

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 831 019**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/46 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.04.2011** **PCT/GB2011/000631**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.10.2011** **WO11131947**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2011** **E 11718765 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2020** **EP 2560620**

54 Título: **Un procedimiento para el procesamiento de partículas de ingredientes farmacéuticos activos**

30 Prioridad:

21.04.2010 PT 2010105058

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

07.06.2021

73 Titular/es:

HOVIONE INTER LTD (100.0%)

Pilatusstrasse 23

6003 Luzern, CH

72 Inventor/es:

GIL, MARCO;

CACELA, CONSTANCA;

MENDONCA, RICARDO y

GASPAR, FILIPE

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 831 019 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 procedimiento para el procesamiento de partículas de ingredientes farmacéuticos activos

La presente invención se refiere a un procedimiento para el procesamiento de partículas y la reducción del tamaño de ingredientes farmacéuticos activos. El procedimiento comprende molienda en húmedo, específicamente por cavitación a presión elevada, y es seguido preferiblemente por secado por pulverización. Este procedimiento permite el control del tamaño de partícula y la distribución del tamaño sin alterar la forma polimórfica del ingrediente farmacéutico activo.

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la reducción del tamaño de partícula de ingredientes farmacéuticos activos que comprende la molienda en húmedo, específicamente por cavitación a presión elevada, donde el producto se suspende preferiblemente en agua u otro disolvente donde es insoluble, y luego preferiblemente a esto le sigue el secado por pulverización de la suspensión para obtener el producto como un polvo seco.

Según la invención, se proporciona un procedimiento de reducción del tamaño de partícula de un ingrediente farmacéutico activo (API) propenso a la transformación polimórfica mientras se mantiene su forma polimórfica, procedimiento que comprende la etapa de procesar el API por cavitación a presión en el intervalo de 300 a 3500 bar, en el que el API se suspende a una concentración entre 2 y 60 % p/v en un disolvente en el que es insoluble, en el que el procedimiento se realiza en el API en ausencia de cualquier excipiente distintos del disolvente de suspensión, y en el que la distribución de tamaño de partícula resultante de las partículas de API en el polvo micronizado resultante comprende un lapso ((Dv90-Dv10)/Dv50) menor que 2,5. En un aspecto preferido, el ingrediente activo procesado luego se seca por pulverización.

El procedimiento de la invención se realiza sobre el ingrediente farmacéutico activo de forma aislada, en ausencia de cualquier excipiente, distintos de cualquier disolvente de suspensión necesario para el procesamiento.

El procedimiento comprende cavitación a presión elevada para reducir el tamaño de partícula de un ingrediente farmacéutico activo mientras se mantiene su forma polimórfica. Preferiblemente, a la cavitación le sigue el aislamiento del activo mediante secado por pulverización.

Una característica particular de esta invención es que el procedimiento revelado en la presente memoria no cambia la forma cristalina o polimórfica del ingrediente farmacéutico activo. Por ejemplo, es bien sabido que la reducción del tamaño de partícula de algunos ingredientes farmacéuticos activos como furoato de mometasona monohidrato por métodos tradicionales (por ejemplo: molienda por chorro de aire) cambia parcial o completamente la forma cristalina a anhidra (Forma I) o la forma amorfa del ingrediente activo. Esta invención tiene como objetivo solucionar este problema presentado por éste y otros ingredientes farmacéuticamente activos que están sujetos a cambios en su forma cristalina cuando se someten a métodos tradicionales de reducción de partículas.

Después del procesamiento o tratamiento según la invención, las partículas de API son preferiblemente 95 % (en peso) o más, más preferiblemente 99 % (en peso) o más, idénticas a las partículas de API antes del procesamiento en términos de la forma cristalina o polimórfica de los cristales. Si se usa un material de partida cristalino, preferiblemente el 2 % (en peso) o menos, más preferiblemente el 1 % (en peso) o menos, de las partículas después del procesamiento comprenden material amorfo. En otras palabras, preferiblemente el 98 % (en peso) o más, más preferiblemente, el 99 % o más de las partículas después del procesamiento comprenden material cristalino.

Además, la invención descrita en la presente memoria permite el control preciso de la reducción del tamaño de partícula con distribuciones muy estrechas ajustando parámetros operativos tales como presión, concentración y número de ciclos o duración de la recirculación. La invención también proporciona una alta reproducibilidad y el aislamiento del ingrediente activo como un polvo seco. Esta es una característica innovadora que ofrece una ventaja sustancial sobre los métodos tradicionales de reducción del tamaño de partículas, lo que permite el aislamiento de partículas de ingredientes farmacéuticos activos estables que se pueden usar en diferentes formulaciones donde el tamaño de partículas es importante, incluidos, entre otros, polvos o suspensiones entregados a las vías respiratorias, suspensiones inyectables o formulaciones para uso dermatológico.

Otra característica particular es la producción de polvos caracterizados por el hecho de que presentan una alta fracción de partículas finas necesarias para la administración del fármaco al sistema respiratorio pero sin la necesidad de aditivos estabilizantes, lo que hace que este método sea especialmente apropiado para la fabricación de formulaciones útiles en la administración pulmonar y nasal.

Otro aspecto es que el procedimiento descrito en la presente memoria para micronizar y aislar el material en forma de polvo se escala fácilmente y se puede aplicar a escala industrial. En particular, se puede lograr el uso de aparatos de cavitación de alta presión (por ejemplo, los suministrados por MFIC o Bee International y secadores por atomización (por ejemplo, los suministrados por Niro) de gran escala.

La reducción del tamaño de partícula de los ingredientes farmacéuticos activos es una operación unitaria clave en la industria farmacéutica. El objetivo final de este procedimiento es mejorar la deposición de fármacos que se administran al pulmón y la nariz mediante la optimización de las propiedades aerodinámicas de las partículas del fármaco. Las técnicas de reducción del tamaño de partícula más comunes (por ejemplo, molienda por chorro, molienda por bolas) implican altas tensiones térmicas en la superficie del cristal que pueden inducir un cierto grado de desorden en la estructura cristalina produciendo, en algunos casos, altos niveles de contenido amorfo en el polvo micronizado o cambios en la forma polimórfica.

A pesar de que la cavitación a presiones elevadas y el secado por pulverización son procedimientos relativamente bien descritos en la literatura para muchas aplicaciones diferentes, no se describen en secuencia como una solución para aquellos productos que por otros procedimientos de reducción del tamaño de partículas sufren una transformación polimórfica. La Solicitud de Patente los Estados Unidos US20070178051 describe un procedimiento que comprende el secado por pulverización de una formulación previamente procesada que contiene estabilizador de superficie, con el fin de mezclar mejor la mezcla del ingrediente activo-excipiente y aislar nanopartículas estables.

Adicionalmente, para la mayoría de los ingredientes farmacéuticos activos, el control preciso de la reducción del tamaño de las partículas con distribuciones muy estrechas, la alta reproducibilidad y el aislamiento del ingrediente activo en forma de polvo, presentando altas fracciones de partículas finas para la administración pulmonar sin aditivos estabilizantes, aún no se ha logrado a escala industrial.

Por ejemplo, en el caso del propionato de fluticasona, el procedimiento de reducción del tamaño de partícula descrito en la literatura es la molienda por chorro de aire. Sin embargo, con este procedimiento, el control de la distribución del tamaño de partículas es difícil y el producto final presenta altos niveles de contenido amorfo. Esto requiere el envejecimiento del ingrediente farmacéutico micronizado para reducir el nivel de contenido amorfo, que es una etapa adicional del procedimiento que aumenta el tiempo del ciclo de producción. No hay ninguna indicación en la técnica anterior de que el procedimiento descrito en la presente memoria se pueda usar para reducir el tamaño de partícula sin cambios polimórficos no deseados.

En el caso del furoato de mometasona monohidrato, se sabe que las técnicas tradicionales de reducción del tamaño de partícula, tales como la molienda por chorro de aire y la molienda por bolas, provocan la pérdida del agua unida que produce las formas anhidras o incluso amorfas. El documento US 6,187,765 revela el uso de microfluidización de una suspensión de furoato de mometasona monohidrato con otros excipientes para reducir la distribución del tamaño de partícula del ingrediente farmacéutico activo. Sin embargo, no describe ningún procedimiento para obtener furoato de mometasona monohidrato micronizado en forma de polvo.

En el artículo "Preparation and characterization of spray-dried tobramycin powders containing nanoparticles for pulmonary delivery", International Journal of Pharmaceuticals, vol. 365, no. 1-2, 5 January 2009, pages 162-169, Pilcer et. al. describen el uso de técnicas de homogeneización a alta presión y secado por pulverización para desarrollar formulaciones para la fabricación de polvo seco para inhalación, compuesto por una mezcla de micro y nanopartículas.

El documento EP 1 834 624 A1 de Eisai R&D Man. Co. Ltd. describe la fabricación de una suspensión que contiene partículas sólidas finas de un fármaco, que implica la preparación de un líquido de procedimiento que contiene el fármaco y el tratamiento del líquido de procedimiento con un homogeneizador de alta presión.

En un aspecto preferido, el procedimiento para la reducción del tamaño de partícula de los ingredientes farmacéuticos activos (API) comprende la molienda húmeda, específicamente la cavitación a presión elevada, donde el producto se suspende en agua u otro disolvente donde es insoluble, seguido de secado por pulverización de la suspensión para obtener un producto en forma de polvo seco.

Los compuestos se pueden suspender en cualquier disolvente apropiado, tal como agua o cualquier otro disolvente inorgánico u orgánico, cuando sean insolubles. La concentración de la suspensión está entre 2 y 60 % p/v, preferiblemente entre 10 y 50 % p/v. El límite de concentración que se empleará estará limitado por la capacidad del aparato de cavitación de alta presión para procesar el material,

La reducción del tamaño de partícula se logra mediante la cavitación a presión elevada del material suspendido en un no disolvente. Como entenderán los expertos en esta técnica, el procedimiento consiste en aplicar altas presiones a la suspensión, seguidas de una expansión repentina a través de una boquilla, produciendo de este modo fuerzas de cavitación que son lo suficientemente fuertes como para fracturar las partículas. La microfluidización es un término alternativo que se usa a veces en este campo para describir este procedimiento. En el sentido de la presente invención, el término "cavitación a presión elevada" es esencialmente sinónimo del término microfluidización. Una característica adicional de algunos equipos de cavitación es la promoción de la colisión de partícula-partícula a través de corrientes de líquido a contracorriente para disminuir aún más el tamaño de partícula del material suspendido. La presión aplicada se define únicamente por las limitaciones del equipo.

Por "presión elevada" se entenderá que la presión está en el intervalo de 300 a 3500 bar, aunque se pueden usar presiones más altas (por ejemplo, hasta 5000 bar o más) si se desea, dependiendo de las limitaciones establecidas por el equipo.

La suspensión se puede pasar a través de un aparato de cavitación de alta presión varias veces hasta que se logre el tamaño de partícula y la distribución de tamaño deseados. Tal "recirculación" es una característica preferida. La recirculación se puede realizar, por ejemplo, de 2 a 30 veces (o ciclos) dependiendo de la API. Los intervalos de ciclo preferidos incluyen de 5 a 25 y de 15 a 25. Cabe destacar la estrecha distribución del tamaño de partícula que ofrece esta tecnología de reducción del tamaño de partícula en comparación con otros métodos tradicionales de reducción del tamaño de partícula, y que puede ser particularmente apropiada para la administración tópica de fármacos al pulmón o la nariz. El procedimiento permite la producción de partículas que tienen un valor de lapso bajo. El valor del lapso es 2,5 o menos. Más preferiblemente, el valor del lapso es 2,0 o menos, o 1,8 o menos. Como será evidente para los expertos en la técnica, el lapso se define por la proporción ((Dv90 - Dv10)/Dv50), siendo Dv el valor del diámetro al que un porcentaje definido de las partículas (por ejemplo, 10 %, 50 % o 90 % en la ecuación) tienen un diámetro igual o menor que el valor Dv. La administración del fármaco se logra mediante el uso de un dispositivo capaz de administrar una dosis de fármaco compuesta por las partículas fabricadas según el procedimiento de la presente invención, y estos dispositivos administrarán la dosis bajo el esfuerzo inspiratorio del paciente o mediante una presurización de la dosis, por la boca o la nariz.

Dependiendo de las presiones que se utilicen en el procedimiento de cavitación, la suspensión se puede calentar a temperaturas cercanas al punto de ebullición del disolvente. Se puede instalar un sistema de enfriamiento en la salida del equipo y también se puede aplicar contrapresión para evitar alcanzar el punto de ebullición del disolvente.

La suspensión micronizada luego se puede filtrar o preferiblemente alimentar a un secador por pulverización dadas las dificultades de filtrar suspensiones con dicho tamaño de partícula pequeño, con el fin de eliminar el disolvente y obtener el producto en forma de polvo seco. El procedimiento de secado por pulverización se puede llevar a cabo en condiciones de funcionamiento estándar. Se pueden usar dispositivos de atomización tales como boquillas de dos fluidos o boquillas de presión. Las temperaturas de secado que dependen del disolvente del procedimiento y el objetivo del nivel de disolvente residual en el producto final se pueden elegir de forma apropiada, así como las velocidades de alimentación.

El procedimiento descrito en la presente memoria se puede realizar con cualquier tipo apropiado de equipo de secado por pulverización y cavitación de alta presión estándar disponible en el mercado, lo que lo hace particularmente apropiado para escalar hasta la fabricación industrial. Tal equipo es bien conocido por el destinatario experto.

En un aspecto preferido, la etapa de secado por pulverización (SD) se realiza inmediatamente después de la etapa de cavitación. Por "inmediatamente" se quiere decir que la etapa de secado por pulverización se realiza dentro de 1 hora, preferiblemente dentro de los 30 minutos, desde la finalización de la etapa de cavitación.

Los ejemplos de ingredientes farmacéuticos activos en los que se puede aplicar este procedimiento para prevenir la transformación polimórfica y lograr un control preciso del tamaño de partículas incluyen, pero no se limitan a, formas amorfas, cristalinas, hidratadas o solvatadas de ingredientes farmacéuticos activos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos propensas a transformación polimórfica cuando se usan tecnologías tradicionales de reducción del tamaño de partículas, tales como la mayoría de los corticosteroides y otros ingredientes farmacéuticos activos. Ejemplos de tales compuestos son: mometasona y ésteres de los mismos (por ejemplo, furoato de mometasona, furoato de mometasona monohidrato), fluticasona y ésteres de los mismos (por ejemplo, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona), tiotropio (por ejemplo, bromuro de tiotropio, bromuro de tiotropio monohidrato), ciclesonida, budesonida, formeterol, salmeterol, salbutamol, beclometasona y ésteres de los mismos (por ejemplo, dipropionato de beclometasona), betametasona y ésteres de los mismos (por ejemplo, acetato de betametasona), ipratropio, terbutalina, hidrocortisona y ésteres de los mismos (por ejemplo, 17-propionato 21-acetato de hidrocortisona) o combinaciones de dos o más de estos ingredientes farmacéuticos activos.

Como resultará evidente para el experto en la materia, los API elaborados según el procedimiento de la invención pueden incorporarse en composiciones farmacéuticas terapéuticamente útiles que incluyen excipientes apropiados cuando sea necesario. Por ejemplo, se pueden producir formulaciones en polvo mezclando partículas de un polvo de API producido por la invención con un excipiente de partículas apropiado tal como lactosa o cualquier otro excipiente adecuado (manitol, glucosa, trehalosa, etc.) para su administración al pulmón o la nariz. Las partículas también se pueden formular como una suspensión para su uso en un dispositivo de administración, tal como un bote presurizado con un mecanismo de medición de dosis basado en una válvula.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se dan sólo como ilustrativos y no restringen el alcance de la invención.

Ejemplo 1

1) Se suspendió furoato de mometasona monohidrato (130 g) en agua (867 g) y se agitó durante 30 min para formar una suspensión uniforme y se alimentó a un aparato de cavitación de alta presión (HPC) a escala de laboratorio que funcionaba a una presión de 10 kPsi (689 bar) en modo de recirculación, es decir, devolviendo la descarga de HPC a la entrada del recipiente agitado. Después de la etapa de cavitación, la suspensión se transfirió a un recipiente de retención que se va a usar en la siguiente etapa. El aparato de HPC se enjuagó con agua y los lavados se agregaron a la parte principal de la suspensión.

2) La suspensión se alimentó a un secador por pulverización a escala de laboratorio, mientras se agitaba, con una tasa de alimentación de 5 ml/min y una temperatura de secado de 66 °C. El producto se recogió en un matraz de vidrio dando 72 g.

3) El producto aislado presentó un XRPD, Figura 1.1 sustancialmente igual a la reivindicada en el documento US6180781B1. El contenido amorfo determinado por sorción dinámica de vapor (DVS) estaba por debajo del 1,1 % y la forma anhidra no se detectó mediante espectroscopía de infrarrojo cercano. El valor de TGA fue del 3,0 %. La distribución del tamaño de partícula del polvo producido fue $D_v10 = 1,91 \mu\text{m}$; $D_v50 = 3,97 \mu\text{m}$; $D_v90 = 7,47 \mu\text{m}$; lapso = 1,4. Véase la figura 1.

Ejemplo 2

1) Se suspendió propionato de fluticasona (30 g) en agua (100 g) y se agitó hasta que se obtuvo una suspensión uniforme y se alimentó a una HPC a escala de laboratorio que operaba a una presión de 40 kPsi (2758 bar) durante 20 ciclos. Después de la etapa de cavitación, la suspensión se transfirió a un recipiente de retención para usarla en la siguiente etapa. El aparato de HPC se enjuagó con agua y los enjuagues se agregaron a la parte principal de la suspensión.

2) La suspensión se alimentó a un secador por pulverización a escala de laboratorio mientras se agitaba con una tasa de alimentación de 5 ml/min y una temperatura de secado de 70 °C. El producto se recogió en un matraz de vidrio dando 21 g.

3) El producto aislado presentó un XRPD sustancialmente igual que el material de partida con una distribución de tamaño de partícula de $D_v10 = 1,20 \mu\text{m}$; $D_v50 = 2,45 \mu\text{m}$; $D_v90 = 4,68 \mu\text{m}$; lapso = 1,4. Véase la figura 2.

Ejemplo 3

1) Se suspendió furoato de fluticasona (9 g) en agua (100 g) y se agitó hasta que se obtuvo una suspensión uniforme y se alimentó a una HPC a escala de laboratorio que operaba a una presión de 30 kPsi (2068 bar) durante 20 ciclos. Después de la etapa de cavitación, la suspensión se transfirió a un recipiente de retención para usarla en la siguiente etapa. El aparato de HPC se enjuagó con agua y los enjuagues se agregaron a la parte principal de la suspensión.

2) La suspensión se alimentó a un secador por pulverización a escala de laboratorio mientras se agitaba con una tasa de alimentación de 5 ml/min y una temperatura de secado de 50 °C. El producto se recogió en un matraz de vidrio dando 6,7 g.

3) El producto aislado presentó un XRPD sustancialmente igual al material de partida con una distribución de tamaño de partícula de $D_v10 = 0,89 \mu\text{m}$; $D_v50 = 1,95 \mu\text{m}$; $D_v90 = 3,78 \mu\text{m}$; lapso = 1,5. Véase la figura 3.

Ejemplo 4

1) Se suspendió xinafoato de salmeterol (140 g) en heptano (1400 g) y se agitó hasta que se obtuvo una suspensión uniforme. Luego se alimentó a una HPC a escala de laboratorio que operaba a una presión de 15 kPsi (1034 bar) durante 7 ciclos. Después de la etapa de cavitación, la suspensión se transfirió a un recipiente de retención para usarse con heptano y los enjuagues se agregaron a la parte principal de la suspensión.

2) La suspensión se alimentó a un secador por pulverización a escala de laboratorio mientras se agitaba con una tasa de alimentación entre 12 ml/min y 17 ml/min, temperatura de secado de 40 °C. El producto se recogió en un matraz de vidrio dando 104 g.

3) El producto aislado presentó un XRPD sustancialmente igual que el material de partida con una distribución de tamaño de partícula de $D_v10 = 0,33 \mu\text{m}$; $D_v50 = 1,37 \mu\text{m}$; $D_v90 = 3,09 \mu\text{m}$; lapso = 2,0. Véase la figura 4.

Ejemplo 5

1) Se suspendió bromuro de tiotropio (20 g) en acetona (200 g) y se agitó hasta que se obtuvo una suspensión uniforme. Luego se alimentó a una HPC a escala de laboratorio que operaba a una presión de 20 kPsi (1379 bar) durante 21 ciclos. Después de la etapa de cavitación, la suspensión se transfirió a un recipiente de retención.

2) La suspensión se alimentó a un secador por pulverización a escala de laboratorio mientras se agitaba con una tasa de alimentación de entre 6 ml/min, temperatura de secado de 45 °C. El producto se recogió en un matraz de vidrio dando 13 g.

5 3) El producto aislado presentó una distribución de tamaño de partícula de $D_v10 = 0,74 \mu\text{m}$; $D_v50 = 2,90 \mu\text{m}$; $D_v90 = 5,58 \mu\text{m}$; lapso = 1,7.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de reducción del tamaño de partícula de un ingrediente farmacéutico activo propenso a la transformación polimórfica (API) mientras se mantiene su forma polimórfica, procedimiento que comprende la etapa de procesar el API por cavitación a una presión en el intervalo de 300 a 3500 bar, en el que el API se suspende a una concentración entre 2 y 60 % p/v en un disolvente en el que es insoluble, en el que el procedimiento se realiza en el API en ausencia de excipientes distintos del disolvente de suspensión, y en el que la distribución del tamaño de partícula resultante de las partículas de API en el polvo micronizado resultante comprende una amplitud ((Dv90-Dv10)/Dv50) menor que 2,5.
2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el API se suspende a una concentración entre el 10 y el 50 % p/v en el disolvente.
3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el disolvente es agua, heptano, un alcohol, una cetona o un alcano, o una mezcla de dos o más de los mismos.
4. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende la etapa de aislar el ingrediente farmacéutico activo procesado en forma de polvo.
5. Un procedimiento según la reivindicación 4, en el que la etapa de aislamiento comprende filtración o secado por pulverización.
6. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que la etapa de aislamiento comprende el secado por pulverización y en el que la etapa de secado por pulverización se realiza inmediatamente después de la etapa de cavitación.
7. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el ingrediente farmacéutico activo es apropiado para la administración tópica a los pulmones o la nariz.
8. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el ingrediente farmacéutico activo es mometasona, fluticasona, tiotropio, ciclesonida, budesonida, formoterol, salmeterol, salbutamol, beclometasona, betametasona, ipratropio, terbutalina o hidrocortisona, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de uno de los anteriores, o una combinación de dos o más de los ingredientes farmacéuticos activos anteriores o sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.
9. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el ingrediente farmacéutico activo es furoato de mometasona monohidrato, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, xinafoato de salmeterol o bromuro de tiotropio.
10. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la amplitud es menor que 2,0.
11. Un procedimiento según la reivindicación 10, en el que la amplitud es menor que 1,8.
12. Un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica, que comprende llevar a cabo un procedimiento según cualquier reivindicación anterior, y luego combinar el ingrediente farmacéutico activo con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
13. Un procedimiento según la reivindicación 12, en el que la composición farmacéutica es un polvo apropiado para administración tópica a la nariz o al pulmón.

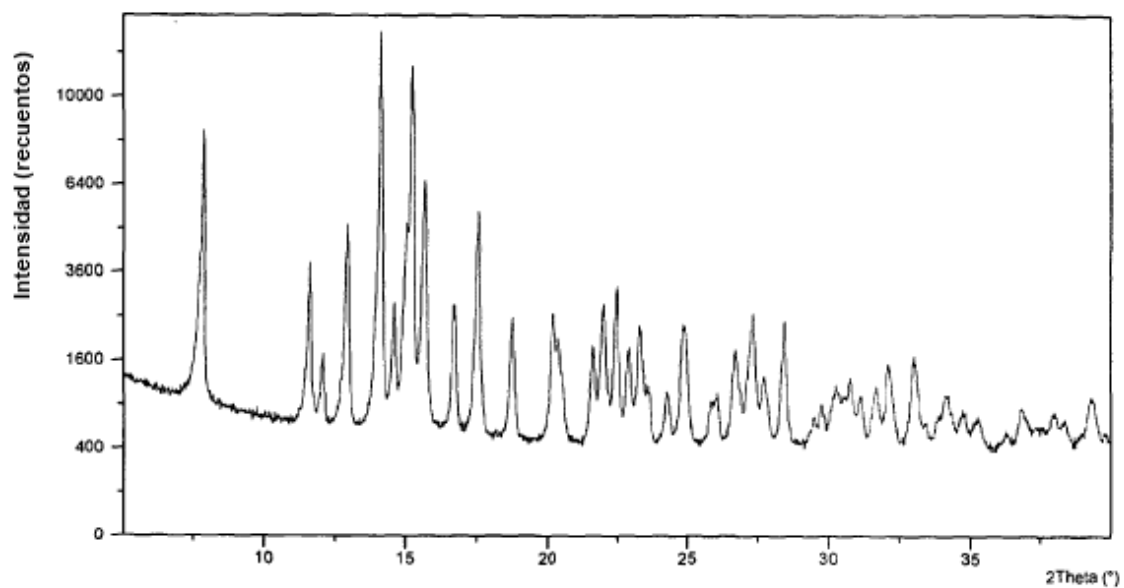


Figura 1 – Difractograma XRPD de furoato de mometasona monohidrato después de HPC seguido de SD

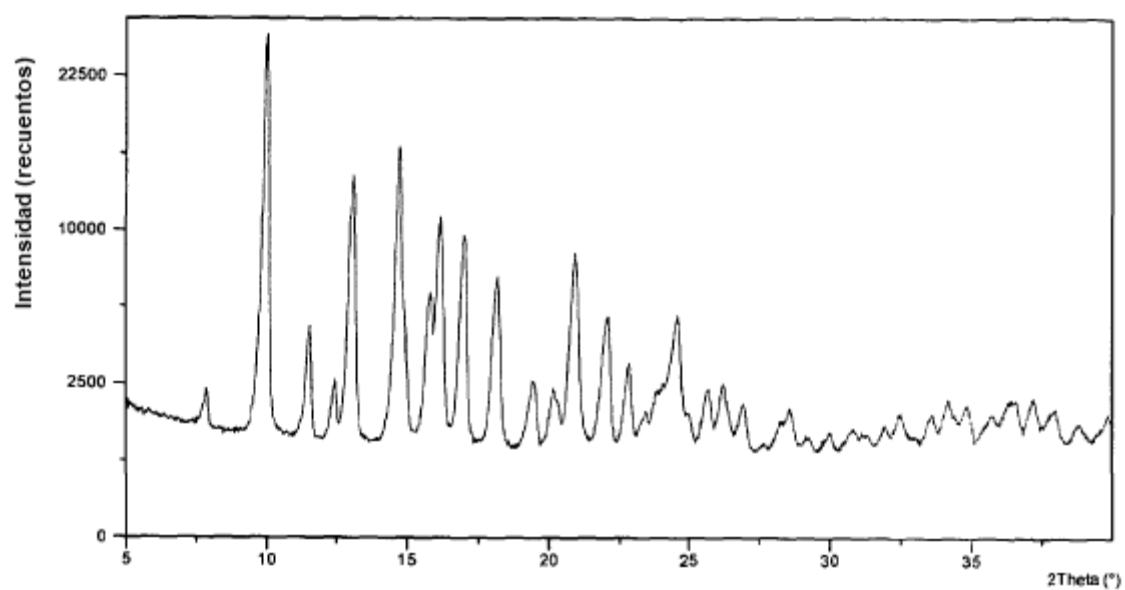


Figura 2 – Difractograma XRPD de propionato de fluticasona después de HPC seguido de SD

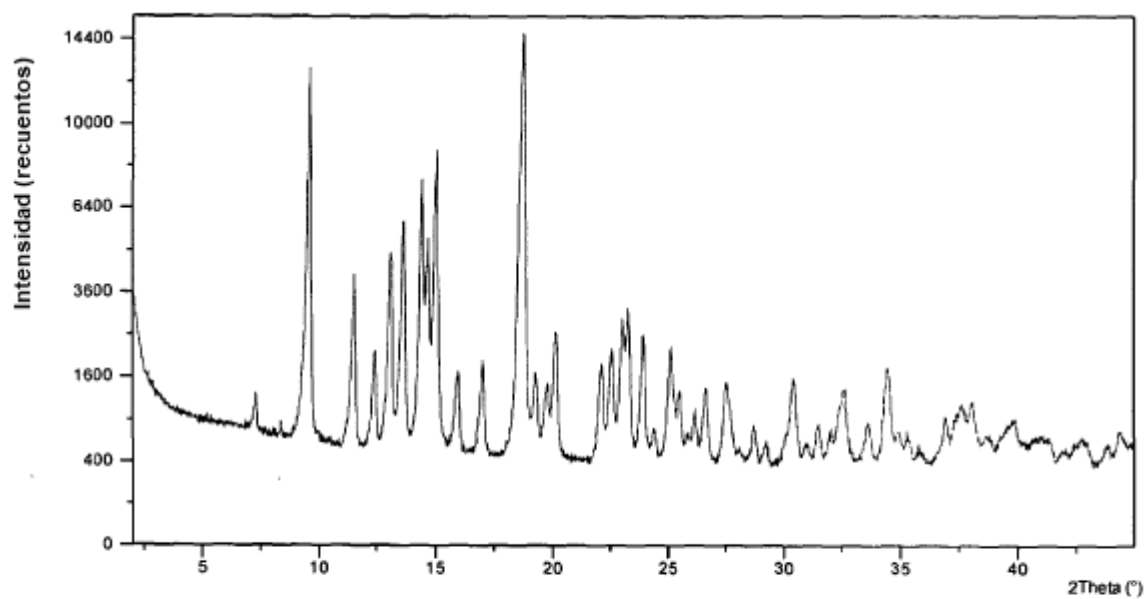


Figura 3 – Difractograma XRPD de furoato de fluticasona después de HPC seguido de SD

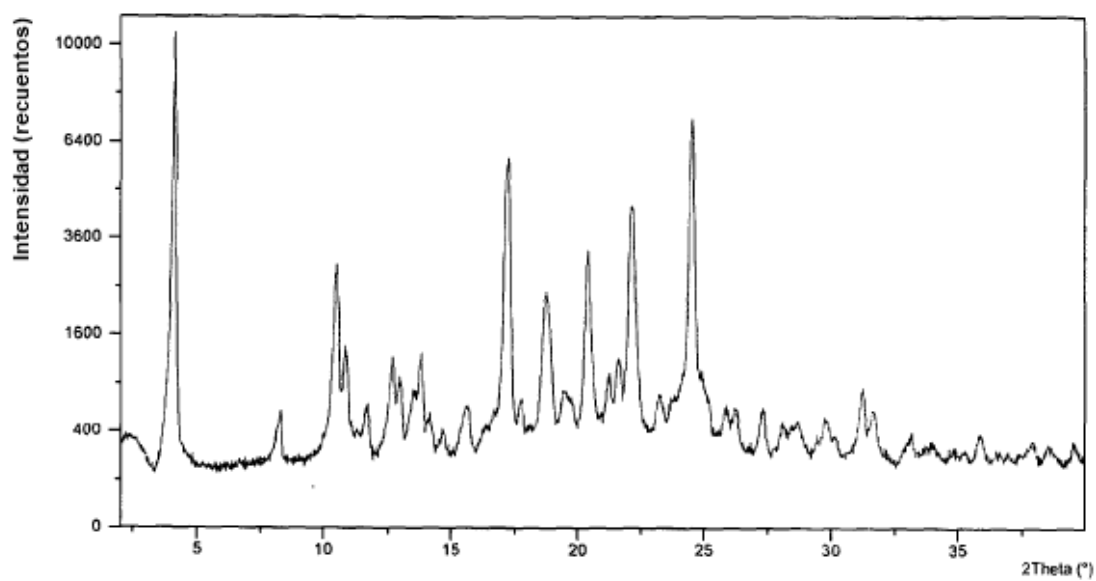


Figura 4 – Difractograma XRPD de xinafoato de salmeterol después de HPC seguido de SD