromură de glicopiriniu, dipropionat de beclometazonă și fumarat de formoterol dihidratat într-un vas al unui mixer cu agitator cu o viteză de rotație de cel puțin 16 rpm pentru perioadă de timp de cel puțin 60 de minute, pentru a obține un prim amestec; și
 - 35 (ii) adăugarea părții rămase a particulelor micronizate menționate ale unui excipient acceptabil fiziologic la primul amestec menționat, pentru a obține un al doilea amestec și amestecarea celui de-al doilea amestec menționat cu o viteză de rotație de cel puțin 16 rpm pentru o perioadă de timp de cel puțin 120 de minute;
- 40 în care fracția de particule extrafine din fiecare ingredient activ este cuprinsă între 20 și 35%.

Intr-o formă de realizare preferată, fracția de particule extrafină de dipropionat de beclometazonă și formoterol fumarat dihidratat este cuprinsă între 20 și 35%, iar fracția de particule extrafine din bromură de glicopiriniu este cuprinsă între 20 și 30%.

45 În mod avantajos, pentru a atinge mai bine tractul distal al arborelui respirator, 90% din particulele micronizate de dipropionat de beclometazonă (BDP) și de fumarat de formoterol dihidratat trebuie să aibă un diametru al volumului mai mic de 6,0 microni, de preferință egal sau mai mic de 5,0 microni, diametrul mediu volumetric trebuie să fie cuprins între 1,2 și 2,5 microni, de preferință între 1,3 și 2,2 microni și cel mult 10% dintre acestea trebuie să aibă un diametru mai mic de 0,6 microni, de preferință egal sau mai mic de 0,7 microni, mai preferabil egal la sau mai mic de 0,8 microni.

50 Rezultă că mărimea distribuției dimensiunii de particulă a particulelor de BDP și formoterol fumarat dihidratat, exprimată ca un interval, trebuie să fie cuprinsă în mod avantajos între 1,0 și 4,0, mai avantajos între 1,2 și 3,5.

55 În cazul bromurii de glicopiriniu, pentru a atinge atât tractul distal, cât și pe cel superior al arborelui respirator, 90% din particulele micronizate trebuie să aibă un diametru volumetric egal sau mai mic de 8,0 microni, de preferință egal sau mai mic de 7,0 microni, diametrul mediu volumetric trebuie să fie cuprins între 1,2 și 4,0 microni, de preferință între 1,7 și 3,5 microni și cel mult 10% dintre acestea au un diametru mai mic de 0,5 microni, de preferință egal sau mai mic de 0,8 microni, mai preferabil egal sau mai mic de 1,0 microni.

60 Rezultă că mărimea distribuției dimensiunii de particulă a particulelor medicamentului anticolinergic, exprimată ca un interval, trebuie să fie cuprinsă în mod avantajos între 1,0 și 5,0, mai avantajos între 1,2 și 4,0.

Mai avantajos, ar fi de asemenea preferabil ca particulele micronizate de BDP să aibă o suprafață specifică cuprinsă între 5,5 și 7,0 m²/g, preferabil între 5,9 și 6,8 m²/g, particulele micronizate de formoterol fumarat dihidrat au o suprafață specifică cuprinsă între 5 și 7,5 m²/g, preferabil între 5,2 și 6,5 m²/g, mai preferabil între 5,5 și 5,8 m²/g, iar particulele micronizate de bromură de glicopironiu au o suprafață specifică cuprinsă între 1,8 și 5,0 m²/g, preferabil între 2,0 și 4,5 m²/g.

Aria suprafeței specifice este determinată de metoda de adsorbție a azotului Brunauer-Emmett-Teller (BET) conform unei proceduri cunoscute.

Toate ingredientele active micronizate utilizate în formularea conform invenției pot fi preparate prin prelucrare într-o moară adecvată în conformitate cu metodele cunoscute.

Intr-o formă de realizare a invenției, acestea ar putea fi preparate prin măcinare folosind o moară convențională folosind energia fluidelor, cum ar fi morile de micronizare cu jet disponibile comercial care au camere de măcinare cu diametre diferite.

În funcție de tipul aparatului și de dimensiunea lotului, specialistul în domeniu trebuie să ajusteze în mod corespunzător parametrii de măcinare, cum ar fi presiunea de funcționare, viteza de alimentare și alte condiții de operare pentru a atinge dimensiunea dorită a particulelor. De preferință, toate ingredientele active micronizate sunt obținute fără a utiliza niciun aditiv în timpul procedurii de micronizare.

Intr-o formă de realizare a invenției, particulele micronizate de bromură de glicopironiu pot fi preparate conform procedurii descris în WO 2014/173987.

Formularea sub formă de pulbere care cuprinde particule micronizate de bromură de glicopironiu, dipropionat de beclometazonă și formoterol fumarat dihidratat ca ingrediente active obținute conform procedurii invenției este stabilă fizic și chimic, curge liber și prezintă o bună omogenitate a ingredientelor active.

Mai mult decât atât, formularea sub formă de pulbere de mai sus livrată printr-un DPI de înaltă performanță, cum ar fi cel dezvăluit în WO 2004/012801 s-a dovedit a fi echivalentă terapeutic cu formularea pMDI corespunzătoare în soluție.

Raportul dintre particulele purtătorului și cele ale ingredientelor active va depinde de tipul de inhalator utilizat și de doza necesară.

Formulările sub formă de pulbere din invenție pot fi adecvate pentru a furniza o cantitate terapeutică a tuturor ingredientelor active într-una sau mai multe acționări (doze sau pufuri) ale inhalatorului.

În mod avantajos, formulările invenției trebuie să fie adecvate pentru a furniza o doză eficientă terapeutic din toate cele trei ingrediente active cuprinse între 50 și 600 μg, de preferință între 100 și 500 μg.

De exemplu, formulările vor fi adecvate pentru a furniza 3-15 μg de formoterol (sub formă de fumarat dihidrat) per acționare, în mod avantajos 5,5-6,5 μg sau 10-13 μg per acționare, de preferință 6 sau 12 μg per acționare, 25-250 μg dipropionat de beclometazonă (BDP) per acționare, în mod avantajos 40-60 μg per acționare, sau 80-120 μg per acționare, sau 160-240 μg per acțiune și 5-65 μg glicopironiu (ca bromură), în mod avantajos 5-15 μg per acționare sau 20 - 30 μg per acționare, de preferință 12,5 μg sau 25 μg.

Intr-o formă de realizare specifică, formularea este potrivită pentru a furniza 6 μg de formoterol (sub formă de fumarat dihidrat) per acționare 100 μg de dipropionat de beclometazonă și 12,5 μg de glicopironiu (sub formă de bromură) per acționare.

Intr-o altă formă de realizare, formularea este potrivită pentru a furniza 12 μg de formoterol (sub formă de dihidrat de fumarat) per acționare 200 μg dipropionat de beclometazonă și 25 μg de glicopironiu (sub formă de bromură) pe acționare.

Formularea sub formă de pulbere uscată conform invenției poate fi utilizată cu orice inhalator de pulbere uscată.

Inhalatorul cu pulbere uscată (DPI) poate fi împărțit în două tipuri de bază:

- i) inhalatoare cu doză unică, pentru administrarea de doze unice subdivizate ale compusului activ; fiecare doză este de obicei completată într-o capsulă;
- ii) inhalatoare cu multidoză preîncărcate cu cantități de principii active suficiente pentru cicluri mai lungi de tratament.

Formulările sub formă de pulbere uscată din invenție pot fi utilizate cu ambele DIP-uri multidoză cuprinzând un rezervor din care dozele terapeutice individuale pot fi retrase la cerere prin acționarea dispozitivului și cu inhalatoare cu o singură doză.

Dispozitivele tip multidoză care pot fi utilizate sunt, de exemplu, Diskus™ de la GlaxoSmithKline, Turbohaler™ de la AstraZeneca, Twisthaler™ de la Schering, Clickhaler™ de la Innovata, Spiromax™ de la Teva, Novolizer™ de la Meda și Genuair™ de la Almirall.

Exemple de dispozitive comercializate cu doză unică includ Rotohaler™ de GlaxoSmithKline, Handihaler™ de la Boehringer Ingelheim și Breezhaler™ de la Novartis.

De preferință, formularea sub formă de pulbere conform invenției este completată într-un DPI multidoză performant selectat din grupul format din NEXTHaler™, varianta sa dezvoltată în cererea nr. PCT/EP2015/063803.

Alte DPI-uri multidoză de înaltă performanță sunt Novolizer™ și Genuair™.

Pentru a proteja DPI-urile de pătrunderea umidității în formulare, poate fi de dorit să se învelească dispozitivul într-un pachet flexibil capabil să reziste infiltrării de umiditate, cum este cel dezvoltat în EP 1760008.

Administrarea formulării preparate conform procedurii invenției este indicată pentru prevenirea și/sau tratamentul bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC) și al astmului de toate tipurile și de orice gravitate.

Formularea preparată conform procedurii invenției este indicată, de asemenea, pentru prevenirea și/sau tratarea afecțiunilor respiratorii suplimentare caracterizate prin obstrucția căilor respiratorii periferice ca urmare a inflamației și prezenței mucusului, cum ar fi bronșiolita obstructivă cronică.

În anumite realizări, respectiva formulare este deosebit de potrivită pentru prevenirea și/sau tratarea BPOC sub forme severe și/sau foarte severe, și în special pentru tratamentul de întreținere a pacienților cu BPOC cu simptome, limitare a fluxului de aer și istoric de exacerbări.

Mai mult, poate fi adecvat pentru prevenirea și/sau tratamentul astmului și astmului persistent la pacienții care nu sunt controlați cu doze medii sau mari de ICS în asociere cu LABA-uri.

Invenția este ilustrată în detaliu prin următoarele exemple.

EXEMPLE

Exemplul 1 – Prepararea purtătorului

S-a utilizat alfa-lactoza monohidratată micronizată (DFE Pharma, Germania) având următoarele dimensiuni de particule: s-a utilizat $d(v_{0,1}) = 1,5$ microni; $d(v_{0,5}) = 3,6$ microni; și $d(v_{0,9}) = 7,5$ microni.

Aproximativ 1694 g din respectiva alfa-lactoză monohidratată micronizată, aproximativ 69,2 g de stearat de magneziu (Peter Greven, Germania) și aproximativ 31,13 kg de particule grosiere fisurate de α -lactoză monohidrat având un diametru masic de 212-355 microni (raport 90) s-au introdus în vasul unui mixer Turbula™ (Willy A. Bachofen AG, Germania) și s-au amestecat. Amestecarea a fost efectuată timp de 240 de minute cu o viteză de rotație de 16 rpm.

Exemplul 2 - Prepararea formulării sub formă de pulbere uscată

S-a folosit formoterol fumarat dihidratat micronizat (FF) care are următoarea dimensiune a particulelor: $d(v_{0,1}) = 0,9$ microni; $d(v_{0,5}) = 2,3$ microni; și $d(v_{0,9}) = 4,2$ microni.

S-a utilizat dipropionat de beclometasona (BDP) care are următoarea dimensiune a particulelor: $d(v_{0,1}) = 0,7$ microni; $d(v_{0,5}) = 1,5$ microni; și $d(v_{0,9}) = 2,8$ microni.

S-a utilizat bromură de glicopironiu (GB) care are următoarea dimensiune a particulelor: $d(v_{0,1}) = 0,4$ microni; $d(v_{0,5}) = 2,1$ microni; $d(v_{0,9}) = 5,5$ microni.

Purtătorul așa cum s-a obținut în Exemplul 1 a fost amestecat într-un malaxor dyna-MIX™ cu formoterol fumarat dihidratat, bromură de glicopironiu și BDP cu o viteză de rotație de 24 și 28 r.p.m. alternativ pentru cele două axe de rotație timp de 80 de minute.

Apoi s-au adăugat 1694 g de alfa-lactoză monohidratată micronizată și s-au amestecat cu o viteză de rotație între 16 și 32 r.p.m. alternativ pentru cele două axe de rotație timp de 150 de minute.

Amestecul rezultat a fost turnat într-o mașină de cernut disponibilă de la Frewitt (Fribourg, Elveția) echipată cu o sită de dimensiune de 600 microni.

După cernere, amestecul a fost în cele din urmă amestecat în mixerul Dynamix timp de 60 de minute la o viteză de rotație de 24 și 32 r.p.m. alternativ pentru a obține o distribuție omogenă a ingredientelor active.

Raportul ingredientelor active la 10 mg de purtător este de 6 microg (μ g) de FF dihidrat (doză teoretică eliberată de 4,5 μ g), 100 microg (μ g) de BDP și 12,5 microg (μ g) de bromură de glicopironiu (doza teoretică livrată 10,0 μ g).

Formularea sub formă de pulbere a fost caracterizată prin prisma uniformității distribuției ingredientelor active și a performanțelor aerosolului după încărcarea acestuia în inhalatorul cu pulbere uscată multidoză descris în WO 2004/012801.

Uniformitatea distribuției ingredientelor active a fost evaluată prin prelevarea a 10 probe din diferite părți ale amestecului și evaluată prin HPLC.

Rezultatele (valoarea medie $\pm$ ASR) sunt raportate în tabelul 1.

Evaluarea performanței aerosolului a fost efectuată folosind Next.

Generation Impactor (NGI) în conformitate cu condițiile raportate în Farmacopeea Europeană 8.5 Ediția 2015, paragraf 2.9.18, paginile 309-320. După aerosolizarea a 3 doze din dispozitivul pentru inhalare, aparatul NGI a fost dezamblat și cantitățile de medicament depuse în etape au fost recuperate

prin spălare cu un amestec de solvenți și apoi cuantificate prin cromatografie lichidă de înaltă performanță (HPLC).

Au fost calculați următorii parametri: *i*) doza livrată care este cantitatea de medicament livrată de la dispozitivul recuperat în toate părțile elementului de impact; *ii*) masa particulelor fine (MPF), care este cantitatea de doză eliberată având o dimensiune a particulelor egală sau mai mică de 5,0 microni; *iii*) MPF extrafine, care este cantitatea de doză eliberată având o dimensiune a particulelor egală sau mai mică de 2,0 microni și/sau egală cu sau mai mică de 1,0 microni și; *iv*) MPF medie, care este cantitatea de doză eliberată având o dimensiune a particulelor cuprinsă între 2,0 și 5,0 microni *v*) fracția de particule fine (FPF), care este raportul dintre masa particulelor fine și doza livrată; *vi*) DAMM.

Rezultatele (valoarea medie $\pm$ S.D) sunt raportate în tabelul 1.

Tabelul 1

	Ingredient activ
	FF
Uniformitatea distribuției	100,5 ($\pm$ 1,5)
Doza livrată [μ g]	5,1
Masa de particule fine [μ g]	2,9
Fracțiunea de particule fine [%]	54,8
Masa de particule fine medie [μ g]	1,24
Masa de particule extrafine < 2 μ m [μ g]	1,7
Masa de particule extrafine < 1 μ m [μ g]	0,6
Fracțiunea de particule fine [%]	24,1
Fracțiunea de particule extrafine < 2 μ m [%]	32,5
Fracțiunea de particule extrafine < 1 μ m [%]	11,7
DAMM [μ m]	1,9
	GB
Uniformitatea distribuției	101,4 ($\pm$ 1,6)
Doza livrată [μ g]	11,1
Masa de particule fine [μ g]	5,4
Fracțiunea de particule fine [%]	48,1
Masa de particule fine medie [μ g]	2,4
Masa de particule extrafine < 2 μ m [μ g]	2,9
Masa de particule extrafine < 1 μ m [μ g]	1,1
Fracțiunea de particule fine [%]	21,6
Fracțiunea de particule extrafine < 2 μ m [%]	26,4
Fracțiunea de particule extrafine < 1 μ m [%]	9,8
DAMM [μ m]	1,9
	BDP
Uniformitatea distribuției	100,5 ($\pm$ 1,8)
Doza livrată [μ g]	88,5
Masa de particule fine [μ g]	43,6
Fracțiune de particule fine [%]	49,3
Masa de particule fine medie [μ g]	15,2
Masa de particule extrafine < 2 μ m [μ g]	28,5
Masa de particule extrafine < 1 μ m [μ g]	12,4

	BDP
Fracțiunea de particule fine [%]	17,1
Fracțiunea de particule extrafine < 2 µm [%]	32,1
Fracțiunea de particule extrafine < 1 µm [%]	13,9
DAMM [µm]	1,6

Exemplul 3 - Exemplu de referință din WO 2015/004243

S-au pregătit două formulări sub formă de pulbere conform dezvoltării din exemplele 1, 3, 4 și 5 din WO 2015/004243.

5 Performanțele lor de aerosoli, evaluate în raport cu exemplul 2 din prezenta cerere, sunt raportate în tabelul 2.

MF este pentru aparatul de fuziune mecanică și CY este pentru aparatul Cyclomix™.

Tabel 2

	Lot CY	Lot MF
FF		
Doza livrată [µg]	5,3	5,8
Masa de particule fine [µg]	4,0	4,3
Fracțiune de particule fine [%]	75,9	73,4
Fracțiune de masă de particule extrafine < 2 µm [µg]	3,1	3,2
Masa de particule fine medie [µg]	1,0	1,1
Fracțiune de particule extrafine < 2 µm [%]	57,1	55,2
Fracțiune de particule fine medie [%]	18,8	18,2
DAMM [µm]	1,1	1,2
GB		
Doza livrată [µg]	11,6	11,9
Masa de particule fine [µg]	6,6	6,4
Fracțiune de particule fine [%]	57,2	53,8
Masa de particule extrafine < 2 µm [µg]	4,0	4,0
Masa de particule fine medie [µg]	2,6	2,5
Fracțiune de particule extrafine < 2 µm [%]	34,9	33,2
Fracțiune de particule fine medie [%]	22,3	20,6
DAMM [µm]	1,8	1,4
BDP		
Doza livrată [µg]	90,6	95,7
Masa de particule fine [µg]	64,5	66,9
Fracțiune de particule fine [%]	71,2	69,9
Masa de particule extrafine < 2 µm [µg]	48,8	50,0
Masa de particule fine medie [µg]	15,7	16,9
Fracțiune de particule extrafine < 2 µm [%]	53,9	52,3
Fracția de particule fine medie [%]	17,3	17,6
DAMM [µm]	1,1	1,1

Exemplul 4 - Exemplu de referință din WO 2011/076843

S-a pregătit o formulare pMDI HFA în conformitate cu dezvăluirea din WO 2011/076843.

Performanțele aerosolilor acesteia, evaluate așa cum s-a arătat în exemplul 2 al prezentei cereri, sunt raportate în tabelul 3.

5

Tabelul 3

	FF
Doza livrată [μg]	5,0
Masa de particule fine [μg]	2,3
Fracțiune de particule fine [%]	45,7
Fracțiune de masă a particulelor extrafine < 2 μm [μg]	2,0
Masa de particule fine medie [μg]	0,3
Fracțiune de particule extrafine < 2 μm [%]	45,7
Fracțiune de particule fine medie [%]	5,1
DAMM [μm]	1,0
	GB
Doza livrată [μg]	10,6
Masa de particule fine [μg]	4,8
Fracțiune de particule fine [%]	45,1
Masa de particule extrafine <2 μm [μg]	4,2
Masa de particule fine medie [μg]	0,5
Fracțiune de particule extrafine <2 μm [%]	40,2
Fracțiune de particule fine medie [%]	5,0
DAMM [μm]	1,0
	BDP
Doza livrată [μg]	87,8
Masa de particule fine [μg]	40,4
Fracțiune de particule fine [%]	46,0
Masa de particule extrafine <2 μm [μg]	35,9
Masa de particule fine medie [μg]	4,5
Fracțiune de particule extrafine < 2 μm [%]	40,9
Fracțiune de particule fine medie [%]	5,2
DAMM [μm]	1,0

Exemplul 5 - Compararea formulării sub formă de pulbere uscată FF/GB/BDP conform invenției cu formularea corespunzătoare de soluție de pMDI din WO 2011/076843

Studiul este conceput pentru a arăta că formularea sub formă de pulbere uscată 6/100/12,5 μg de FF/GB/BDP a invenției livrată prin dispozitivul DPI prezentat în WO 2004/012801 este echivalentă terapeutic cu formularea corespunzătoare a soluției de pMDI HFA din exemplul 4 de referință pe voluntarii sănătoși.

Formularea pMDI este livrată cu și fără camera de susținere cu supapă antistatică Aerochamber Plus™ Flow - Vu.

Design al studiului:

Două cohorte paralele, design încrucișat cu 5 căi, randomizat, în regim deschis.

Tratament: 8 inhalări cu o singură doză pentru o doză totală de 48 microg FF, 100 microg GB și 800 microg BDP.

Pentru a obține 20 de subiecți evaluabili, vor fi randomizați aproximativ 25 de voluntari sănătoși.

10

15

20

Studiul este format din 2 cohorte subiect paralele, din cinci perioade de tratament fiecare, cu administrare de o singură doză, separate prin 16 ± 2 zile de amânare între două prize consecutive de tratament.

Obiective principale:

- Evaluarea expunerii sistemice totale a 17-BMP (metabolit activ al BDP), FF și GB ca ASC_{0-t} și C_{max} ,
- Evaluarea disponibilității pulmonare a 17-BMP (metabolit activ al BDP), FF și GB, evaluată ca expunere sistemică (ASC_{0-t} și C_{max}) după blocare gastrointestinală cu cărbune

Obiective secundare:

- Evaluarea profilului farmacocinetic al BDP și al parametrilor PK suplimentari ai 17-BMP, FF și GB, evaluați după blocarea gastrointestinală cu cărbune după administrare
- Evaluarea profilului general de siguranță și tolerabilitate cu și fără cărbune activat.

Puncte finale:

Variabilele PK principale

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

Variabilele PK secundare

- 17-BMP/FF/GB: $ASC_{0-\infty}$, $ASC_{0-30 \text{ minute}}$, t_{max} și $t_?$.
- BDP: ASC_{0-t} , C_{max} și t_{max} .

Variabile de siguranță

- Evenimente adverse și reacții adverse la medicamente.
- Tensiunea arterială sistolică, tensiunea arterială diastolică, ritm cardiac.

Măsurători și înregistrare:

Măsurări de farmacocinetică

- BDP/17-BMP: 10 probe de sânge vor fi prelevate la următoarele momente de timp: pre-doză (în 60 min de la dozare), 10, 15 și 30 min, 1, 2, 4, 8, 12 și 24 ore post-doză.
- FF: 10 probe de sânge vor fi prelevate la următoarele momente de timp: pre-doză (în 60 min de la dozare), 10, 15 și 30 min, 1, 2, 4, 8, 12 și 24 ore post-doză.
- GB: 13 probe de sânge vor fi prelevate la următoarele momente de timp: pre-doză (în 60 min de la dozare), 10, 15 și 30 min, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 32, 48 și 72 ore post-doză.

Măsurări de siguranță

- Tensiunea arterială și ECG de siguranță locală: se va face înregistrarea
 - La screening pentru a evalua includerea subiectului.
 - În fiecare perioadă pentru a evalua siguranța subiectului, în următoarele momente de timp: pre-doză (în 60 min de la dozare), 10 min, 1 oră și 72 ore post-doză.
- Chimie clinică și serologie: 1 probă de sânge va fi prelevată la screening (stare de post de la cel puțin 10 ore).
- Hematologie: 1 probă de sânge va fi prelevată la screening (starea de post de la cel puțin 10 ore).
- Testul seric de sarcină (numai pentru femeile cu potențial fertil) se va face la screening pentru a evalua includerea subiectului.
- Testarea urinei: probele de urină vor fi prelevate pentru analiză de urină, plajă de medicamente și test de cotinină, la screening.
- Testul de sarcină din urină (numai pentru femeile cu potențial fertil) se va face la fiecare perioadă pentru a evalua includerea subiectului (numai la randomizare) și siguranța subiectului

Metode statistice:

Variabilele PK principale

- 17-BMP, FF și GB C_{max} și ASC_{0-t} (cu/fără cărbune activat) vor fi transformate în jurnal și analizate folosind un model liniar incluzând tratamentul, secvența, perioada și subiectul din cadrul secvenței ca efecte fixe. Pentru toate comparațiile preconizate, rapoartele mijloacelor geometrice ajustate vor fi calculate cu intervale de încredere bilaterală (CI-uri) de 90%.

Variabilele PK secundare

- 17-BMP, FF și GB $ASC_{0-\infty}$, $ASC_{0-30 \text{ minute}}$, și $t_?$ (cu/fără cărbune activat), BDP C_{max} și ASC_{0-t} (cu/fără cărbune activat) vor fi transformate în jurnal și analizate folosind un model liniar, incluzând tratamentul, secvența, perioada și subiectul în cadrul secvenței ca efecte fixe. Pentru toate comparațiile preconizate,

rapoartele mijloacelor geometrice ajustate vor fi calculate cu intervale de încredere bilaterală (CI-uri) de 90%.

▪ 17-BMP, BDP, FF și GB t_{max} (cu/fără cărbune activat) vor fi analizate folosind testul de clasificare semnat Wilcoxon pe datele netransformate și estimarea neparametrică Hodges-Lehmann a deplasării localizării pentru toate comparațiile prevăzute.

5 ▪ **Variabile de siguranță**

Numărul și procentul de subiecți care prezintă cel puțin un TEAE, TEAE datorat de medicament, TEAE grav, TEAE sever, TEAE care duce la studiul întreruperii medicamentelor și TEAE care duce la deces, precum și numărul de evenimente, vor fi rezumate prin tratament și în general.

10 Valoarea absolută medie și schimbarea medie de la pre-doză (în aceeași zi în fiecare perioadă de tratament) la fiecare moment de timp post-doză în tensiunea arterială și în ritmul cardiac vor fi calculate cu ajutorul CI-urilor lor de 95% prin tratament.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2015/004243
- WO-A2-2011/076843
- US-A1- 2003 180 227

(57) Revendicări:

1. Procedeu de preparare a unei formulări de pulbere pentru inhalare pentru utilizare într-un inhalator de pulbere uscată, pulberea menționată cuprinzând:

(A) un purtător care cuprinde:

(a) 80 până la 95 la sută în greutate, pe baza greutății totale a purtătorului menționat, de particule grosiere de alfa-lactoză monohidrat având o dimensiune medie a particulelor de cel puțin 175 μm și un diametru de masă cuprins între 100 și 600 microni; și

(b) 19,6 până la 4,9 procente în greutate, pe baza greutății totale a purtătorului menționat, a particulelor micronizate de alfa-lactoză monohidrat și 0,1 până la 0,4 procente în greutate, pe baza greutății totale a respectivului purtător, de stearat de magneziu; și

(B) particule micronizate de bromură de glicopironiu, fumarat de formoterol dihidrat și dipropionat de beclometazonă ca ingrediente active, procedeul menționat cuprinzând:

(i) amestecarea tuturor particulelor grosiere de alfa-lactoză monohidrat menționate, a întregului stearat de magneziu menționat, a unei prime porțiuni din particulele micronizate de alfa-lactoză monohidrat menționate, a tuturor particulelor micronizate ale ingredientelor active într-un vas al unui mixer de agitare la o viteză de rotație nu mai mică de 16 rpm pentru un timp de cel puțin 60 de minute, pentru a obține un prim amestec; și

(ii) adăugarea părții rămase a particulelor micronizate de alfa-lactoză monohidrat menționate la primul amestec menționat, pentru a obține un al doilea amestec și amestecarea celui de-al doilea amestec menționat la o viteză de rotație nu mai mică de 16 rpm pentru un timp de cel puțin 120 de minute; în care prima porțiune a particulelor micronizate de alfa-lactoză monohidrat menționate este cuprinsă între 40% și 60%, pe baza greutății totale a tuturor particulelor micronizate de alfa-lactoză monohidrat menționate.

2. Procedeu conform revendicării 1, cuprinzând în plus: (iii) amestecarea suplimentară a formulării obținute în (ii) pentru a realiza o distribuție omogenă a ingredientelor active menționate.

3. Procedeu conform revendicării 1 sau 2, în care în etapa i) amestecarea se efectuează la o viteză de rotație cuprinsă între 20 și 28 rpm pentru un timp cuprins între 60 și 120 de minute.

4. Procedeu conform oricăreia dintre revendicările precedente, în care în etapa ii) amestecarea se efectuează la o viteză de rotație cuprinsă între 16 și 32 rpm pentru un timp cuprins între 120 și 180 de minute.

5. Procedeu conform oricăreia dintre revendicările precedente, în care diametrul de masă al particulelor grosiere este cuprins între 200 și 400 microni.

6. Procedeu conform revendicării 5, în care diametrul de masă al particulelor grosiere este cuprins între 210 și 360 micrometri.

7. Procedeu conform oricăreia dintre revendicările precedente, în care prima porțiune a particulelor micronizate de alfa-lactoză monohidrat este cuprinsă între 45% și 55%.

8. Procedeu conform revendicării 7, în care prima porțiune a particulelor micronizate de alfa-lactoză monohidrat este de 50%.

9. Procedeu conform oricăreia dintre revendicările precedente, în care stearatul de magneziu acoperă suprafața atât a particulelor grosiere, cât și a particulelor micronizate de alfa-lactoză monohidrat în așa fel încât întinderea acoperirii suprafeței să fie de cel puțin 5%.

10. Procedeu conform revendicării 9, în care întinderea acoperirii de suprafață este mai mare de 10%.