

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 996 893**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2013** **E 19167835 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2024** **EP 3527198**

54 Título: **Formulación en polvo seco que comprende un corticosteroide y un beta-adrenérgico para administración por inhalación**

30 Prioridad:

25.01.2012 EP 12152392

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

13.02.2025

73 Titular/es:

**CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.00%)
Via Palermo, 26/A
43122 Parma, IT**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 996 893 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulación en polvo seco que comprende un corticosteroide y un beta-adrenérgico para administración por inhalación

Campo técnico

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

En particular, la invención se refiere a un procedimiento de preparación de formulación en polvo seco que comprende un corticosteroide y un fármaco beta₂-adrenérgico en combinación.

Antecedentes de la invención

10 Las sustancias activas comúnmente administradas por inhalación incluyen broncodilatadores tales como los agonistas del adrenoceptor beta-2 y los anticolinérgicos, los corticosteroides, los antialérgicos y otros principios activos que pueden administrarse eficazmente por inhalación, aumentando de este modo el índice terapéutico y reduciendo los efectos secundarios del material activo.

15 El formoterol, es decir, 2'-hidroxi-5'-[(RS)-1-hidroxi-2-[[[(RS)-p-metoxi- α -metilfenetil] amino] etil] formanilida, en particular su sal de fumarato (en lo que sigue indicada como FF), es un conocido agonista de los receptores adrenérgicos beta-2, actualmente utilizado clínicamente en el tratamiento del asma bronquial, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y trastornos relacionados.

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

Actualmente existe en el mercado una formulación para inhaladores dosificadores presurizados (pMDI) que contiene ambos principios activos en combinación, ambos disueltos en una mezcla de HFA134a y etanol como codisolvente. Se ha citado en la literatura como formulación extrafina FF/BDP.

25 Dicha formulación proporciona una alta deposición pulmonar y una distribución uniforme a lo largo del árbol bronquial, y se caracteriza por el hecho de que es capaz de suministrar una alta fracción de partículas que tienen un diámetro igual o menor que 1,1 micrómetros. En particular, al accionar el inhalador, da lugar a una fracción respirable de aproximadamente el 40 % y a una fracción de partículas con un diámetro igual o menor que 1,1 micrómetros de aproximadamente el 12 % para ambos principios activos.

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

35 Sin embargo, a pesar de su popularidad, las formulaciones pMDI pueden presentar algunas desventajas, en particular en pacientes ancianos y pediátricos, debido sobre todo a su dificultad para sincronizar el accionamiento del dispositivo con la inspiración.

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

40 Por otra parte, los fármacos destinados a la inhalación como polvos secos deben utilizarse en forma de partículas micronizadas. Su contribución volumétrica podría representar un obstáculo para diseñar una formulación terapéuticamente equivalente a aquella en la que los fármacos se administran en forma de gotitas líquidas.

El documento WO 01/78693 divulga una formulación en polvo seco que comprende formoterol y BDP en combinación como principio activo y, como portador, una fracción de partículas gruesas y una fracción compuesta de partículas finas de excipiente y estearato de magnesio.

45 Tras su accionamiento, la fracción respirable del BDP es de aproximadamente el 40 %, mientras que la del formoterol es de aproximadamente el 47 %.

Más recientemente, Mariotti et al (European Respiratory Society Annual Congress held in Amsterdam on September 24-28,2011), presentaron datos sobre una formulación de polvo seco FF/BDP con una fracción respirable de aproximadamente el 70 % para ambos principios activos.

50 Por lo tanto, es un objeto de la invención proporcionar un procedimiento de preparación de formulación en polvo para DPI que comprenda fumarato de formoterol y BDP en combinación, superando los problemas indicados anteriormente

y, en particular, proporcionar un procedimiento de preparación de formulación en polvo que tenga características terapéuticas que coincidan con las de la correspondiente formulación de pMDI en forma de solución.

El problema se resuelve por medio del procedimiento de la presente invención.

Sumario de la invención

5 La invención queda definida por las reivindicaciones. Cualquier materia que quede fuera del ámbito de las reivindicaciones se proporciona únicamente a título informativo.

La invención se dirige a un procedimiento de preparación de formulación de polvo seco para su uso en un inhalador de polvo seco (DPI), comprendiendo dicha formulación:

10 a) una fracción de partículas finas constituida por una mezcla compuesta de 90 a 99,5 por ciento en peso de partículas de alfa-lactosa monohidrato y de 0,5 a 10 por ciento en peso de estearato de magnesio, teniendo dicha mezcla un diámetro medio másico inferior a 20 micrómetros;

b) una fracción de partículas gruesas constituida por monohidrato de alfa-lactosa con un diámetro medio másico igual o superior a 100 micrómetros, en la que la proporción entre las partículas finas y las partículas gruesas está comprendida entre 1:99 y 30:70 por ciento en peso; y

15 c) fumarato de formoterol dihidratado en combinación con dipropionato de beclometasona (BDP) como principios activos, ambos en forma de partículas micronizadas; comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

i) comicronizar las partículas de alfa-lactosa monohidrato y las partículas de estearato de magnesio de la fracción a); y

20 ii) mezclar la fracción de partículas comicronizadas a), y la fracción de partículas gruesas b) con ambos principios activos en forma micronizada;

en la que:

i) no más del 10 % de dichas partículas BDP tienen un diámetro volumétrico inferior a 0,6 micrómetros y el $d(v,0,1)$ está comprendido entre 0,8 y 1,0 micrómetros;

25 ii) no más del 50 % de dichas partículas tienen un diámetro volumétrico comprendido entre 1,5 micrómetros y 2,0 micrómetros y el $d(v,0,5)$ está comprendido entre 1,5 y 2,0 micrómetros; y

iii) al menos el 90 % de dichas partículas tienen un diámetro volumétrico inferior a 4,7 micrómetros y el $d(v,0,9)$ está comprendido entre 3,0 y 4,0 micrómetros; y en el que las partículas BDP tienen un intervalo de tamaño de partícula, definido como $[d(v,0,9) - d(v,0,1)]/d(v,0,5)$, comprendido entre 1,2 y 2,2; y por lo cual dicho diámetro volumétrico se determina por difracción láser utilizando un aparato Malvern.

30 Se divulga pero no se reivindica también un inhalador de polvo seco llenado con la formulación de polvo seco anterior.

También se divulga en la presente memoria el uso de la formulación reivindicada en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias, tales como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

Definiciones

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

Por "dosis diaria terapéuticamente eficaz" se entiende la cantidad de principio activo administrada por inhalación al accionar el inhalador.

Dicha dosis diaria puede administrarse en uno o más accionamientos (disparos o inhalaciones) del inhalador.

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

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

Por el término "grueso" se entiende partículas que tienen un tamaño de uno o unos cientos de micrómetros.

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

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

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

En la presente solicitud, el tamaño de las partículas de los principios activos se expresa en términos de diámetro volumétrico, mientras que el del excipiente se expresa en términos de diámetro másico.

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

10 Otro enfoque común para definir la distribución del tamaño de las partículas es citar tres valores: i) el diámetro medio del volumen $d(v,0,5)$, que es el diámetro del volumen donde el 50 % de la distribución está por encima y el 50 % está por debajo; ii) $d(v,0,9)$, donde el 90 % de la distribución del volumen está por debajo de este valor; y iii) $d(v,0,1)$, donde el 10 % de la distribución del volumen está por debajo de este valor. El intervalo es la amplitud de la distribución basada en los cuantiles del 10 %, 50 % y 90 % y se calcula según la fórmula.

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

- 15 Tras la aerosolización, el tamaño de partícula se expresa como el diámetro aerodinámico en masa (MAD) y la distribución de tamaño de partícula como la mediana del diámetro aerodinámico en masa (MMAD). El MAD indica la capacidad de las partículas de transportarse suspendidas en una corriente de aire. El MMAD corresponde al diámetro aerodinámico másico del 50 por ciento en peso de las partículas.

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

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

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

- 25 Las características de flujo se pueden evaluar por medio de diferentes pruebas tales como el ángulo de reposo, el índice de Carr, la proporción de Hausner o la tasa de flujo a través de un orificio.

En el contexto de la presente solicitud, las propiedades de flujo se probaron midiendo el caudal a través de un orificio según el procedimiento descrito en the European Pharmacopeia (Eur. Ph.) 7.3, 7th Edition.

- 30 La expresión "buena homogeneidad" se refiere a una formulación en la que, tras mezclar, la uniformidad de distribución del principio activo, expresada como coeficiente de variación (CV) también conocida como desviación estándar relativa (RSD), es menor que 2,5 %, preferiblemente igual o menor que 1,5 %.

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

- 35 La fracción respirable, también conocida como fracción de partículas finas (FPF), se evalúa utilizando un aparato *in vitro* adecuado tal como el Impactador de Cascada de Andersen (ACI), Percutor Líquido de Múltiples Etapas (MLSI) o Impactador de Próxima Generación (NGI), preferentemente por ACI, según los procedimientos informados en las farmacopeas comunes, en particular en the European Pharmacopeia (Eur. Ph.) 7.3, 7th Edition.

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

- 40 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 micrómetros.

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

- 45 El término "tratamiento" significa un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir, pero no se limitan a, alivio o mejora de uno o más síntomas o afecciones, disminución de la extensión de la enfermedad, estado de la enfermedad estable (es decir, que no empeora), que impide la extensión de la enfermedad, retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación del estado de la enfermedad y remisión (parcial o total), detectable o indetectable. El término también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia prevista si no está recibiendo tratamiento.

El término "recubrimiento" se refiere al recubrimiento de la superficie de las partículas del excipiente mediante la formación de una fina película de estearato de magnesio alrededor de dichas partículas.

Descripción detallada de la invención

5 La invención se dirige a un procedimiento de preparación de formulación de polvo seco para su uso en un inhalador de polvo seco (DPI) que comprende una fracción de partículas finas a), una fracción de partículas gruesas b) y fumarato de formoterol (FF) dihidratado en combinación con dipropionato de beclometasona (BDP) como principios activos, que tienen las características según la reivindicación 1.

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

10 Se ha descubierto sorprendentemente que para obtener una formulación en polvo seco FF/BDP terapéuticamente equivalente a la correspondiente formulación pMDI actualmente en el mercado, es necesario generar una fracción respirable (FPF) más alta, así como una fracción más alta de partículas que tengan un diámetro igual o menor que 1,1 micrómetros, para ambos principios activos.

También se ha descubierto que esto puede lograrse controlando estrictamente el tamaño de partícula del BDP micronizado, y preferentemente su superficie específica.

15 Inesperadamente, se ha descubierto además que ajustando la distribución del tamaño de partícula del BDP a los valores reivindicados en la presente memoria, no sólo aumenta su fracción respirable, sino también la del fumarato de formoterol (mayor que 60 % frente a aproximadamente el 47 %).

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

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

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

25 La fracción de partículas finas a) debe tener un diámetro medio de masa (MMD) inferior a 20 micrómetros, ventajosamente igual o inferior a 15 micrómetros, preferentemente igual o inferior a 10 micrómetros, aún más preferentemente igual o inferior a 6 micrómetros.

30 Ventajosamente, el diámetro másico del 90 % de las partículas finas a) es inferior a 35 micrómetros, más ventajosamente inferior a 25 micrómetros, preferentemente inferior a 15 micrómetros, aún más preferentemente inferior a 10 micrómetros.

La proporción entre las partículas de alfa-lactosa monohidrato y estearato de magnesio dentro de la fracción a) puede variar dependiendo de las dosis de los principios activos.

35 En la presente invención, dicha fracción se compone de 90 a 99,5 % en peso de alfa-lactosa monohidrato y de 0,5 a 10 % en peso de estearato de magnesio, preferentemente de 95 a 99 % de alfa-lactosa monohidrato y de 1 a 5 % de estearato de magnesio. Una proporción preferida es 98 % de alfa-lactosa monohidrato y 2 % de estearato de magnesio.

Ventajosamente, al menos el 90 % en peso de las partículas de estearato de magnesio tiene un diámetro de masa inicial no mayor que 35 micrómetros y un MMD no mayor que 15 micrómetros, preferentemente no mayor que 10 micrómetros.

40 Ventajosamente, el estearato de magnesio puede recubrir la superficie de las partículas de alfa-lactosa monohidrato de tal manera que la extensión del recubrimiento superficial sea al menos del 5 %, preferentemente mayor que 10 %, más preferentemente mayor que 15 %, incluso más preferentemente igual o mayor que 35 %.

45 La extensión del recubrimiento superficial, que indica el porcentaje de la superficie total de las partículas de alfa-lactosa monohidrato recubiertas por estearato de magnesio, puede determinarse mediante la medición del ángulo de contacto con el agua, y luego aplicando la ecuación conocida en la bibliografía como Cassie and Baxter, citada en la página 338 de Colombo I et al II Farmaco 1984, 39(10), 328-341 e informada a continuación.

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

donde f_{MgSt} y $f_{lactosa}$ son las fracciones de área superficial del estearato de magnesio y de la alfa-lactosa monohidratada;

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

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

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

A efectos de la invención, el ángulo de contacto puede determinarse con procedimientos que se basan esencialmente en una medición goniométrica. Implican la observación directa del ángulo formado entre el sustrato sólido y el líquido sometido a ensayo. Por lo tanto, es bastante sencillo de llevar a cabo, siendo la única limitación relacionada con el posible sesgo derivado de la variabilidad intraoperador. No obstante, hay que subrayar que este inconveniente puede superarse adoptando un procedimiento totalmente automatizado, tal como el análisis de imágenes asistido por ordenador. Un enfoque particularmente útil es el procedimiento de la gota sésil o estática, que suele llevarse a cabo depositando una gota de líquido sobre la superficie del polvo en forma de disco obtenido por compactación (procedimiento del disco de polvo comprimido).

El grado en que el estearato de magnesio recubre la superficie de las partículas de alfa-lactosa monohidrato también puede determinarse mediante microscopía electrónica de barrido (SEM), una técnica analítica versátil bien conocida.

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

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

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

La fracción de partículas finas a) puede prepararse según uno de los procedimientos descritos en el documento WO 01/78693. Preferentemente, podría prepararse por comicronización, más preferentemente utilizando un molino de bolas. En algunos casos, la molienda conjunta durante al menos dos horas puede resultar ventajosa, aunque se apreciará que el tiempo de tratamiento dependerá generalmente del tamaño inicial de las partículas de alfa-lactosa monohidrato y de la reducción de tamaño que se desee obtener.

En una realización preferida de la invención, las partículas se micronizan conjuntamente a partir de partículas de alfa-lactosa monohidrato con un diámetro de masa menor que 250 micrómetros y partículas de estearato de magnesio con un diámetro de masa menor que 35 micrómetros utilizando un molino de chorro, preferentemente en atmósfera inerte, por ejemplo bajo nitrógeno.

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

Opcionalmente, la fracción de partículas finas a) puede someterse a una etapa de acondicionamiento según las condiciones divulgadas en la solicitud pendiente n. WO 2011/131663, que divulga un procedimiento para preparar partículas portadoras para formulaciones de polvo seco para inhalación que tienen cargas electrostáticas reducidas.

Las partículas gruesas de alfa-lactosa monohidrato de la fracción b) deben tener una MMD de al menos 100 micrómetros, preferentemente superior a 125 micrómetros, más preferentemente igual o superior a 150 micrómetros, aún más preferentemente igual o superior a 175 micrómetros.

En determinadas realizaciones de la invención, el diámetro de la masa podría estar comprendido entre 200 y 400 micrómetros, preferentemente entre 210 y 355 micrómetros.

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

En general, el experto en la técnica seleccionará el tamaño más adecuado de las partículas gruesas del excipiente mediante tamizado, utilizando un clasificador adecuado.

Cuando el diámetro másico de las partículas gruesas está comprendido entre 200 y 400 micrómetros, las partículas gruesas de excipiente tienen preferentemente una superficie relativamente muy fisurada, es decir, en la que hay hendiduras y valles y otras regiones rebajadas, denominadas en el presente documento colectivamente como fisuras. Las partículas gruesas "relativamente muy fisuradas" pueden definirse en términos de índice de fisuración o coeficiente de rugosidad, como se describe en los documentos WO 01/78695 y WO 01/78693, y pueden caracterizarse según la descripción que en ellos figura. Dichas partículas gruesas también pueden caracterizarse en términos de densidad de compactación o volumen total de intrusión medido como se indica en el documento WO 01/78695.

La densidad de compactación de dichas partículas gruesas es ventajosamente menor que 0,8 g/cm³, preferentemente entre 0,8 y 0,5 g/cm³. El volumen total de intrusión es de al menos 0,8 cm³, preferentemente de al menos 0,9 cm³.

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

5 La etapa de mezclar las partículas gruesas de excipiente b) y las partículas finas a) se lleva a cabo por lo general en un mezclador adecuado, por ejemplo, mezcladores de tambor tales como Turbula™, mezcladores rotatorios o mezcladores instantáneos tales como Diosna™ durante al menos 5 minutos, preferentemente durante al menos 30 minutos, más preferentemente durante al menos dos horas. De manera general, el experto en la técnica ajustará el tiempo de mezclado y la velocidad de rotación de la mezcladora para obtener una mezcla homogénea.

10 Cuando se desean partículas de excipiente gruesas y esferonizadas para obtener pellas duras según la definición anterior, la etapa de mezclado se llevará a cabo por lo general durante al menos cuatro horas.

15 Todas las partículas micronizadas de dipropionato de beclometasona (BDP) se caracterizan por una distribución de tamaño de partícula seleccionada, estrecha y bien definida según lo reivindicado de tal manera que: i) no mayor que 10 % de dichas partículas tienen un diámetro de volumen inferior a 0,6 micrómetros, preferentemente igual o inferior a 0,7 micrómetros; ii) no mayor que 50 % de dichas partículas tienen un diámetro de volumen comprendido entre 1,5 micrómetros y 2,0 micrómetros, preferentemente entre 1,6 y 1,9 micrómetros; y iii) al menos el 90 % de dichas partículas tienen un diámetro de volumen inferior a 4,7 micrómetros, preferentemente igual o inferior a 4,0 micrómetros, más preferentemente igual o inferior a 3,8 micrómetros.

20 La distribución de tamaños particular de BDP se caracteriza por: una $d(v,0,1)$ comprendida entre 0,8 y 1,0 micrómetros, preferentemente entre 0,85 y 0,95 micrómetros; una $d(v,0,5)$ comprendida entre 1,5 y 2,0 micrómetros, preferentemente entre 1,6 y 1,9 micrómetros; y una $d(v,0,9)$ comprendida entre 3,0 y 4,0 micrómetros.

Sin embargo, el ancho de la distribución del tamaño de partícula de dichas partículas de BDP, expresado como un intervalo, debe estar comprendido entre 1,2 y 2,2, preferiblemente entre 1,3 y 2,1, más preferiblemente entre 1,6 y 2,0, en el que, según Chew et al J Pharm Sci Pharmaceut 2002, 5, 162-168, el intervalo corresponde a $[d(v,0,9) - d(v,0,1)]/d(v,0,5)$.

25 Ventajosamente, al menos el 99 % de dichas partículas $[d(v,0,99)]$ tienen un diámetro igual o inferior a 6,0 micrómetros, y sustancialmente todas las partículas tienen un diámetro volumétrico comprendido entre 6,0 y 0,4 micrómetros, preferentemente entre 5,5 y 0,45 micrómetros.

30 El tamaño de las partículas de los principios activos se determina midiendo el diámetro de esfera equivalente característico, conocido como diámetro en volumen por difracción láser. En la presente invención y, en particular, en los ejemplos reportados, el diámetro volumétrico se ha determinado utilizando un aparato Malvern. Otros aparatos equivalentes pueden ser utilizados por el experto en la técnica, pero estas realizaciones no están según la invención.

Ventajosamente, las partículas micronizadas de BDP tienen también una superficie específica comprendida entre 5,5 y 7,0 m²/g, preferentemente entre 5,9 y 6,8 m²/g. La superficie específica se determina mediante el procedimiento de Brunauer-Emmett-Teller (BET) de adsorción de nitrógeno según un procedimiento conocido en la técnica.

35 Todas las partículas micronizadas de fumarato de formoterol dihidratado pueden tener un diámetro menor que 10 micrómetros, preferentemente menor que 6 micrómetros. Ventajosamente, al menos el 90 % de las partículas tienen un diámetro volumétrico inferior a 5,0 micrómetros. En una realización particular, la distribución del tamaño de las partículas es tal que: i) no más del 10 % de las partículas tienen un diámetro volumétrico inferior a 0,8 micrómetros; ii) no más del 50 % de las partículas tienen un diámetro volumétrico inferior a 1,7 micrómetros; y iii) al menos el 90 % de las partículas tienen un diámetro volumétrico inferior a 5,0 micrómetros. El fumarato de formoterol micronizado dihidratado utilizado en la formulación de la invención también se caracteriza ventajosamente por una superficie específica comprendida entre 5 y 7,5 m²/g, preferentemente entre 5,2 y 6,5 m²/g, más preferentemente entre 5,5 y 5,8 m²/g.

45 Ambos principios activos micronizados utilizados en la formulación de la invención pueden prepararse moliéndolos en un molino adecuado. Preferentemente se preparan moliendo con un molino convencional de energía fluida, tal como los micronizadores de molino de chorro disponibles en el mercado, que tienen cámaras de molienda de diferentes diámetros. Dependiendo del tipo de aparato y el tamaño del lote, el experto en la técnica deberá ajustar adecuadamente los parámetros de molienda, tales como la presión de funcionamiento y la tasa de alimentación, para conseguir el tamaño de partícula deseado.

50 En particular, para lograr la distribución de tamaño de partícula de BDP reivindicada, es muy ventajoso utilizar un micronizador de molino de chorro que tenga una cámara de molienda de un diámetro de 300 mm.

En una realización preferida, la invención se dirige a un procedimiento de preparación de formulación de polvo seco caracterizada por las características de la reivindicación 1, en la que dicha formulación es para su uso en un inhalador de polvo seco (DPI) y, más específicamente, comprende:

a) una fracción de partículas finas constituida por una mezcla compuesta en un 98 por ciento en peso de partículas de alfa-lactosa monohidrato y en un 2 por ciento en peso de estearato de magnesio, teniendo dicha mezcla un diámetro medio másico igual o inferior a 6 micrómetros;

5 b) una fracción de partículas gruesas constituida por monohidrato de alfa-lactosa con un diámetro másico comprendido entre 212 y 355 micrómetros y una proporción entre las partículas finas y las partículas gruesas de 10:90 por ciento en peso; y

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

en la que:

10 i) no más del 10 % de dichas partículas BDP tienen un diámetro $[d(v,0,1)]$ inferior a 0,7 micrómetros;

ii) no más del 50 % de dichas partículas tienen un diámetro $[d(v,0,5)]$ comprendido entre 1,6 micrómetros y 1,9 micrómetros; y iii) al menos el 90 % de dichas partículas tienen un diámetro inferior a 4,0 micrómetros.

15 El procedimiento de preparación de la formulación en polvo seco divulgada en la presente memoria comprende la etapa de mezclar la fracción de partículas finas a), y la fracción de partículas gruesas b) con ambos principios activos en forma micronizada.

Las partículas portadoras que comprenden la fracción de partículas finas y la fracción de partículas gruesas pueden prepararse mezclándolas en un aparato adecuado conocido por el experto, por ejemplo un mezclador Turbula™. Las dos fracciones se mezclan preferentemente en un mezclador Turbula™ que funciona a una velocidad de rotación de 16 r.p.m. durante un período comprendido entre 30 y 300 minutos, preferentemente entre 150 y 240 minutos.

20 La mezcla de las partículas portadoras con las partículas de principio activo puede llevarse a cabo mezclando los componentes en un aparato adecuado conocido por el experto, tal como el mezclador Turbula™ durante un periodo suficiente para lograr la homogeneidad del principio activo en la mezcla final, preferentemente comprendido entre 30 y 120 minutos, más preferentemente entre 45 y 100 minutos.

25 Opcionalmente, en una realización alternativa, un principio activo se mezcla primero con una porción de las partículas portadoras y la mezcla resultante se hace pasar a través de un tamiz, después, el principio activo adicional y la parte restante de las partículas portadoras se mezclan con la mezcla tamizada; y finalmente la mezcla resultante se tamiza a través de un tamiz, y se mezcla de nuevo.

El experto seleccionará el tamaño de malla del tamiz en función del tamaño de las partículas gruesas.

30 La proporción entre las partículas portadoras y los principios activos dependerá del tipo de dispositivo inhalador utilizado y de la dosis requerida.

Ventajosamente, la formulación de la invención puede ser adecuada para administrar una cantidad terapéutica de ambos principios activos en uno o más accionamientos (disparos o inhalaciones) del inhalador.

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

La dosis diaria terapéuticamente eficaz puede variar de 6 µg a 24 µg para el formoterol y desde 50 µg a 800 µg para el BDP.

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

40 Los inhaladores de polvo seco (DPI) pueden dividirse en dos tipos básicos: i) inhaladores monodosis, para la administración de dosis únicas subdivididas del compuesto activo; cada dosis única suele estar envasada en una cápsula;

ii) inhaladores multidosis, precargados con cantidades de principios activos suficientes para ciclos de tratamiento más largos.

45 Dicha formulación de polvo seco es particularmente adecuada para los DPI multidosis que comprenden un depósito del que pueden extraerse dosificaciones terapéuticas individuales a demanda mediante el accionamiento del dispositivo, por ejemplo el descrito en el documento WO 2004/012801. Otros dispositivos multidosis que pueden utilizarse son, por ejemplo, el DISKUS™ de GlaxoSmithKline, el TURBOHALER™ de AstraZeneca, el TWISTHALER™ de Schering y el CLICKHALER™ de Innovata. Como ejemplos comercializados de dispositivos monodosis, se pueden mencionar ROTOHALER™ de GlaxoSmithKline y HANDIHALER™ de Boehringer Ingelheim.

En una realización preferida de la invención, la formulación de polvo seco se rellena en el DPI divulgado en el documento WO 2004/012801.

En caso de que se deba evitar la introducción de agua en la formulación, puede ser conveniente envolver el DPI en un paquete flexible capaz de resistir la entrada de humedad, tal como el que se divulga en el documento EP 1760008

5 La administración de la formulación de la invención puede estar indicada para la prevención y/o tratamiento de una amplia gama de afecciones, entre las que se incluyen trastornos respiratorios, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y asma de todos los tipos y gravedad.

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

La invención se ilustra en detalle mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

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

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

Los lotes micronizados se caracterizaron en términos de distribución del tamaño de las partículas y de superficie específica.

20 El tamaño de las partículas se determinó por difracción láser utilizando un aparato Malvern. El parámetro tomado en consideración fue el VD en micrómetros del 10 %, 50 % y 90 % de las partículas expresado como $d(v,0,1)$, $d(v,0,5)$ y $d(v,0,9)$, respectivamente, que corresponden al diámetro de la masa suponiendo una densidad independiente del tamaño para las partículas. El intervalo $d(v,0,9) - d(v,0,1)/d(v,0,5)$, también se informa. La superficie específica (SSA) se determinó mediante adsorción de nitrógeno BET utilizando un aparato Coulter SA3100 como media de tres determinaciones.

Las composiciones del lote se resumen en la tabla 1:

25 Tabla 1 - Distribución del tamaño de las partículas y superficie específica (SSA) de diferentes lotes de dipropionato de beclometasona micronizado (el lote 3 no es según la invención)

	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 4
Tamaño de partícula (µm)				
d (v, 0,1)	0,86	0,96	0,95	0,91
d (v, 0,5)	1,63	1,81	1,71	1,84
d (v, 0,9)	3,15	3,33	2,97	3,76
Intervalo	1,41	1,31	1,19	1,54
SSA (m ² /g)	6,61	5,90	6,12	6,28

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

30 Se prepararon unos 40 kg de partículas comicronizadas.

Partículas de α-lactosa monohidrato con un tamaño de partícula menor que 250 micrómetros (Meggle D 30, Meggle), y partículas de estearato de magnesio con un tamaño de partícula menor que 35 micrómetros en una proporción 98:2 por ciento en peso se micronizaron conjuntamente mediante molienda en un molino de chorro que funcionaba bajo nitrógeno para obtener la fracción de partículas finas a).

35 Al final del tratamiento, dichas partículas comicronizadas tienen un diámetro medio de masa (MMD) de unos 6 micrómetros.

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

40 Una muestra de las partículas finas del Ejemplo 2 se mezcló con partículas gruesas fisuradas de alfa-lactosa monohidrato con un diámetro de masa comprendido entre 212 - 355 micrómetros, y obtenidas por tamizado, en la proporción 90:10 por ciento en peso.

La mezcla se llevó a cabo en un mezclador Turbula que funcionaba a una velocidad de rotación de 16 r.p.m. durante un periodo de 240 minutos.

La mezcla de partículas resultante se denominará en lo que sigue "portador".

Ejemplo 4 - Preparación de la formulación en polvo seco

5 Una porción del "portador" obtenido en el ejemplo 3 se mezcló con fumarato de formoterol micronizado dihidratado (FF) en un mezclador Turbula durante 30 minutos a 32 r.p.m. y la mezcla resultante se forzó a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,3 mm (300 micrómetros).

10 El lote 1 o 4 de dipropionato de beclometasona micronizado (BDP) obtenido en el ejemplo 1 y la parte restante del "portador" se mezclaron en un mezclador Turbula durante 60 minutos a 16 r.p.m. con la mezcla tamizada para obtener la formulación final.

La proporción de los principios activos por 10 mg del "portador" es de 6 microg de FF dihidrato (dosis teórica administrada 4,5 microg) y 100 microg de BDP.

Las formulaciones en polvo se caracterizaron en términos de rendimiento del aerosol después de cargarlas en el inhalador multidosis de polvo seco descrito en el documento WO 2004/012801.

15 La evaluación del rendimiento del aerosol se llevó a cabo utilizando el Impactador en Cascada Andersen (ACI) según las condiciones indicadas en the European Pharmacopeia 6th Ed 2008, par 2.9.18, pages 293-295.

Después de la aerosolización de 3 dosis, se desmontó el aparato ACI y las cantidades de fármaco depositadas en las fases se recuperaron mediante lavado con una mezcla de disolventes y luego se cuantificaron por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). Se calcularon los siguientes parámetros: *i*) la dosis administrada, que es la cantidad de fármaco administrado desde el dispositivo recuperado en el 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 micrómetros; *iii*) la fracción de partículas finas (FPF), que es el porcentaje de la dosis de partículas finas; y *iv*) la MMAD.

20 Los resultados (valor medio ± S.D.) se presentan en la tabla 2.

25 Tabla 2 - Rendimiento de los aerosoles

Muestra	Lote 1	Lote 4
FF		
Dosis administrada [µg]	5,5 (± 0,2)	5,1 (± 0,3)
Masa de partículas finas < 5 µm [µg]	3,4 (± 0,3)	3,2 (± 0,2)
Fracción de partículas finas < 5 µm [%]	62,8 (± 2,4)	63,0 (± 2,2)
Masa de partículas finas < 1 µm [µg]	0,9 (±0.1)	0,8 (±0.1)
Fracción de partículas finas < 1 µm [%]	16,9 (±0.1)	15,6 (± 0,4)
MMAD [µm]	1,69 (± 0,0)	1,75 (± 0,0)
BDP		
Dosis administrada [µg]	89,8 (± 3,7)	88,2 (± 3,5)
Masa de partículas finas [µg]	54,0 (± 4,0)	52,4 (± 2,9)
Fracción de partículas finas [%]	60,1 (± 2,3)	59,4 (± 1,8)
Masa de partículas finas < 1 µm [µg]	24,2 (± 2,5)	23,1 (± 1,7)
Fracción de partículas finas < 1 µm [%]	26,9 (± 1,9)	26,2 (± 1,2)
MMAD [µm]	1,23 (± 0,1) ^a	1,25 (± 0,1) ^a

^a) GSD que es la desviación geométrica estándar

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

También dan lugar a una mayor fracción de partículas con un diámetro igual o menor que 1,1 micrómetros (más del 25 % para ambos principios activos).

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

5 El estudio se diseñó para demostrar que la formulación de polvo seco FF/BDP administrada a través de la DPI divulgada en el documento WO 2004/012801 es terapéuticamente equivalente a la formulación pMDI correspondiente del mercado.

Diseño del estudio:

Estudio clínico cruzado de 5 vías, doble ciego y doble simulación.

10 69 pacientes asmáticos con FEV₁ 60 % a 90 % pred. fueron aleatorizados. Las 5 dosis únicas probadas fueron: 24/400 µg de FF/BDP vía DPI o pMDI, 6/100 µg de FF/BDP vía DPI o pMDI y placebo.

Objetivo primario:

FEV₁ AUC_{0-12h} que es el área bajo la curva del volumen espiratorio forzado para el periodo de tiempo de 0 a 12 horas.

El FEV₁ es la cantidad máxima de aire que se puede exhalar con fuerza en un segundo.

15 Resultados

Para el FEV₁AUC_{0-12h}, se demostró la no inferioridad entre las formulaciones con dosis bajas y con dosis altas.

Ambas dosis fueron significativamente mejores que el placebo. Se demostró la superioridad de la dosis alta frente a la dosis baja para ambas formulaciones en FEV₁AUC_{0-12h}, alcanzando significación estadística para DPI. La seguridad y la tolerabilidad fueron buenas y comparables.

20 **Ejemplo 6 - Evidencias adicionales de la equivalencia terapéutica de la formulación en polvo seco FF/BDP de la invención con la correspondiente formulación pMDI actualmente en el mercado**

25 El objetivo del estudio era probar la eficacia de la formulación de polvo seco de 6/100 µg de FF/BDP administrada mediante el DPI (en lo que sigue, FF/BDP DPI) descrita en el documento WO 2004/012801 frente a la misma dosis de la correspondiente formulación de pMDI comercializada (en lo que sigue, FF/BDP pMDI) y la formulación de 100 µg de BDP DPI comercializada (Clenil Pulvinal®, en lo que sigue, BDP DPI).

Diseño del estudio:

Se llevó a cabo un ensayo clínico de fase III, multinacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, triple simulación, controlado activamente, de 3 brazos y de grupos paralelos, de 8 semanas de duración, en pacientes asmáticos adultos.

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

30 Objetivo primario:

Demostrar que FF/BDP DPI no es inferior a FF/BDP pMDI en términos de cambio desde el inicio hasta el período de tratamiento completo en el flujo espiratorio máximo (PEF) matutino promedio antes de la dosis.

35 El PEF es la velocidad máxima de espiración de una persona, medida con un medidor de flujo máximo, un pequeño dispositivo portátil utilizado para controlar la capacidad de una persona para espirar aire. Mide el flujo de aire a través de los bronquios y, de este modo, el grado de obstrucción de las vías respiratorias.

Objetivos secundarios:

Evaluar la superioridad de la FF/BDP DPI sobre la BDP DPI en términos de cambio desde el inicio hasta todo el período de tratamiento en el PEF matutino medio antes de la dosis;

40 Evaluar el efecto de FF/BDP DPI en otros parámetros de la función pulmonar y en medidas de resultados clínicos, así como la seguridad y tolerabilidad.

Resultados:

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

45 Se han obtenido los mismos resultados que para el PEF matinal previo a la dosis para el PEF vespertino previo a la dosis.

ES 2 996 893 T3

No se han observado diferencias significativas entre los tratamientos en cuanto a la variabilidad diaria del PEF.

También se ha demostrado la superioridad sobre BDP DPI tanto de FF/BDP DPI como de FF/BDP pMDI.

La formulación FF/BDP DPI resultó ser comparable a FF/BDP pMDI en términos de seguridad y tolerabilidad.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de formulación de polvo seco para su uso en un inhalador de polvo seco (DPI), comprendiendo dicha formulación:
- 5 a) una fracción de partículas finas constituida por una mezcla compuesta de 90 a 99,5 por ciento en peso de partículas de alfa-lactosa monohidrato y de 0,5 a 10 por ciento en peso de partículas de estearato de magnesio, teniendo dicha mezcla un diámetro medio másico inferior a 20 micrómetros;
- b) una fracción de partículas gruesas constituida por monohidrato de alfa-lactosa con un diámetro medio másico igual o superior a 100 micrómetros, en la que la proporción entre las partículas finas y las partículas gruesas está comprendida entre 1:99 y 30:70 por ciento en peso; y
- 10 c) fumarato de formoterol dihidratado en combinación con dipropionato de beclometasona (BDP) como principios activos, ambos en forma de partículas micronizadas; comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:
- i) comicronizar las partículas de alfa-lactosa monohidrato y las partículas de estearato de magnesio de la fracción a); y
- 15 ii) mezclar la fracción de partículas comicronizadas a), y la fracción de partículas gruesas b) con ambos principios activos en forma micronizada; en la que i) no más del 10 % de dichas partículas BDP tienen un diámetro volumétrico inferior a 0,6 micrómetros y el $d(v,0,1)$ está comprendido entre 0,8 y 1,0 micrómetros;
- 20 ii) no más del 50 % de dichas partículas tienen un diámetro volumétrico comprendido entre 1,5 micrómetros y 2,0 micrómetros y el $d(v,0,5)$ está comprendido entre 1,5 y 2,0 micrómetros; y iii) al menos el 90 % de dichas partículas tienen un diámetro volumétrico inferior a 4,7 micrómetros y el $d(v,0,9)$ está comprendido entre 3,0 y 4,0 micrómetros; y en el que las partículas BDP tienen un intervalo de tamaño de partícula, definido como $[d(v,0,9) - d(v,0,1)]/d(v,0,5)$, comprendido entre 1,2 y 2,2; y
- por lo cual dicho diámetro volumétrico se determina por difracción láser utilizando un aparato Malvern.
2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la etapa de comicronización i) se lleva a cabo en un molino de bolas durante al menos dos horas.
- 25 3. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la etapa de comicronización i) se lleva a cabo en un molino de chorro a partir de partículas de monohidrato de alfa-lactosa con un diámetro de masa menor que 250 micrómetros y partículas de estearato de magnesio con un diámetro de masa menor que 35 micrómetros.
4. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que ii) el $d(v,0,5)$ está comprendido entre 1,6 y 1,9 micrómetros.
- 30 5. El procedimiento según la reivindicación 4, en el que las partículas de BDP tienen un intervalo de tamaño de partícula comprendido entre 1,3 y 2,1.
6. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que las partículas de BDP además se **caracterizan porque** una superficie específica comprendida entre 5,5 y 7,0 m²/g determinada por el procedimiento BET de adsorción de nitrógeno.
- 35 7. El procedimiento según la reivindicación 6, en el que la superficie específica está comprendida entre 5,9 y 6,8 m²/g.
8. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la proporción de partículas finas a) y partículas gruesas b) está comprendida entre 2:98 y 20:80 por ciento en peso.
9. El procedimiento según la reivindicación 8, en el que la proporción es de 10:90 por ciento en peso.
- 40 10. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la fracción de partículas finas a) tiene un diámetro medio másico igual o inferior a 10 micrómetros.
11. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que las partículas gruesas b) tienen un diámetro medio másico igual o superior a 175 micrómetros.
12. El procedimiento según la reivindicación 11, en el que el diámetro de masa está comprendido entre 210 y 355 micrómetros.