

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 891 346**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.05.2018** **PCT/EP2018/061953**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.11.2018** **WO18206618**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2018** **E 18725443 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.09.2021** **EP 3621590**

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

30 Prioridad:

11.05.2017 EP 17170657

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

27.01.2022

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

CAVECCHI, ALESSANDRO;
MERUSI, CRISTIANA;
PIVETTI, FAUSTO y
SCHIARETTI, FRANCESCA

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 891 346 T3

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

DESCRIPCIÓN

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

Campo técnico

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

En particular, la invención se relaciona con un proceso para preparar una formulación de polvo seco que comprende una combinación de un anticolinérgico, un agonista de β_2 -adrenoreceptor y un corticosteroide inhalado.

Antecedentes de la invención

- 10 Las enfermedades respiratorias son una causa común e importante de enfermedad y muerte en todo el mundo. De hecho, muchas personas se ven afectadas por enfermedades 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 (COPD).

- 15 En particular, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) es una enfermedad de múltiples componentes caracterizada por limitación del flujo de aire e inflamación de las vías respiratorias. Las exacerbaciones de la COPD tienen un impacto considerable en la calidad de vida, actividades diarias y bienestar general de los pacientes y son una gran carga para el sistema de salud. Por tanto, el objetivo del manejo de la COPD incluye no solo aliviar los síntomas y prevenir la progresión de la enfermedad, sino también prevenir y tratar las exacerbaciones.

- 20 Aunque las terapias disponibles mejoran los síntomas clínicos y disminuyen la inflamación de las vías respiratorias, no ralentizan inequívocamente la progresión a largo plazo ni abordan todos los componentes de la enfermedad. Dado que la carga de la COPD sigue aumentando, se están investigando nuevas y mejoradas estrategias de tratamiento para optimizar la farmacoterapia y, en particular, las 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 β_2 -adrenoreceptores de acción prolongada, puede proporcionar beneficios clínicos adicionales a los asociados con cada tratamiento solo en pacientes con COPD más grave.

- 25 Actualmente, existen varias clases de terapia recomendadas para la COPD, de las cuales los broncodilatadores, como agonistas β_2 y anticolinérgicos, son el pilar del manejo de los síntomas en las enfermedades leves y moderadas, prescritos según sea necesario para la COPD leve y como terapia de mantenimiento para la COPD moderada.

Dichos broncodilatadores se administran eficazmente por inhalación, aumentando así el índice terapéutico y reduciendo los efectos secundarios del material activo.

- 30 Para el tratamiento de la COPD más grave, las directrices recomiendan la adición de corticosteroides inhalados (ICS) a la terapia con broncodilatadores de acción prolongada. Se han investigado combinaciones de terapias con vistas 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 agonista β_2 de acción prolongada (LABA) y un ICS, puede proporcionar beneficios clínicos adicionales a los asociados con cada tratamiento solo en pacientes con formas de enfermedades respiratorias moderadas a graves, en particular COPD moderada a grave.

Una combinación triple interesante, actualmente en investigación, incluye:

i) formoterol, en particular su sal fumarato (de aquí en adelante indicado como FF), un agonista del receptor beta-2 adrenérgico de acción prolongada, que se usa en la actualidad clínicamente en el tratamiento del asma, COPD y trastornos relacionados;

- 45 ii) bromuro de glicopirronio, un anticolinérgico (antimuscarínico) recientemente aprobado para el tratamiento de mantenimiento de COPD;

iii) dipropionato de beclometasona (BDP), un potente corticosteroide antiinflamatorio, disponible bajo un amplio número de marcas para la profilaxis y/o tratamiento del asma y otros trastornos respiratorios.

- 50 La formulación en solución para administración mediante inhaladores de dosis medidas presurizadas (pMDI) se divulga en el documento WO 2011/076843.

Dicha formulación proporciona una alta deposición pulmonar y una distribución uniforme por todo el árbol bronquial, y se caracteriza por el hecho de que es capaz de administrar una alta fracción de partículas con un diámetro igual o menor a 2.0 micrones para los tres principios activos (de aquí en adelante definida como fracción extrafina).

5 La principal ventaja de dicha formulación está relacionada con la penetración mejorada en la parte distal bronquiolo alveolar del árbol respiratorio en donde se sabe que la inflamación juega un papel en las exacerbaciones espontáneas de los síntomas del asma y en donde se sabe que la densidad de los receptores beta-2 adrenérgicos es particularmente alta.

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

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

Normalmente, los fármacos destinados a la inhalación como polvos secos deben usarse en forma de partículas micronizadas.

15 Por ejemplo, en el documento WO 2015/004243 se divulgan formulaciones en polvo para inhalación mediante inhaladores de polvo seco (DPI) que contienen dichos tres ingredientes activos en forma micronizada. Dicha formulación aprovecha la plataforma tecnológica divulgada en el documento WO 01/78693, que implica el uso de portador constituido por una fracción de partículas gruesas del excipiente y una fracción de partículas de excipiente finas y estearato de magnesio.

20 En la especificación, se describen posibles procesos para preparar bromuro de glicopirronio micronizado, pero no se da preferencia.

Por otro lado, de manera similar a otros agentes antimuscarínicos, las sales de glicopirronio pueden enfrentar problemas de estabilidad significativos, de manera especial inmediatamente después de los procesos de micronización convencionales por molienda.

25 De hecho, el bromuro de glicopirronio, una vez micronizado, tiene una fuerte tendencia a agregarse y/o aglomerarse, lo que dificulta gravemente el procesamiento corriente abajo del fármaco, particularmente la preparación de formulaciones de polvo seco para administración por inhalación capaces de administrar una buena fracción respirable.

30 Por tanto, un objeto de la invención es proporcionar un proceso para preparar una formulación en polvo adecuada para administrar bromuro de glicopirronio en combinación con LABA e ICS que supere los problemas indicados anteriormente.

Sumario de la invención

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

(A) un portador que comprende:

35 (a) 80 a 95 por ciento en peso, con base en el peso total de dicho portador, de partículas gruesas de un excipiente fisiológicamente aceptable que tiene un tamaño de partícula medio de masa de al menos 175 micrones, y
(b) 19.6 a 4.9 por ciento en peso, con base en el peso total de dicho portador, de partículas micronizadas de un excipiente fisiológicamente aceptable, y 0.1 a 0.4 por ciento en peso, con base en el peso total de dicho portador, de una sal de un ácido graso; y

40 (B) partículas micronizadas de bromuro de glicopirronio, un agonista β_2 de acción prolongada (LABA) y un corticosteroide inhalado (ICS), como ingredientes activos, dicho proceso comprende:

45 (i) preparar mediante comolienda de micropartículas constituidas por bromuro de glicopirronio y una primera parte del ICS en una proporción que varía de 80:20 a 70:30 en peso, en donde el diámetro volumétrico de dichas micropartículas no es superior a 15 micrones;

(ii) mezclar las partículas gruesas de un excipiente fisiológicamente aceptable, la sal de un ácido graso, una primera parte de dichas partículas micronizadas de un excipiente fisiológicamente aceptable, las partículas micronizadas de dicho LABA, las micropartículas comolidas obtenidas en la etapa (i), y la parte restante del ICS en un recipiente de un mezclador por agitación a una velocidad de rotación no inferior a 16 r.p.m por un tiempo no menor a 60 minutos, para obtener una primera mezcla; y

50 (iii) agregar la parte restante de las partículas micronizadas de un excipiente fisiológicamente aceptable a dicha primera mezcla, para obtener una segunda mezcla, y mezclar dicha segunda mezcla a una velocidad de rotación no inferior a 16 r.p.m durante un tiempo de al menos 120 minutos para obtener una formulación.

En una realización preferida, el ICS es dipropionato de beclometasona. En una realización aún más preferida, el LABA es formoterol fumarato dihidrato y el aditivo es estearato de magnesio.

Definiciones

- 5 Como se usa aquí, el término "inhalador de polvo seco (DPI)" se refiere a un dispositivo que administra medicamento a los pulmones en forma de polvo seco. Los DPI se pueden dividir en dos tipos básicos:
- i) inhaladores de dosis única, para la administración de dosis únicas pre subdivididas del compuesto activo;
 - ii) inhaladores de polvo seco multidosis (MDPI), ya sea con dosis únicas pre subdivididas o precargadas con cantidades de ingrediente activo suficientes para dosis múltiples; cada dosis es creada por una unidad de medición dentro del inhalador.
- 10 Sobre la base de las tasas de flujo inspiratorias requeridas (1/minuto) que a su vez dependen estrictamente de su diseño y características mecánicas, los DPI también se dividen en:
- i) dispositivos de baja resistencia (> 90 l/minuto);
 - ii) dispositivos de resistencia media (aproximadamente 60-90 l/minuto);
 - iii) dispositivos de resistencia media-alta (aproximadamente 50-60 l/minuto);
 - iv) dispositivos de alta resistencia (menos de 30 l/minuto).
- 15 La clasificación reportada se genera con respecto a las tasas de flujo necesarias para producir una caída de presión de 4 KPa (KiloPascal) de acuerdo con la European Pharmacopoeia (Eur Ph).
- 20 Como se usa aquí, el término "inhalador de polvo seco de alto rendimiento (DPI)" se refiere a un inhalador de polvo seco multidosis de resistencia media o alta accionado por la respiración que tiene un cuerpo con una boquilla y provisto de un sistema desaglomerador para desaglomerar el medicamento en polvo que comprende una cámara de vórtice (ciclón), en donde el flujo de aire para la administración del medicamento no es inferior a 20 l/min, preferiblemente en el intervalo de 25 a 40 l/minuto.
- Los términos "antagonistas de receptores muscarínicos", "fármacos antimuscarínicos" y "fármacos anticolinérgicos" pueden utilizarse como sinónimos.
- 25 El término "bromuro de glicopirronio" se refiere a la sal de bromuro del compuesto (3S,2'R), (3R,2'S)-3-[[ciclopentilhidroxifenilacetil]oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio en aproximadamente 1:1 mezcla racémica, también conocida como glicopirrolato.
- El término "sal farmacéuticamente aceptable de formoterol" se refiere a una sal del compuesto 2'-hidroxi-5'-[(RS)-1-hidroxi-2'[(RS)-p-metoxi- α -metilfenetil]amino]etil]formanilida.
- 30 El término "dipropionato de beclometasona" se refiere al compuesto (8S,9R,10S,11S,13S,14S,16S,17R)-9-cloro-11-hidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-17-[2-(propioniloxi)acetil]-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il propionato.
- 35 El término "sal farmacéuticamente aceptable" comprende sales orgánicas e inorgánicas. Ejemplos de sales orgánicas pueden incluir formato, acetato, trifluoroacetato, propionato, butirato, lactato, citrato, tartrato, malato, maleato, succinato, metanosulfonato, bencenosulfonato, xinafoato, pamoato y benzoato. Los ejemplos de sales inorgánicas pueden incluir cloruro, bromuro, yoduro, fosfato, nitrato y sulfato de fluoruro.
- El término "excipiente fisiológicamente aceptable" se refiere a una sustancia farmacológicamente inerte que se utiliza como portador. En el contexto de la presente invención, sales de ácidos grasos, que también son excipientes fisiológicamente aceptables, se definen como un aditivo.
- 40 La expresión "mezclador por agitación" se refiere a un mezclador versátil que tiene un intervalo amplio y ajustable de velocidad de rotación y ciclos de inversión. En dichos mezcladores, el recipiente de mezcla está montado en un cardán. Dos ejes de rotación se colocan perpendicularmente entre sí y son accionados de forma independiente. El sentido de giro y la velocidad de rotación de ambos ejes están sujetos a cambios continuos e independientes. La configuración de este tipo de parámetros del proceso de mezcla puede garantizar un alto valor de eficiencia de mezcla. Un mezclador por agitación típico está disponible comercialmente como dyna-MIX™ (Willy A. Bachofen AG, Suiza) o mezclador 3D.S (Erhard Muhr GmbH, Alemania).
- 45 La expresión "mezclador de tambor" se refiere a un mezclador que trabaja con diferentes tiempos de mezcla y velocidades de mezcla, pero con un movimiento típico caracterizado por la interacción de rotación, traslación e inversión. Un mezclador de tambor típico está disponible comercialmente como Turbula™ (Willy A. Bachofen AG, Suiza).
- 50 La expresión mezclador instantáneo o de alto cizallamiento se refiere a mezcladores en donde un rotor o impulsor, junto con un componente estacionario conocido como estator, se usa en un tanque que contiene el polvo a mezclar para crear un cizallamiento.

Los mezcladores de alto cizallamiento típicos son P 100 y P 300 (Diosna GmbH, Alemania), Roto Mix (IMA, Italia) y Cyclomix™ (Hosokawa Micron Group Ltd, Japón). El término "micronizado" se refiere a una sustancia que tiene un tamaño de unos pocos micrones.

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

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

El tamaño de partícula también se puede cuantificar midiendo el diámetro de la masa por medio de un instrumento conocido adecuado como, por ejemplo, el analizador de tamices.

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

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.

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

- 20 Otra metodología 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 % por debajo; ii) $d(0.9)$, donde el 90 % de la distribución está por debajo de este valor; iii) $d(0.1)$, donde el 10 % de la distribución está por debajo de este valor.

El alcance es la anchura de la distribución con base en los cuantiles del 10 %, 50 % y 90 % y se calcula de acuerdo con la fórmula.

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

- 25 En términos generales, las partículas que tienen el mismo o un VMD o MMD similar pueden tener una distribución de tamaño de partícula diferente y, en particular, una anchura diferente de la distribución gaussiana representada por los valores $d(0.1)$ y $d(0.9)$.

- 30 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 mediano 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.

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

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

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

El término "buena fluidez" se refiere a una formulación que se manipula fácilmente durante el proceso de fabricación y es capaz de garantizar una administración precisa y reproducible de la dosis terapéuticamente eficaz.

- 40 Las características de flujo se pueden evaluar mediante diferentes pruebas como el ángulo de reposo, el índice de Carr, la proporción de Hausner o la rata de flujo a través de un orificio.

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

- 45 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 %. Por lo general, se determina de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo, tomando muestras de diferentes partes del polvo y probando el componente por HPLC u otros métodos analíticos equivalentes.

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

La fracción respirable se evalúa utilizando un aparato in vitro adecuado como Andersen Cascade Impactor (ACI), Multi Stage Liquid Impinger (MLSI) o Next Generation Impactor (NGI), de acuerdo con los procedimientos descritos en farmacopeas comunes, en particular en European Pharmacopeia (Eur. Ph.) 8.4, 8ª edición.

Se calcula mediante la proporción porcentual entre la masa de partículas finas (antes dosis de partículas finas) y la dosis administrada.

La dosis administrada 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 micrones.

Normalmente, una fracción respirable superior al 30 % se considera un índice de buen comportamiento del aerosol.

Una formulación se define como "formulación extrafina" cuando, tras la inhalación, los ingredientes activos se administran con una fracción de partículas que tienen un tamaño de partícula igual o inferior a 2.0 micrones igual a o superior al 20 %.

El término "FPF medio" se refiere a la fracción de dosis administrada que tiene un tamaño de partícula comprendido entre 2.0 y 5.0 micrones.

La expresión "físicamente estable en el dispositivo antes de 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 administración antes de uso. La tendencia a segregar se puede evaluar de acuerdo con Staniforth et al. J. Pharm. Pharmacol. 34,700-706, 1982 y se considera aceptable si la distribución del ingrediente activo en la formulación en polvo después de la prueba, expresada como desviación estándar relativa (RSD), no cambia significativamente con respecto a la de la formulación antes de la prueba.

La expresión "químicamente estable" se refiere a una formulación que, tras el almacenamiento, cumple los requisitos de la directriz EMEA CPMP/QWP/122/02 referida a "Stability Testing of Existing Active Substances and Related Finished Products".

El término "recubrimiento de la superficie" se refiere al recubrimiento de la superficie de las partículas portadoras formando una película de estearato de magnesio alrededor de dichas partículas. El espesor de la película se ha estimado mediante espectroscopia 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.

El término "prevención" significa una metodología para reducir el riesgo de aparición de una enfermedad.

El término "tratamiento" significa una metodología para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluidos los resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir, pero no limitados a, alivio o mejora de uno o más síntomas o afecciones, disminución de la extensión de la enfermedad, estado estabilizado (es decir, sin empeoramiento) de la enfermedad, prevención de la propagación de la enfermedad, retraso o desaceleración de la progresión de la enfermedad, mejoría 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.

De acuerdo con la Iniciativa Global para el Asma (GINA), "asma persistente no controlada" se define como una forma caracterizada por síntomas diarios, exacerbaciones frecuentes, síntomas frecuentes de asma nocturna, limitación de las actividades físicas, volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) igual a o menor al 80 % previsto y con una variabilidad superior al 30 %. De acuerdo con las directrices de la Iniciativa Global para el Asma (GINA) de 2014, "asma parcialmente no controlada" se define como una forma caracterizada por síntomas diarios menos de dos veces por semana, menos de dos veces al mes, síntomas de asma nocturna y un volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) superior al 80 % con una variabilidad comprendida entre el 20 y 30 %.

De acuerdo con las directrices de la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD), la "COPD grave" es una forma caracterizada por una proporción entre el FEV₁ y la Capacidad Vital Forzada (FVC) inferior a 0.7 y FEV₁ entre 30 % y 50 % predicho. La forma muy grave se caracteriza además por falla respiratoria crónica.

"Dosis terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de ingredientes activos administrados de una vez por inhalación al accionar el inhalador. Dicha dosis se puede administrar en una o más activaciones, preferiblemente una activación (disparo) del inhalador. El término "activación" se refiere a la liberación de ingredientes activos del dispositivo mediante una única activación (por ejemplo, mecánica o respiración).

El término "molienda" se refiere a cualquier proceso mecánico que aplica suficiente energía a las partículas que es capaz de romper partículas gruesas en partículas micronizadas (micropartículas) con un diámetro medio volumétrico no superior a 15 micras.

Los términos "comolienda" y "comicronización" son sinónimos.

En donde se indica aquí un intervalo numérico, se incluyen los puntos finales.

Descripción detallada de la invención

- 5 La invención está dirigida a un proceso para la preparación de una formulación de polvo seco para uso en un inhalador de polvo seco (DPI) que comprende un portador y partículas de bromuro de glicopirronio, un corticosteroide inhalado (ICS) y un agonista β_2 de acción prolongada (LABA) como principios activos, en donde, como primera etapa, se preparan mediante comolienda, micropartículas de bromuro de glicopirronio y una primera parte del ICS en una determinada proporción.
- 10 El ingrediente activo LABA, que puede estar presente en forma de sales farmacéuticamente aceptables y/o forma solvato de este, puede seleccionarse de un grupo, que incluye, pero no se limita a, formoterol, salmeterol, indacaterol, olodaterol, vilanterol y el compuesto agonista de los β_2 -adrenoreceptores de acción ultralarga (uLABA) citado con el código AZD3199.
- 15 Los ICS, que pueden ser anhidros o estar presentes en forma de hidratos, se pueden seleccionar de un grupo que incluye, pero no se limita a, dipropionato de beclometasona y su forma monohidrato, budesonida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona y furoato de mometasona.
- Preferiblemente, el ICS es dipropionato de beclometasona. Más preferiblemente, el LABA es formoterol fumarato dihidrato.
- Las micropartículas de bromuro de glicopirronio e ICS se obtienen mediante comolienda.
- 20 Ventajosamente, los dos principios activos se premezclan antes de someterse a una comolienda para conseguir una mezcla homogénea utilizando un aparato y de acuerdo con las condiciones conocidas por la persona experimentada.
- Ventajosamente, la proporción entre bromuro de glicopirronio e ICS, en la etapa de comolienda, es de 80:20 a 70:30 en peso, preferiblemente de 75:25 en peso.
- 25 Por ejemplo, si se solicita una única dosis terapéuticamente eficaz de bromuro de glicopirronio de 25 microgramos, se utilizarán cantidades adecuadas de los ingredientes activos de tal manera que la proporción entre bromuro de glicopirronio e ICS en dichas micropartículas variará entre 25 microgramos a 5 microgramos y de 25 microgramos a 15 microgramos.
- Si el ICS que se va a administrar es BDP en una dosis única terapéuticamente eficaz de 100 microgramos, entonces se añadirá una cantidad adecuada como parte restante, correspondiente a una dosis única que varía de 95 a 85 microgramos.
- 30 Son adecuadas una amplia gama de dispositivos y condiciones de molienda. La selección de las condiciones de molienda apropiadas, por ejemplo, intensidad y duración de molienda, para proporcionar el grado de fuerza requerido, estará dentro de la capacidad de la persona experimentada, que comprenderá cómo organizar esas condiciones de molienda de manera que la molienda sea capaz de romper partículas gruesas. El molino de bolas es un método preferido. Alternativamente, se puede usar un homogeneizador de alta presión en el que un fluido que contiene las
- 35 partículas es forzado a través de una válvula a alta presión que produce condiciones de alto cizallamiento y turbulencia. Las fuerzas de cizallamiento sobre las partículas, los impactos entre las partículas y las superficies de la máquina u otras partículas y la cavitación debida a la aceleración del fluido pueden contribuir a la fractura de las partículas. Tales homogeneizadores pueden ser más adecuados que los molinos de bolas para uso en preparaciones a gran escala de las micropartículas anteriores.
- 40 Los homogeneizadores adecuados incluyen el homogeneizador de alta presión EmulsiFlex que es capaz de presurizar hasta 4000 bar, los homogeneizadores de alta presión Niro Soavi (capaces de presurizar hasta 2000 bar) y el microfluidizador de microfluidos (presión máxima 2750 bar). La etapa de molienda puede, alternativamente, implicar un molino de bolas con agitador, por ejemplo, el molino DYNO (Willy A. Bachofen AG, Suiza) o el molino de medios de alta energía Netzsch. El sistema Mechano-Fusion (Hosokawa Micron Ltd) y el Hybridizer (Nara) también son
- 45 adecuados para su uso con la invención. Otros posibles dispositivos de molienda incluyen molinos de chorro de aire, molinos de chorro en espiral, molinos de púas, molinos de martillos, molinos de cuchillas y molinos ultracentrífugos.
- En una realización preferida de la invención, se puede utilizar un molino de chorro en espiral.
- 50 Después de la etapa de molienda, el diámetro volumétrico de las micropartículas no es más de 15 micrones, ventajosamente no más de 12 micrones, más preferiblemente no más de 10 micrones. En una realización preferida, el 90 % en peso de dichas micropartículas puede tener un diámetro de menos de 8 micrones, preferiblemente de menos de 7 micrones, el diámetro medio volumétrico puede estar comprendido entre 1.0 y 3.0 micrones, y no más del 10 % de dichas micropartículas pueden tener un diámetro inferior a 0.6 micrones.

El portador A) está constituido por una fracción a) de partículas gruesas de excipiente y una fracción b) constituida por partículas de excipientes micronizadas, y una sal de un ácido graso como aditivo que contribuye a mejorar la fracción respirable.

5 Las partículas gruesas del excipiente consisten en un 80 a un 95 por ciento en peso de partículas de un excipiente fisiológicamente aceptable que tiene un diámetro de masa medio igual o superior a 175 micrones.

Ventajosamente, todas las partículas gruesas tienen un diámetro de masa en el intervalo comprendido entre 100 y 600 micrones.

En determinadas realizaciones de la invención, el diámetro de masa de dichas partículas gruesas puede estar entre 150 y 500 micrones, preferiblemente entre 200 y 400 micrones.

10 En una realización preferida de la invención, el diámetro de masa de las partículas gruesas está comprendido entre 210 y 360 micrones.

En general, la persona experimentada seleccionará el tamaño más apropiado de las partículas gruesas del excipiente si están disponibles comercialmente o por tamizado, usando un clasificador adecuado.

15 Ventajosamente, las partículas gruesas del excipiente pueden tener una superficie relativamente muy fisurada, es decir, en la que hay hendiduras y valles y otras regiones con depresiones, denominadas aquí colectivamente como fisuras. Las partículas gruesas "relativamente muy fisuradas" se pueden definir en términos de índice de fisura y/o coeficiente de rugosidad como se describe en el documento WO 01/78695, en particular desde la página 15 línea 28 hasta la página 17 línea 26, y el documento WO 01/78693, en particular desde la página 12 línea 16 hasta la página 14 línea 11, 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, preferiblemente de al menos 1.5, más preferiblemente de al menos 2.0.

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

25 La densidad con vibración de dichas partículas gruesas puede ser ventajosamente inferior a 0.8 g/cm³, preferiblemente entre 0.8 y 0.5 g/cm³. El volumen de intrusión total puede ser de al menos 0.8 cm³, preferiblemente de al menos 0.9 cm³.

30 La fracción de partículas micronizadas b) comprende del 19.6 al 4.9 por ciento en peso de partículas de un excipiente fisiológicamente aceptable en donde al menos el 90 % de dichas partículas tiene un diámetro volumétrico inferior a 15 micrones, preferiblemente inferior a 12 micrones. Ventajosamente, el diámetro medio volumétrico de dichas partículas está comprendido entre 3 y 7 micrones, preferiblemente entre 4 y 6 micrones y no más del 10 % de dichas partículas tienen un diámetro inferior a 2.5 micrones, preferiblemente inferior a 2.0 micrones.

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

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

40 Dicha fracción b) comprende además de 0.1 a 0.4 por ciento en peso de una sal de ácidos grasos como ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido behénico o derivados (como ésteres y sales) de los mismos. Ejemplos específicos de tales sales de ácidos grasos son: estearato de magnesio; estearil fumarato de sodio; estearil lactilato de sodio; lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio.

La sal preferida de ácido graso es estearato de magnesio.

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

El grado en el que el estearato de magnesio recubre la superficie de las partículas de excipiente puede determinarse de acuerdo con los métodos divulgados en el documento WO 2015/004243, en particular desde la página 12, línea 16 a la página 14, línea 11.

50 Más ventajosamente, la proporción entre la fracción de partículas gruesas a), las partículas de excipiente micronizado y estearato de magnesio puede estar comprendida entre 85:14.7:0.3 y 90:9.8:0.2 en peso, preferiblemente 90:9.8:0.2 por peso.

Ventajosamente, la cantidad total de partículas gruesas a) se mezcla con la cantidad total de estearato de magnesio y con una primera parte de las partículas de excipiente micronizadas.

Ventajosamente, dicha primera parte está comprendida entre el 40 % y el 60 %, más ventajosamente entre el 45 y el 55 %, preferiblemente el 50 % en base al peso total de todas las partículas de excipiente micronizadas.

- 5 La mezcla se puede realizar en cualquier mezclador adecuado, por ejemplo, mezcladores de tambor tales como Turbula™ durante al menos 5 minutos, preferiblemente durante al menos 30 minutos, más preferiblemente durante al menos dos horas.

De manera general, la persona experimentada deberá ajustar el tiempo de mezclado y la velocidad de rotación del mezclador para obtener una mezcla homogénea.

- 10 Cuando se desean partículas portadoras esferonizadas para obtener pellas duras de acuerdo con la definición reportada anteriormente, la etapa de mezclado se llevará a cabo típicamente durante al menos cuatro horas.

Dado que la etapa de mezclado no altera el tamaño de partícula, la persona experimentada en la técnica seleccionará el tamaño adecuado de las partículas gruesas del excipiente, el de las partículas del excipiente micronizado así como el del estearato de magnesio, ya sea por tamizado, utilizando un clasificador para lograr la distribución de tamaño de partícula deseada, asegurándose de que el tamaño de partícula final de la mezcla corresponda al inicial.

- 15

También están disponibles comercialmente materiales con la distribución de tamaño de partícula deseada.

En una realización de la invención, el portador A que consiste en las partículas gruesas del excipiente a), el 50 % de las partículas de excipiente micronizado y las partículas de estearato de magnesio se pueden preparar mezclando en un mezclador Turbula™ o en un mezclador dyna-MIX a una velocidad de rotación de 11 a 45 r.p.m, preferiblemente de 16 a 32 r.p.m, durante un periodo de al menos 30 minutos, preferiblemente comprendido entre 60 y 300 minutos.

- 20

En la etapa ii), el portador A), las partículas micronizadas del ICS, el LABA y el fármaco antimuscarínico se vierten en el recipiente de un mezclador agitador que tiene un intervalo amplio y ajustable de velocidad de rotación y ciclos de inversión.

De hecho, se ha encontrado que dicho tipo de mezcladores son particularmente adecuados debido a su versatilidad.

- 25 De hecho, con dichos mezcladores, se pueden establecer cambios frecuentes en los ciclos de revolución para cambiar continuamente el flujo de polvo dentro de la mezcla y crear patrones de flujo de polvo dentro del tambor y para aumentar la eficacia de la mezcla.

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

La combinación de la etapa ii) se mezcla a una velocidad de rotación de al menos 16 r.p.m., preferiblemente entre 20 y 28 r.p.m, durante un tiempo no menor de 60 minutos, preferiblemente comprendido entre 60 y 120 minutos.

- 30

En la etapa iii), se añade la parte restante del excipiente micronizado fisiológicamente aceptable y se mezcla a una velocidad de rotación no inferior a 16 r.p.m, preferiblemente entre 16 y 32 r.p.m, durante un tiempo de al menos 120 minutos, preferiblemente entre 120 y 180 minutos.

Opcionalmente, la mezcla resultante se tamiza a través de un tamiz. La persona experimentada seleccionará el tamaño de malla del tamiz dependiendo del tamaño de partícula de las partículas gruesas.

- 35

La combinación de la etapa iii) finalmente se puede iv) mezclar en cualquier mezclador adecuado para lograr una distribución homogénea de los ingredientes activos.

La persona experimentada seleccionará el mezclador adecuado y ajustará el tiempo de mezcla y la velocidad de rotación del mezclador para obtener una mezcla homogénea.

- 40 Ventajosamente, cada ingrediente activo está presente en la formulación de la invención en forma cristalina, más preferiblemente con un grado de cristalinidad superior al 95 %, incluso más preferiblemente superior al 98 %, determinado de acuerdo con métodos conocidos.

Dado que la formulación en polvo obtenida con el proceso de la invención debe administrarse a los pulmones por inhalación, al menos el 99 % de la partícula micronizada (B) [d(v,0.99)] deberá tener un diámetro de volumen igual o inferior a 10 micrones, y sustancialmente todas las partículas tienen un diámetro de volumen comprendido entre 8 y 0.4 micrones.

- 45

Ventajosamente, para lograr mejor el tracto distal del árbol respiratorio, el 90 % de las partículas micronizadas de los ingredientes activos ICS y LABA tendrán un diámetro volumétrico inferior a 6.0 micrones, preferiblemente igual a, o inferior a 5.0 micrones, el diámetro medio volumétrico deberá estar comprendido entre 1.2 y 2.5 micrones, preferiblemente entre 1.3 y 2.2 micrones, y no más del 10 % de dichas partículas deberán tener un diámetro inferior a 0.6 micrones, preferiblemente igual a, o inferior a 0.7 micrones, más preferiblemente igual a, o inferior a 0.8 micrones.

- 50

Se deduce que la anchura de la distribución del tamaño de partícula de las partículas de los ingredientes activos de ISC y LABA, expresada como un alcance, estará comprendida ventajosamente entre 1.0 y 4.0, más ventajosamente entre 1.2 y 3.5 de acuerdo con Chew et al J Pharm Pharmaceut Sci 2002, 5, 162-168, el intervalo corresponde a $[d(v,0.9)-d(v,0.1)]/d(v,0.5)$.

- 5 El tamaño de partícula de los ingredientes activos se determina midiendo el diámetro de esfera equivalente característico, conocido como diámetro de volumen, por difracción láser. En los ejemplos reportados, el diámetro del volumen se ha determinado usando un aparato Malvern. Sin embargo, la persona experimentada en la técnica puede utilizar otro aparato equivalente.
- 10 En una realización preferida, se utiliza el instrumento Helos Aspiros (Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Alemania). Las condiciones típicas son: Fraunhofer FREE o algoritmo Fraunhofer HRLD, lente R1 (0.1/0.18-35 micrones) o R2 (0.25/0.45-87.5 micrones), presión de 1 bar.

En cuanto a la determinación del tamaño de partícula, un CV de $\pm 30\%$ para el $d(v,0.1)$ y un CV de $\pm 20\%$ para el $d(v,0.5)$, $d(v,0.9)$ y $d(v,0.99)$ se consideran dentro del error experimental.
- 15 Los ingredientes activos de LABA e ICS micronizados utilizados en la formulación se pueden preparar procesándolos en un molino adecuado de acuerdo con métodos conocidos.

En una realización de la invención, se pueden preparar triturando, usando un molino de energía fluida convencional, tal como micronizadores de molino de chorro disponibles comercialmente que tienen cámaras de trituración de diferentes diámetros.
- 20 Dependiendo del tipo de aparato y tamaño del lote, la persona experimentada en la técnica ajustará adecuadamente los parámetros de molienda tales como la presión operativa, la rata de alimentación y otras condiciones operativas para lograr el tamaño de partícula deseado. Preferiblemente, todos los ingredientes activos micronizados se obtienen sin utilizar ningún aditivo durante el proceso de micronización.
- 25 La formulación en polvo que comprende partículas micronizadas de bromuro de glicopirronio, dipropionato de beclometasona y formoterol fumarato dihidrato como ingredientes activos, obtenible de acuerdo con el proceso de la invención, es física y químicamente estable, fluye libremente y presenta una buena homogeneidad de los ingredientes activos.

La proporción entre las partículas de portador y los ingredientes activos dependerá del tipo de inhalador utilizado y de la dosis requerida.
- 30 Las formulaciones en polvo obtenidas mediante el proceso de la invención pueden ser adecuadas para administrar una cantidad terapéutica de todos los ingredientes activos en una o más activaciones (inyecciones o bocanadas) del inhalador.

Ventajosamente, dichas formulaciones serán adecuadas para administrar una dosis terapéuticamente eficaz de los tres ingredientes activos comprendida entre 50 y 600 μg , preferiblemente entre 100 y 500 μg .
- 35 Por ejemplo, las formulaciones serán adecuadas para administrar 3-15 μg de formoterol (como fumarato dihidrato) por activación, ventajosamente 5.5-6.5 μg o 10-13 μg por activación, preferiblemente 6 o 12 μg por activación, 25-250 μg de dipropionato de beclometasona (BDP) por activación, ventajosamente 40-60 μg por activación, o 80-120 μg por activación, o 160-240 μg por activación, y 5-65 μg de glicopirronio (como bromuro), ventajosamente 5-15 μg por activación o 20-30 μg por activación, preferiblemente 12.5 μg o 25 μg .
- 40 En una realización particular, la formulación es adecuada para administrar 6 μg de formoterol (como fumarato dihidrato) por activación, 100 μg de dipropionato de beclometasona por activación y 12.5 μg de glicopirronio (como bromuro) por activación.

En otra realización, la formulación es adecuada para administrar 12 μg de formoterol (como fumarato dihidrato) por activación, 200 μg de dipropionato de beclometasona por activación y 25 μg de glicopirronio (como bromuro) por activación.
- 45 Dicha formulación en polvo se puede utilizar con cualquier inhalador de polvo seco.

El inhalador de polvo seco (DPI) se puede dividir en dos tipos básicos:

i) inhaladores de dosis única, para la administración de dosis únicas subdivididas del compuesto activo; cada dosis individual generalmente se rellena en una cápsula;
ii) inhaladores multidosis precargados con cantidades de principios activos suficientes para ciclos de tratamiento más largos.
- 50 Las formulaciones de polvo seco se pueden utilizar con DPI multidosis que comprenden un depósito del que se pueden extraer dosificaciones terapéuticas individuales a demanda mediante la activación del dispositivo, o con inhaladores de dosis única.

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

5 Los ejemplos de dispositivos de dosis única comercializados incluyen Rotohaler™ de GlaxoSmithKline, Handihaler™ de Boehringer Ingelheim y Breezehaler™ de Novartis.

Preferiblemente, la formulación en polvo obtenida con el proceso de la invención se llena en un DPI multidosis de alto rendimiento seleccionado del grupo que consiste en el inhalador multidosis de polvo seco divulgado en el documento WO 2004/012801, en particular de la página 1, primera línea a la página 39, última línea, y su variante divulgada en el documento WO2016/000983, en particular desde la página 1, línea 5 a la página 15, línea 34.

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

Para proteger los DPI de la entrada de humedad en la formulación, puede ser deseable envolver el dispositivo en un paquete flexible capaz de resistir la entrada de humedad como el que se divulga en el documento EP 1760008, en particular de la página 2, párrafo [0009] a la página 9, párrafo [102].

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

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

20 En determinadas realizaciones, dicha formulación es particularmente adecuada para la prevención y/o tratamiento de las formas graves y/o muy graves de la COPD, y en particular para el tratamiento de mantenimiento de los pacientes con COPD con síntomas, limitación del flujo de aire e historia de exacerbaciones.

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

25 La invención se ilustra en detalle mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1: preparación del portador

Se utilizó alfa-lactosa monohidrato micronizada (DFE Pharma, Alemania) que tenía el siguiente tamaño de partícula: $d(v0.1) = 1.5$ micrones; $d(v0.5) = 3.6$ micrones; y se utilizó $d(v0.9) = 7.5$ micrones.

30 Aproximadamente 1694 g de dicha alfa-lactosa monohidrato micronizada, aproximadamente 69.2 g de estearato de magnesio (Peter Greven, Alemania) y aproximadamente 31.13 kg de partículas gruesas fisuradas de α -lactosa monohidrato que tienen un diámetro de masa de 212-355 micrones (proporción 90:10 p/p) se alimentaron al recipiente de un mezclador Turbula™ (Willy A. Bachofen AG, Alemania) y se mezclaron. La mezcla se llevó a cabo durante 240 minutos a una velocidad de rotación de 16 r.p.m.

35 Ejemplo 2: Preparación y caracterización de las micropartículas comolidas

Se utilizaron bromuro de rac-glicopirronio (GB) y dipropionato de beclometasona (BDP) disponibles comercialmente.

Los ingredientes activos cristalinos se premezclaron en un mezclador Turbula™ en una proporción de 75:25 en peso, con el fin de lograr una mezcla homogénea.

40 A continuación, la mezcla cristalina se micronizó utilizando un molino de chorro en espiral MC50 (Micro-Macinazione, Lugano, Suiza) aplicando los siguientes parámetros:

- Velocidad de alimentación de polvo: 0.875 Kg/h
- Rata de flujo volumétrica de molienda: 16 nm³/h
- Rata de flujo volumétrica de alimentación: 8 nm³/h

Con fines comparativos, el rac-GB cristalino solo se micronizó con los siguientes parámetros de proceso:

- 45
- Velocidad de alimentación de polvo: 0.875 Kg/h
 - Rata de flujo volumétrica de molienda: 16 nm³/h
 - Rata de flujo volumétrica de alimentación: 8 nm³/h

Las micropartículas comicronizadas y el bromuro de glicopirronio micronizado de referencia se expusieron a las siguientes condiciones:

- 50
- Capa fina (~0.5 cm) en bandeja abierta durante 3 días a 30 ° C/humedad relativa (RH) al 65 %;

• Capa fina (~0.5 cm) en bandeja abierta durante 4 horas a 25 ° C/RH al 90 %
Se realizaron los siguientes análisis:

- i) distribución del tamaño de partícula (PSD) en términos de $d(v0.1)$, $d(v0.5)$ y $d(v0.9)$ por análisis de Malvern,
- ii) Área de superficie específica (SSA) por el método de adsorción de nitrógeno Brunauer-Emmett-Teller (BET) de acuerdo con un procedimiento conocido, y
- iii) recristalización de agua usando un instrumento de absorción dinámica de vapor (DVS) (Mettler Toledo GmbH, Suiza).

Los resultados analíticos se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1

		SSA (m ² /g)	PSD			Agua de recristalización (% p/p)
			$d(v0.1)$ (μm)	$d(v0.5)$ (μm)	$D(v0.9)$ (μm)	
GB/BDP comicronizado	Inicial	5.8	0.61	2.07	5.71	0.19
	Capa fina abierta 4 horas a 25 ° C/RH al 90 %	No medido	0.68	2.42	5.99	No medido
	Capa fina abierta 3 días a 30 ° C/RH al 65 %	4.07	0.62	2.30	5.97	0.10
GB micronizado	Inicial	7.31	0.60	1.54	3.95	0.12
	Capa fina abierta 4 horas a 25 ° C/RH al 90 %	No medido	2.74	156	1657	No medido
	Capa fina abierta 3 días a 30 ° C/RH al 65 %	1.85	1.00	3.91	7.59	0.02 %

Como se puede apreciar, las micropartículas comicronizadas no muestran una variación significativa en la distribución del tamaño de partícula y en los otros parámetros relacionados tras la exposición a ambas condiciones, mientras que el GB micronizado solo, experimentó un aumento significativo del tamaño de partícula, en particular a 25 ° C y RH al 90 %, lo que indica que se produjo una aglomeración significativa.

Ejemplo 3: preparación de la formulación de polvo seco

Se utilizaron micropartículas como las obtenidas en el Ejemplo 2.

Se usó formoterol fumarato dihidrato (FF) micronizado que tenía el siguiente tamaño de partícula: $d(v0.1)$ = 0.9 micrones; $d(v0.5)$ = 2.3 micrones; y $d(v0.9)$ = 4.2 micrones.

Se utilizó dipropionato de beclometasona (BDP) que tenía el siguiente tamaño de partícula: $d(v0.1)$ = 0.7 micrones; $d(v0.5)$ = 1.5 micrones; y $d(v0.9)$ = 2.8 micrones.

El portador obtenido en el Ejemplo 1 se mezcló en un mezclador dyna-MIX™ con formoterol fumarato dihidrato, las micropartículas y la parte restante de BDP para tener una dosis terapéutica final eficaz de 100 microgramos por activación del inhalador.

El mezclador se hizo funcionar a una velocidad de rotación de 24 y 28 r.p.m. alternativamente para los dos ejes de rotación durante un tiempo de 80 minutos.

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

La mezcla resultante se vertió en una máquina de tamizado disponible de Frewitt (Fribourg, Suiza) equipada con un tamiz de tamaño de malla de 600 micrones.

Después del tamizado, la mezcla se mezcló finalmente en el mezclador Dynamix durante 60 minutos a una velocidad de rotación de 24 y 32 r.p.m. alternativamente para lograr una distribución homogénea de los ingredientes activos.

La proporción de los ingredientes activos a 10 mg del portador es 6 microgramos (μg) de FF dihidrato (dosis teórica administrada 4.5 μg), 100 microgramos (μg) de BDP y 12.5 microgramos (μg) de bromuro de glicopirronio (dosis teórica administrada 10.0 μg).

- 5 La formulación en polvo se caracterizó en términos de la uniformidad de distribución de los ingredientes activos y el rendimiento del aerosol después de cargarla en el inhalador multidosis de polvo seco divulgado en el documento WO 2004/012801.

La uniformidad de distribución de los ingredientes activos se evaluó extrayendo 10 muestras de diferentes partes de la mezcla y evaluadas por HPLC.

Los resultados (valor medio $\pm$ RSD) se reportan en la Tabla 2.

- 10 La evaluación del rendimiento del aerosol se llevó a cabo utilizando el impactador de próxima generación (NGI) de acuerdo con las condiciones reportadas en la European Pharmacopeia 8.5th Ed 2015, párrafo 2.9.18, páginas 309-320. Después de la aerosolización de 3 dosis del dispositivo inhalador, se desmontó el aparato NGI y se recuperaron las cantidades de fármaco depositadas en las etapas mediante lavado con una mezcla de disolventes y luego se cuantificaron mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).
- 15 Se calcularon los siguientes parámetros: i) la dosis administrada, que es la cantidad de fármaco administrada desde el dispositivo recuperada en todas las partes del impactador; ii) la masa de partículas finas (FPM), que es la cantidad de dosis administrada que tiene un tamaño de partícula igual o inferior a 5.0 micrones; iii) el FPM extrafino que es la cantidad de dosis administrada que tiene un tamaño de partícula igual o inferior a 2.0 micrones y/o igual o inferior a 1.0 micrones y; iv) el FPM medio, que es la cantidad de dosis administrada que tiene un tamaño de partícula comprendido entre 2.0 y 5.0 micrones; v) la fracción de partículas finas (FPF), que es la proporción entre la masa de partículas finas y la dosis administrada; vi) el MMAD
- 20

Los resultados (valor medio $\pm$ SD) se reportan en la Tabla 2.

Tabla 2

	Ingrediente activo
	FF
Uniformidad de distribución	100.5 ($\pm$ 1.5)
Dosis administrada [μg]	5.1
Masa de partículas finas [μg]	2.9
Fracción de partículas finas [%]	54.8
Masa de partículas finas medias [μg]	1.24
Masa de partículas extrafinas <2 μm [μg]	1.7
Masa de partículas extrafinas <1 μm [μg]	0.6
Fracción de partículas finas medias [%]	24.1
Fracción de partículas extrafinas <2 μm [%]	32.5
Fracción de partículas extrafinas <1 μm [%]	11.7
MMAD [μm]	1.9
	GB
Uniformidad de distribución	101.4 ($\pm$ 1.6)
Dosis administrada [μg]	11.1
Masa de partículas finas [μg]	5.4
Fracción de partículas finas [%]	48.1
Masa de partículas finas medias [μg]	2.4
Masa de partículas extrafinas <2 μm [μg]	2.9
Masa de partículas extrafinas <1 μm [μg]	1.1

Fracción de partículas finas medias [%]	21.6
Fracción de partículas extrafinas <2 µm [%]	26.4
Fracción de partículas extrafinas <1 µm [%]	9.8
MMAD [µm]	1.9
	BDP
Uniformidad de distribución	100.5 (±1.8)
Dosis administrada [µg]	88.5
Masa de partículas finas [µg]	43.6
Fracción de partículas finas [%]	49.3
Masa de partículas finas medias [µg]	15.2
Masa de partículas extrafinas <2 µm [µg]	28.5
Masa de partículas extrafinas <1 µm [µg]	12.4
Fracción de partículas finas medias [%]	17.1
Fracción de partículas extrafinas <2 µm [%]	32.1
Fracción de partículas extrafinas <1 µm [%]	13.9
MMAD [µm]	1.6

Ejemplo 4: Determinación de la tendencia al apelmazamiento

5 Se sabe que la humedad aumenta la fuerza de cohesión entre las partículas de bromuro de glicopirronio (GB) en la medida en que puede causar apelmazamiento. Además, las transformaciones de fase (es decir, la cristalización de la fracción amorfa presente en las partículas de GB micronizadas) desencadenadas por una humedad relativa ambiental (RH) superior al 45 % pueden dar como resultado la fusión/sinterización de las partículas de GB que provocan grumos y un apelmazamiento severo.

Se ha realizado una prueba para determinar la tendencia a la aglomeración/apelmazamiento de las micropartículas comolidas de la invención frente a GB micronizado de referencia.

10 Los materiales se prepararon como se reporta en el Ejemplo 2.

Las muestras se probaron en las siguientes condiciones ambientales:

- RH al 30 %, 22 ° C;
- RH al 60 %, 32 ° C;
- Transición de RH al 30 %, 32 ° C a RH al 60 %, 32 ° C.

15 Los experimentos se realizaron utilizando un analizador de absorción dinámica de vapor (DVS) de Surface Measurement Systems (Londres, Reino Unido).

Las micropartículas comolidas de la invención son significativamente menos propensas a apelmazarse en comparación con el material de referencia.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar una formulación en polvo para inhalación para uso en un inhalador de polvo seco, comprendiendo dicho polvo:
(A) un portador que comprende:
 - 5 (a) 80 a 95 por ciento en peso, con base en el peso total de dicho portador, de partículas gruesas de un excipiente fisiológicamente aceptable que tiene un tamaño medio de partícula de al menos 175 micrones; y
 - (b) 19.6 a 4.9 por ciento en peso, con base en el peso total de dicho portador, de partículas micronizadas de un excipiente fisiológicamente aceptable, y
 - (c) 0.1 a 0.4 por ciento en peso, con base en el peso total de dicho portador, de una sal de un ácido graso; y
- 10 (B) partículas micronizadas de bromuro de glicopirronio, un agonista β_2 de acción prolongada (LABA) y un corticosteroide inhalado (ICS), como ingredientes activos,
comprendiendo dicho proceso:
 - 15 (i) preparar por comolienda de micropartículas que consisten en bromuro de glicopirronio y una primera parte de un ICS en una proporción que varía de 80:20 a 70:30 en peso, en donde el diámetro volumétrico de dichas micropartículas no es más de 15 micrones;
 - (ii) mezclar las partículas gruesas de un excipiente fisiológicamente aceptable, la sal de un ácido graso, una primera parte de dichas partículas micronizadas de un excipiente fisiológicamente aceptable, las partículas micronizadas de dicho LABA, las micropartículas comolidas obtenidas en la etapa (i), y la parte restante de dicho ICS en un recipiente de un mezclador agitador a una velocidad de rotación no inferior a 16 r.p.m durante un tiempo no menor a 60 minutos,
20 para obtener una primera mezcla; y
 - (iii) agregar la parte restante de las partículas micronizadas de un excipiente fisiológicamente aceptable a dicha primera mezcla, para obtener una segunda mezcla, y mezclar dicha segunda mezcla a una velocidad de rotación no inferior a 16 r.p.m durante un tiempo de al menos 120 minutos para obtener una formulación.
- 25 2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además: (iv) mezclar adicionalmente la formulación obtenida en (iii) para lograr una distribución homogénea de dichos ingredientes activos.
3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde dicha primera parte de las partículas micronizadas de un excipiente fisiológicamente aceptable es del 40 % al 60 %, con base en el peso total de todas dichas partículas micronizadas de un excipiente fisiológicamente aceptable.
- 30 4. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el ICS se selecciona del grupo que consiste en dipropionato de beclometasona y su forma monohidrato, budesonida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, y furoato de mometasona.
5. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el LABA se selecciona del grupo que consiste en formoterol, salmeterol, indacaterol, olodaterol, y vilanterol.
- 35 6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el ICS es dipropionato de beclometasona, y el LABA es formoterol fumarato dihidrato.
7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal de un ácido graso se selecciona del grupo que consiste en estearato de magnesio; estearil fumarato de sodio; estearil lactilato de sodio; lauril sulfato de sodio y lauril sulfato de magnesio.
8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la sal del ácido graso es estearato de magnesio.
- 40 9. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde en la etapa ii) el mezclado se realiza a una velocidad de rotación comprendida entre 20 y 28 r.p.m durante un tiempo comprendido entre 60 y 120 minutos.
10. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde en la etapa iii) el mezclado se realiza a una velocidad de rotación comprendida entre 16 y 32 r.p.m durante un tiempo comprendido entre 120 y
45 180 minutos.
11. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el excipiente fisiológicamente aceptable es alfa-lactosa monohidrato.
12. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde las partículas gruesas tienen un diámetro de masa comprendido entre 210 y 360 μm .