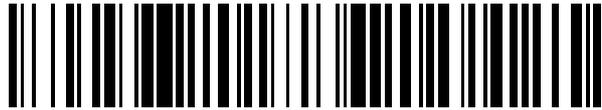


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 612**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01) **A61K 31/4704** (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61M 15/00 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.02.2012 E 12705203 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2015 EP 2670395**

54 Título: **Formulaciones de partículas en polvo seco que contienen dos o más principios activos para el tratamiento de las enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias**

30 Prioridad:

04.02.2011 US 201161439527 P

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

02.07.2015

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**WEERS, JEFFRY;
RAO, NAGARAJA;
TARARA, THOMAS E.;
HUANG, DANIEL y
MILLER, DANFORTH**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 539 612 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

Formulaciones de partículas en polvo seco que contienen dos o más principios activos para el tratamiento de las enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias

5

Campo de la invención

Esta invención se refiere a compuestos orgánicos y a su uso como productos farmacéuticos, más específicamente a formulaciones en polvo seco que comprenden partículas secadas por aspersión que contienen combinaciones de dosis fija de dos o más principios activos que son útiles para el tratamiento de las enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias, en especial de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

10

Antecedentes de la invención

Los ingredientes farmacéuticos activos (APIs) que son útiles para el tratamiento de las enfermedades respiratorias se formulan en términos generales para su administración mediante inhalación con inhaladores portátiles. Las dos clases más populares de inhaladores portátiles son los inhaladores de dosis medida presurizados (pMDIs), y los inhaladores de polvo seco (DPIs).

La gran mayoría de los inhaladores de polvo seco se apoyan en el esfuerzo de inspiración del paciente para fluidizar y dispersar las partículas de fármaco. Con el objeto de que el fármaco sea efectivamente depositado en los pulmones, es generalmente aceptado que el diámetro aerodinámico de las partículas debe ser de entre 1 micra y 5 micras. Como un resultado, los ingredientes farmacéuticos activos (APIs) normalmente se micronizan para obtener partículas finas con un diámetro medio de masa (como se determinó mediante difracción de láser) en este intervalo de tamaños. Desafortunadamente, las partículas de fármaco finamente micronizadas en términos generales exhiben unas malas propiedades de flujo del polvo, fluidización, y dispersión. El flujo del polvo o la "fluidibilidad del polvo" es la capacidad de un polvo para fluir. Es importante con respecto a la introducción de las partículas de fármaco en una dosis unitaria, ya sea a partir de un depósito o en contenedores de dosis unitaria previamente empacados (por ejemplo, cápsulas o burbujas). La fluidización del polvo, que es la movilización del polvo hacia el flujo de aire durante la inspiración de un paciente, tiene un impacto sobre la dosis suministrada a partir del inhalador. Finalmente, la dispersión del polvo es el rompimiento de los aglomerados de polvo hasta las partículas primarias de fármaco. La pobre dispersión del polvo tiene un impacto negativo sobre la distribución aerodinámica de tamaños de partículas, y por último el suministro de los ingredientes farmacéuticos activos (APIs) a los pulmones.

20

25

30

35

Se han empleado dos planteamientos en los productos actualmente comercializados para mejorar el flujo, la fluidización, y la dispersión de las partículas de fármaco finas.

El primer planteamiento involucra la aglomeración controlada del fármaco sin diluir para formar gránulos flojamente adherentes. Los aglomerados se forman en mezcladoras giratorias, proporcionando la distribución de tamaños de partículas grandes resultante, las propiedades de flujo requeridas necesarias para una introducción medida precisa y una mejor fluidización del polvo. En el dispositivo TURBUHALER^{MR} (Astra-Zeneca), la dispersión de los aglomerados se presenta mediante la mezcla turbulenta. La energía de dispersión es suficiente bajo las velocidades de flujo de inspiración óptimas para superar las fuerzas de cohesión inter-partículas que mantienen juntas las partículas micronizadas. Debido a que la dispersión del polvo depende críticamente de la energía utilizada para romper los aglomerados, el desempeño del aerosol de las formulaciones granuladas exhibe en términos generales una fuerte dependencia en exhibe la velocidad de flujo de inspiración del paciente. En un estudio, el depósito pulmonar total para la budesonida granulada fue del 28 por ciento cuando se pidió a los pacientes que respiraran rápidamente a través del dispositivo TURBUHALER^{MR}, y del 15 por ciento cuando se les pidió que respiraran más lentamente a través del dispositivo TURBUHALER^{MR} (véase Borgstrom I, Bondesson E, Moren F y colaboradores: Lung deposition of budesonide inhaled via TURBUHALER: a comparison with terbutaline sulphate in normal subjects, European Respiratory Journal, 1994, 7, 69-73).

40

45

50

El segundo planteamiento utiliza una mezcla binariamente ordenada que comprende las partículas de fármaco finas mezcladas con partículas portadoras gruesas. Se ha empleado el monohidrato de α -lactosa con mayor frecuencia como el vehículo, y normalmente tiene un tamaño de partículas de entre 30 y 90 micras. En la mayoría de las formulaciones en polvo seco, las partículas de fármaco están presentes en bajas concentraciones, siendo típica una proporción del fármaco al vehículo de 1:67,5 (peso/peso). Los cristales micronizados exhiben fuerzas de atracción, dictadas primordialmente por las fuerzas de van der Waals, electrostáticas, y capilares, las cuales son afectadas por el tamaño, la forma, y las propiedades químicas (por ejemplo, la energía superficial) del cristal. Desafortunadamente, las fuerzas adhesivas entre los cristales de fármaco y el vehículo son difíciles de predecir, y pueden diferir para los diferentes fármacos en una combinación de dosis fija. Durante la inhalación, las partículas de fármaco se dispersan a partir de la superficie de las partículas portadoras mediante la energía del flujo de aire inspirado. Las partículas portadoras más grandes impactan primordialmente en la orofaringe (es decir, el área de la garganta que está en la parte posterior de la boca), mientras que las partículas de fármaco pequeñas penetran en los pulmones.

55

60

65

Un requerimiento clave para la uniformidad de mezcla en una mezcla ordenada, es que las partículas de fármaco y

de vehículo interactúen suficientemente para prevenir la segregación. Desafortunadamente, esto puede reducir el depósito pulmonar del fármaco, debido a la mala dispersión del fármaco a partir del vehículo. El depósito pulmonar promedio para los fármacos en las mezclas ordenadas es normalmente del 10 al 30 por ciento de la dosis introducida medida. La mala dirección hacia los pulmones observada en las mezclas ordenadas da como resultado un alto depósito en la orofaringe, y el potencial de efectos secundarios locales, y un aumento en la variabilidad. La alta variabilidad en el suministro pulmonar observada es el resultado de la variabilidad en el impacto inercial dentro de la orofaringe, la cual es una consecuencia de las propiedades del polvo y de las diferencias anatómicas entre los sujetos. La variabilidad promedio en la dosis pulmonar para las formulaciones de mezclas de partículas de fármaco micronizadas es normalmente de entre aproximadamente el 30 por ciento y el 50 por ciento (véase Olsson B, Borgstrom I: Oropharyngeal of drug aerosols from inhalation products. *Respiratory Drug Delivery*, 2006, páginas 175-182). Esto se exagera además cuando el suministro en aerosol depende de la velocidad de flujo de inspiración pico del paciente.

El documento WO 03/088944 desvela composiciones farmacéuticas en polvo seco que comprenden un fármaco broncodilatador en combinación con un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo.

Las cuestiones anteriormente mencionadas llegan a ser especialmente agudas cuando se formulan productos farmacéuticos que contienen dos o más principios activos en una combinación de dosis fija.

Esto se ilustró en un estudio recientemente publicado por Taki y colaboradores, *Respiratory Drug Delivery*, 2006, páginas 655-657. El estudio midió las distribuciones aerodinámicas de tamaños de partículas de los dos principios activos del SERETIDE^{MR}, es decir, xinafoato de salmeterol (SX), y propionato de fluticasona (FP), como una función de la velocidad de flujo en un impactador de cascada ANDERSEN^{MR} (ACI). Las dos formulaciones de SERETIDE^{MR} probadas, S100 y S500, se refieren a las diferencias en la concentración del corticosteroide inhalado (ICS) de propionato de fluticasona, es decir, 100 microgramos, y 500 microgramos. La dosis del agonista-β₂ de larga acción (LABA) de xinafoato de salmeterol se mantuvo constante en 72,5 microgramos. La distribución aerodinámica de tamaños de partículas (aPSD) difirió de una manera significativa para los dos principios activos en la formulación de mezcla (véase la Tabla 1). Más aún, la distribución aerodinámica de tamaños de partículas (aPSD) fue dramáticamente diferente para las dos formulaciones. Los diámetros aerodinámicos medios de masa (MMAD) estuvieron en el intervalo de 1,8 micras a 3,6 micras, y las desviaciones geométricas estándares de 1,7 a 3,9. La proporción de los dos principios activos en la fracción de partículas finas (FPF_{<3µm} y FPF_{<5µm}) también difirió de una manera significativa a las dos velocidades de flujo probadas. Por consiguiente, las propiedades adhesivas entre los fármacos y el vehículo difirieron de una manera significativa para cada principio activo y entre las formulaciones también. La proporción nominal de SX/FP (peso/peso) en S100 es de 0,725 y 0,145 en S500. La proporción de SX/FP en la dosis de partículas finas difiere de una manera significativa de la proporción nominal, en términos generales enriquecida en el componente FP. La proporción de SX/FP varía desde el +3,5 por ciento hasta el -28 por ciento de las proporciones de dosis nominales con la velocidad de flujo y la proporción de mezcla. Las diferencias observadas son probablemente el resultado de las diferencias en la distribución de tamaños de partículas del ingrediente farmacéutico activo (API) y de las diferencias en las proporciones de dosis que pueden resultar por una mezcla inadecuada. Adicionalmente, un ingrediente farmacéutico activo (API) puede tener una afinidad más baja por el vehículo, y puede segregarse en la formulación en cualquier etapa del proceso de elaboración. La absorción de humedad también puede diferir para los dos ingredientes farmacéuticos activos (APIs), conduciendo a las diferencias en la aglomeración después del almacenamiento. Todos estos factores tomados en total, aumentan dramáticamente la complejidad del proceso de desarrollo, y la variabilidad global en el suministro del fármaco.

TABLA 1

Distribuciones aerodinámicas de tamaños de partículas de las combinaciones de dosis fija de xinafoato de salmeterol y propionato de fluticasona formuladas como mezclas ordenadas con monohidrato de lactosa grueso (Taki y colaboradores, <i>Respiratory Drug Delivery</i> 2006, páginas 655-657)						
			Promedio (n=4)			
			MMAD (µm)	GSD	FPF <3 µm (%)	FPF <5 µm (%)
Q = 30 LPM	S100	SX	3,6	1,9	10,3	18,2
		FP	3,2	2,1	14,5	22,9
		Prueba-t (valor-p) SX vs, FP	0,030	0,440	0,013	0,011

		SX/FP (% a partir del nominal)			0,52 (-28 %)	0,58 (-20 %)
	S500	SX	2,8	1,8	12,9	19,9
		FP	2,7	1,8	17,3	25,9
		Prueba-t (valor-p) SX vs, FP	0,250	0,470	0,015	0,005
		SX/FP			0,11 (-24 %)	0,11 (-24 %)
Q = 66 LPM	S100	SX	1,9	2,5	22,0	26,9
		FP	2,1	2,0	21,3	27,0
		Prueba-t (valor-p) SX vs, FP	0,018	0,170	0,318	0,898
		SX/FP			0,75 (+3,5 %)	0,72 (-0,7 %)
	S500	SX	1,8	3,9	17,6	21,3
		FP	2,1	1,7	21,2	26,6
		Prueba-t (valor-p) SX vs, FP	0,304	0,370	0,007	0,001
		SX/FP			0,12 (-17 %)	0,12 (-17 %)

5 Con el objeto de circunvenir el problema de la formulación de múltiples principios activos en una sola mezcla, se conocen dispositivos (por ejemplo, el dispositivo GEMINI de la Publicación Internacional Número WO 05/14089) que incorporan dos burbujas separadas que contienen cada una, la mezcla de fármaco independiente, las cuales entonces se accionan de una manera concurrente. Aunque estas opciones de dispositivos para la terapia de combinación pueden minimizar las interacciones potenciales entre los principios activos y los componentes del dispositivo, no hacen nada por resolver los problemas inherentes de dirección del fármaco y variabilidad asociados con las mezclas de lactosa. Por consiguiente, existe una necesidad de formulaciones mejoradas que superen los problemas de dosificación asociados con las mezclas de múltiples principios activos, y que proporcionen mejoras en la consistencia de la dosis y en la dirección pulmonar. La necesidad es especialmente aguda para los ingredientes farmacéuticos activos (APIs) con propiedades físico-químicas muy diferentes (por ejemplo, solubilidad), en donde sea problemático encontrar un solvente común para el diseño de las partículas.

10 Ahora se ha encontrado que se pueden preparar formulaciones inhalables en polvo seco que contienen dos o más principios activos y, no obstante, tienen propiedades deseables de fluidización y dispersión de las partículas de fármaco, mediante el diseño de los principios activos dentro de partículas inhalables secadas por aspersión.

Breve descripción de la invención

20 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una formulación en polvo seco para inhalación, la cual comprende partículas secadas por aspersión que comprenden un núcleo de un primer principio activo en una forma sustancialmente cristalina que se recubre con una capa de un segundo principio activo en una forma sustancialmente amorfa que se dispersa en un excipiente hidrofóbico farmacéuticamente aceptable.

25 El primer principio activo, el segundo principio activo, y el excipiente hidrofóbico son fases sustancialmente separadas en las partículas secadas por aspersión.

30 Esta formulación que tiene partículas que se estructuran o se "diseñan" de esta manera, elimina las diferencias significativas en la distribución aerodinámica de tamaños de partículas y en la dosis de partículas finas que se presentan cuando se formulan los mismos principios activos como mezclas ordenadas. Las partículas también exhiben una mejor dirección pulmonar (por ejemplo, una eficiencia del suministro pulmonar más alta, un depósito orofaríngeo y sistémico reducido), y una mejor consistencia de la dosis (por medio de una dependencia reducida en la variabilidad inter-pacientes y en la velocidad de flujo) en relación con las mezclas convencionales de lactosa y las

formulaciones granuladas.

Los principios activos pueden ser cualesquiera ingredientes farmacéuticos activos que sean útiles para el tratamiento de las enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias, en particular asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). Los principios activos adecuados incluyen los agonistas- β_2 de larga acción, tales como salmeterol, formoterol, indacaterol y las sales de los mismos, los antagonistas muscarínicos, tales como tiotropio y glicopirronio, y las sales de los mismos, y los corticosteroides, incluyendo budesonida, ciclesonida, fluticasona y mometasona, y las sales de las mismas. Las combinaciones adecuadas incluyen (fumarato de formoterol y budesonida), (xinafoato de salmeterol y propionato de fluticasona), (xinafoato de salmeterol y bromuro de tiotropio), y (maleato de indacaterol y bromuro de glicopirronio).

En general se piensa que es indeseable la presencia de dominios de fármaco amorfos en los fármacos micronizados cristalinos para inhalación. Los dominios amorfos son termodinámicamente inestables, y se pueden convertir hasta un polimorfo cristalino estable a través del tiempo. El proceso de recristalización con frecuencia da como resultado que las partículas de fármaco micronizadas se hagan gruesas y que disminuya el desempeño del aerosol. Los dominios amorfos de más alta energía también pueden exhibir una mayor solubilidad, una disolución más rápida, y una estabilidad química reducida, comparándose con el fármaco cristalino. Como un resultado, es una práctica general tratar de reducir el contenido amorfo en las partículas de fármaco micronizadas, y las compañías recorren largos caminos para "acondicionar" los polvos con el fin de reducir el contenido amorfo.

El secado por aspersión es un método para la producción de un polvo seco a partir de un líquido o de una dispersión en un líquido, secando rápidamente con un gas caliente. Sus principales ventajas para producir partículas diseñadas para inhalación incluyen la capacidad para producir rápidamente un polvo seco, y para controlar los atributos de las partículas, incluyendo el tamaño, la morfología, la densidad, y la composición superficial. El proceso de secado es muy rápido (del orden de milisegundos). Como un resultado, la mayoría de los ingredientes farmacéuticos activos que se disuelven en la fase líquida se precipitan como sólidos amorfos, debido a que no tienen tiempo de cristalizarse.

Para las combinaciones de dosis fija, es una práctica común tratar de encontrar un solvente común en el que sean solubles ambos fármacos. La formulación de los fármacos en una sola fase amorfa invita a los problemas potenciales de incompatibilidad. Uno de los fármacos tiene probabilidades de presentar una mejor estabilidad física y química, mientras que el otro tendrá una estabilidad reducida.

Cuando se diseñan formulaciones en aerosol que comprenden combinaciones de dosis fija de dos o más fármacos, no siempre es posible identificar un solvente en donde sea miscible o inmisible cada fármaco. Por consiguiente, para formular las combinaciones de dosis fija de estos fármacos, puede ser necesario secar por aspersión una compleja dispersión de un fármaco en solución y otro en suspensión. Esto da como resultado dominios cristalinos y amorfos en el producto de fármaco secado por aspersión. De una manera sorprendente, se ha descubierto que se pueden lograr formulaciones estables que comprenden estos dominios de fármaco cristalinos y amorfos. Mediante la incorporación de un excipiente hidrofóbico que se concentre efectivamente en la interfase de las partículas, llega a ser posible controlar también la energía superficial y la morfología de las partículas secadas por aspersión, lo cual da como resultado fuerzas cohesivas reducidas inter-partículas y un mejor desempeño del aerosol.

Se puede introducir un tercer principio activo en la partícula, ya sea como un principio activo cristalino insoluble adicional, o bien como un principio activo amorfo adicional. El tercer principio activo se puede seleccionar, por ejemplo, a partir de broncodilatadores, anti-inflamatorios, y mezclas de los mismos, en especial los agonistas- β_2 , los antagonistas muscarínicos, esteroides, agonistas- β_2 -antagonistas muscarínicos dobles, los inhibidores de PDE4, los agonistas de A_{2A} , los bloqueadores de calcio, y mezclas de los mismos. Las combinaciones triples adecuadas incluyen (xinafoato de salmeterol, propionato de fluticasona y bromuro de tiotropio), (maleato de indacaterol, fumarato de mometasona y bromuro de glicopirronio), y (acetato de indacaterol, fumarato de mometasona y bromuro de glicopirronio).

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de una formulación en polvo seco de partículas secadas por aspersión que contienen un primer principio activo y un segundo principio activo, cuyo proceso comprende los pasos de:

- (a) preparar un suministro de alimentación que comprende el segundo principio activo disuelto en una fase de solvente, un excipiente hidrofóbico, y partículas cristalinas del primer principio activo, siendo estas partículas cristalinas sustancialmente insolubles en la fase de solvente mencionada; y
- (b) secar por aspersión el suministro de alimentación mencionado para proporcionar la formulación, en donde las partículas comprenden un núcleo del primer principio activo en una forma sustancialmente cristalina, que se recubre con una capa del segundo principio activo en una forma sustancialmente amorfa, que se dispersa en un excipiente hidrofóbico farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad preferida, la fase de solvente es agua o una mezcla de etanol y agua.

En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias, el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad efectiva de la formulación en polvo seco anteriormente mencionada. La enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias es adecuadamente asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere al uso de la formulación en polvo seco anteriormente mencionada, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias. La enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias es adecuadamente asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

En un quinto aspecto, la presente invención se refiere a la formulación en polvo seco anteriormente mencionada, para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias. La enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias es adecuadamente asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

En un sexto aspecto, la presente invención se refiere a un sistema de suministro que comprende un inhalador que contiene la formulación en polvo seco anteriormente mencionada.

Un séptimo aspecto de la presente invención comprende cualesquiera dos o más de los aspectos, modalidades o características anteriores.

Términos

Los términos empleados en la memoria descriptiva tienen los siguientes significados:

"Principio activo" o "fármaco", como se utiliza en la presente, significa el principio activo de un producto farmacéutico, también conocido como un ingrediente farmacéutico activo (API).

"Amorfo", como se utiliza en la presente, se refiere a un estado en donde el material carece de un orden de rango largo al nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede exhibir las propiedades físicas de un sólido o de un líquido. Normalmente, estos materiales no dan patrones de difracción de rayos-X distintivos y, aunque exhiben las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Después de calentar, se presenta un cambio desde las propiedades de un sólido hasta las propiedades de un líquido, el cual se caracteriza por un cambio de estado, normalmente de segundo orden ("transición de cristal").

"Cristalino", como se utiliza en la presente, se refiere a una fase sólida en donde el material tiene una estructura interna ordenada regular al nivel molecular, y da un patrón de difracción de rayos-X distintivo con picos definidos. Estos materiales, cuando se calientan suficientemente, también exhibirán las propiedades de un líquido, pero el cambio desde sólido hasta líquido se caracteriza por un cambio de fase, normalmente de primer orden ("punto de fusión"). En el contexto de la presente invención, un principio activo cristalino significa un principio activo con una cristalinidad de más del 85 por ciento. En ciertas modalidades, la cristalinidad es adecuadamente mayor del 90 por ciento. En otras modalidades, la cristalinidad es adecuadamente mayor del 95 por ciento.

"Dosis de suministro" o "DD", como se utiliza en la presente, se refiere a una indicación del suministro del polvo seco a partir de un dispositivo inhalador después de un evento de accionamiento o de dispersión desde una unidad de polvo. La dosis de suministro (DD) se define como la proporción de la dosis suministrada por un dispositivo inhalador a la dosis nominal o medida. La dosis de suministro (DD) es un parámetro experimentalmente determinado, y se puede determinar utilizando un establecimiento del dispositivo *in vitro* que imite la dosificación a un paciente. Algunas veces también es referida como la dosis emitida (ED).

"Fracción de partículas finas" o "FPF", como se utiliza en la presente, significa la masa de un principio activo por debajo de un tamaño aerodinámico mínimo especificado en relación con la dosis nominal. Por ejemplo, FPF_{<3,3µm} se refiere al porcentaje de la dosis nominal que tiene un tamaño aerodinámico de partículas menor de 3,3 micras. Los valores de la fracción de partículas finas (FPF) se determinan utilizando impactación de cascada, ya sea en un impactador de cascada ANDERSEN^{MR}, o bien en un impactador de cascada NEXT GENERATION IMPACTOR^{MR}. Con el objeto de minimizar la variabilidad inter-pacientes y mejorar la dirección pulmonar, se prefiere que se alcance una fracción de partículas finas menor de 3,3 micras (FPF_{<3,3µm}) de más del 40 por ciento en peso/peso de la dosis nominal.

"Combinación de dosis fija", como se utiliza en la presente, se refiere a un producto farmacéutico que contiene dos o más principios activos que se formulan juntos en una sola forma de dosificación disponible en ciertas dosis fijas.

"Diámetro medio de masa" o "MMD" o "x50", como se utiliza en la presente, significa el diámetro medio de una pluralidad de partículas, normalmente en una población de partículas polidispersa, es decir, consistente en un intervalo de tamaños de partículas. Los valores de diámetro medio de masa (MMD), como se reportan en la presente, se determinan mediante difracción de láser (Sympatec Helos, Clausthal-Zellerfeld, Alemania), a menos

que el contexto lo indique de otra manera. En ciertas modalidades de la presente invención, las partículas de medicamento inhalables tienen un diámetro medio de masa (MMD) de entre 1 y 10 micras.

5 "Diámetro aerodinámico medio de masa" o "MMAD", como se utiliza en la presente, se refiere al tamaño aerodinámico medio de una pluralidad de partículas, normalmente en una población polidispersa. El "diámetro aerodinámico" es el diámetro de una esfera de densidad unitaria que tiene la misma velocidad de asentamiento, en términos generales en el aire, que un polvo, y que, por consiguiente, es una forma útil de caracterizar un polvo aerosolizado u otra formulación de partículas o de partículas dispersadas en términos de su comportamiento de asentamiento. El diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) se determina en la presente mediante impactación de cascada. En una o más modalidades, un polvo de la presente invención comprende un diámetro aerodinámico medio de masa de aproximadamente 1 micra a 5 micras, tal como de aproximadamente 1,5 micras a aproximadamente 4,0 micras, o de aproximadamente 2,0 micras a 4,0 micras. En general, si las partículas son demasiado grandes, menos partículas llegarán al pulmón profundo. Si las partículas son demasiado pequeñas, se puede exhalar un mayor porcentaje de las partículas. En ciertas modalidades de la presente invención, las partículas de medicamento inhalables tienen un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) de 1 a 5 micras.

15 "Rugoso", como se utiliza en la presente, significa que tiene numerosas arrugas o pliegues, es decir, que está plegado o arrugado.

20 "Rugosidad", como se utiliza en la presente, es una medida de la rugosidad superficial de una partícula diseñada. Para los propósitos de esta invención, la rugosidad se calcula a partir del área superficial específica obtenida a partir de las mediciones de BET, la densidad real obtenida a partir de la picnometría de helio, y la proporción de la superficie al volumen obtenida mediante difracción de láser (Sympatec), viz:

$$25 \quad \text{Rugosidad} = (SSA \cdot \rho_{\text{real}}) / S_v$$

en donde $S_v = 6/D_{32}$, en donde D_{32} es el diámetro promedio basándose en el área superficial unitaria. Se espera que los aumentos en la rugosidad superficial reduzcan las fuerzas cohesivas inter-partículas y mejoren la dirección del aerosol hacia los pulmones. Se espera que una mejor dirección pulmonar reduzca la variabilidad inter-pacientes y los niveles de fármaco en la orofaringe y en la circulación sistémica. En una o más modalidades, la rugosidad S_v es de 3 a 20, por ejemplo, de 5 a 10.

35 "Insoluble", como se utiliza en la presente, significa que tiene una solubilidad en el solvente de menos de 1 miligramo/mililitro. En ciertas modalidades de la presente invención, la solubilidad, por ejemplo, del principio activo, es adecuadamente menor de 0,1 miligramos/mililitro, o de preferencia menor de 0,01 miligramos/ mililitro.

"Soluble", como se utiliza en la presente, significa que tiene una solubilidad en el solvente de 1 miligramo/mililitro o mayor. En ciertas modalidades de la presente invención, la solubilidad, por ejemplo, del principio activo, es adecuadamente mayor de 10 miligramos/mililitro, o de preferencia mayor de 20 miligramos/ mililitro).

40 A través de toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, la palabra "comprenden", o las variaciones, tales como "comprende" o "comprendiendo", se deben entender para implicar la inclusión de un entero o paso o grupo de enteros o pasos mencionado, pero no la exclusión de cualquier otro entero o paso o grupo de enteros o pasos.

45 Toda la divulgación de cada Patente de los Estados Unidos de Norteamérica y Solicitud Internacional de Patente mencionada en esta memoria descriptiva de patente, se incorpora absolutamente por referencia en la presente para todos los propósitos.

50 Descripción detallada de los dibujos

La formulación en polvo seco de la presente invención se puede describir con referencia a los dibujos acompañantes. En estos dibujos:

55 La **Figura 1** es una gráfica de la solubilidad requerida del fármaco para que el ingrediente farmacéutico activo (API) "insoluble" alcance una fracción disuelta total de menos del 5 por ciento en peso/volumen en el suministro de alimentación como una función de la carga de fármaco y el contenido de sólidos. Se espera que el fármaco soluble se convierta hasta un sólido amorfo en las partículas secadas por aspersión.

60 La **Figura 2** es una gráfica de la solubilidad requerida del fármaco para que el ingrediente farmacéutico activo (API) "soluble" sea completamente miscible en el suministro de alimentación como una función de las variaciones en la carga de fármaco y el contenido de sólidos.

65 La **Figura 3** muestra los patrones de difracción en polvo de rayos-X de ángulo amplio de: (a) una formulación de vehículo secada por aspersión, la cual comprende una proporción de 2:1 mol:mol de DSPC:CaCl₂; (b) el ingrediente farmacéutico activo (API) de indacaterol cristalino micronizado (QAB149); (c) la formulación secada

por aspersión que comprende el 6 por ciento en peso/peso de indacaterol (QAB149), y el 2 por ciento en peso/peso de glicopirrolato (NVA237); (d) la formulación secada por aspersión que comprende el 45 por ciento de indacaterol (QAB149), y el 15 por ciento de glicopirrolato (NVA237). Los patrones de polvo de los productos de combinación de dosis fija secados por aspersión ilustran que se separan las fases de los dos fármacos y el excipiente hidrofóbico en distintos dominios: el indacaterol está presente en la forma cristalina, el glicopirrolato está presente como un sólido amorfo, y la diestearoil-fosfatidil-colina (DSPC) está presente en una fase de gel de fosfolípido.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a formulaciones en polvo seco para inhalación, las cuales comprenden partículas secadas por aspersión. Estas partículas secadas por aspersión comprenden combinaciones de dosis fija de dos o más principios activos que son adecuadas para el tratamiento de las enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias, en particular asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

En un aspecto o modalidad, las partículas secadas por aspersión comprenden un primer principio activo que está en una forma sustancialmente cristalina, un segundo principio activo en una forma sustancialmente amorfa, y un excipiente hidrofóbico farmacéuticamente aceptable, en donde los tres materiales son fases sustancialmente separadas en las partículas secadas por aspersión. Las partículas, por consiguiente, se pueden describir como "estructuradas" o "diseñadas".

Los principios activos pueden ser cualesquiera ingredientes farmacéuticos activos que sean útiles para el tratamiento de las enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias, en particular asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). Se pueden seleccionar, por ejemplo, a partir de broncodilatadores, anti-inflamatorios, y mezclas de los mismos, en especial agonistas- β_2 , los antagonistas muscarínicos, esteroides, agonistas- β_2 -antagonistas muscarínicos dobles, los inhibidores de PDE4, agonistas de A_{2A} , bloqueadores de calcio, y mezclas de los mismos.

Los principios activos adecuados incluyen agonistas- β_2 . Los agonistas- β_2 adecuados incluyen arformoterol (por ejemplo, el tartrato), albuterol/salbutamol (por ejemplo, el racemato o el enantiómero individual, tal como el enantiómero-R, o la sal del mismo, en especial el sulfato), AZD3199, bambuterol, BI-171800, bitolterol (por ejemplo, el mesilato), carmoterol, clenbuterol, etanterol, fenoterol (por ejemplo, el racemato o el enantiómero individual, tal como el enantiómero-R, o la sal del mismo, en especial el bromhidrato), flerbuterol, formoterol (por ejemplo, el racemato o el diaestereómero individual, tal como el diaestereómero-R,R, o la sal del mismo, en especial el fumarato o el dihidrato de fumarato), GSK-159802, GSK-597901, GSK-678007, indacaterol (por ejemplo, el racemato o el enantiómero individual, tal como el enantiómero-R, o la sal del mismo, en especial el maleato, el acetato o el xinafoato), LAS100977, metaproterenol, milveterol (por ejemplo, el clorhidrato), naminterol, olodaterol (por ejemplo, el racemato o el enantiómero individual, tal como el enantiómero-R, o la sal del mismo, en especial el clorhidrato), PF-610355, pirbuterol (por ejemplo, el acetato), procaterol, reproterol, salmefamol, salmeterol (por ejemplo, el racemato o el enantiómero individual, tal como el enantiómero-R, o la sal del mismo, en especial el xinafoato), terbutalina (por ejemplo, el sulfato), y vilanterol (o una sal del mismo, en especial el trifenatato). En ciertas modalidades preferidas, el agonista- β_2 es un agonista- β_2 de ultra-larga acción, tal como indacaterol, o potencialmente carmoterol, LAS-100977, milveterol, olodaterol, PF-610355 ó vilanterol.

En una modalidad preferida, uno de los principios activos es indacaterol (es decir, (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona) o una sal del mismo. Éste es un agonista del adrenoceptor- β_2 que tiene una duración de acción especialmente larga (es decir, de más de 24 horas), y un establecimiento de acción corto (es decir, de aproximadamente 10 minutos). Este compuesto se prepara mediante los procesos descritos en las Solicitudes Internacionales de Patente Números WO 2000/75114 y WO 2005/123684. Es capaz de formar sales de adición de ácido, en particular sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula I incluyen aquéllas de los ácidos inorgánicos, por ejemplo, de los ácidos halohídricos, tales como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y de los ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido benzoico, ácido o-hidroxi-benzoico, ácido p-hidroxi-benzoico, ácido p-cloro-benzoico, ácido difenil-acético, ácido trifenil-acético, ácido 1-hidroxi-naftalen-2-carboxílico, ácido 3-hidroxi-naftalen-2-carboxílico, de los hidroxi-ácidos alifáticos, tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido málico, de los ácidos dicarboxílicos, tales como ácido fumárico, ácido maleico o ácido succínico, y de los ácidos sulfónicos, tales como ácido metan-sulfónico o ácido bencen-sulfónico. Estas sales se pueden preparar a partir del compuesto mediante los procedimientos de formación de sales conocidos. Una sal preferida de la (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona es la sal de maleato. Otra sal preferida es el acetato de la (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona. Otra sal preferida es el xinafoato de la (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona. Otras sales útiles incluyen las sales de succinato de hidrógeno, fumarato, hipurato, mesilato, sulfato de hidrógeno, tartrato de hidrógeno, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, formato, esilato, tosilato, glicolato y malonato de hidrógeno, las cuales, como las sales de acetato y xinafoato, se dan a conocer en la Solicitud Internacional de Patente Número WO 2008/000839, junto con los métodos de su preparación respectiva.

Los principios activos adecuados incluyen los antagonistas muscarínicos o los antimuscarínicos. Los antagonistas muscarínicos adecuados incluyen acilidinio (por ejemplo, el bromuro), BEA-2108 (por ejemplo, el bromuro), BEA-2180 (por ejemplo, el bromuro), CHF-5407, darifenacina (por ejemplo, el bromuro), darotropio (por ejemplo, el bromuro), glicopirrolato (por ejemplo, el racemato o el enantiómero individual, o la sal del mismo, en especial el bromuro), dexipirronio (por ejemplo, el bromuro), iGSK-202405, GSK-203423, GSK-573719, GSK-656398, ipratropio (por ejemplo, el bromuro), LAS35201, LAS186368, otilonio (por ejemplo, el bromuro), oxitropio (por ejemplo, el bromuro), oxibutinina, PF-3715455, PF-3635659, pirenzepina, revatropato (por ejemplo, el bromhidrato), solifenacina (por ejemplo, el succinato), SVT-40776, TD-4208, terodilina, tiotropio (por ejemplo, el bromuro), tolterodina (por ejemplo, el tartrato), y tropio (por ejemplo, el cloruro). En ciertas modalidades preferidas, los antagonistas muscarínicos son antagonistas muscarínicos de larga acción, tales como bromuro de darotropio, glicopirrolato o bromuro de tiotropio.

En una modalidad preferida, uno de los principios activos es una sal de glicopirronio. Las sales de glicopirronio incluyen bromuro de glicopirronio, también conocido como glicopirrolato, el cual es conocido como un agente antimuscarínico efectivo. Más específicamente, inhibe el enlace de la acetil-colina a los receptores muscarínicos M3, inhibiendo de esta manera la broncoconstricción. El glicopirrolato es una sal de amonio cuaternario. Los contra-iones adecuados son los contra-iones farmacéuticamente aceptables, incluyendo, por ejemplo, fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, fosfato, formato, acetato, trifluoro-acetato, propionato, butirato, lactato, citrato, tartrato, malato, maleato, succinato, benzoato, p-cloro-benzoato, difenil-acetato o trifenil-acetato, o-hidroxi-benzoato, p-hidroxi-benzoato, 1-hidroxi-naftalen-2-carboxilato, 3-hidroxi-naftalen-2-carboxilato, metan-sulfonato, y bencen-sulfonato. El glicopirrolato se puede preparar empleando los procedimientos descritos en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 2956062. Tiene dos centros estereogénicos y, por consiguiente, existe en cuatro formas isoméricas, es decir, bromuro de (3R,2'R)-, (3S,2'R)-, (3R,2'S)- y (3S,2'S)-3-[(ciclopentil-hidroxi-fenil-acetil)-oxi]-1,1-dimetil-pirrolidinio, como se describe en las memorias descriptivas de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Números US 6307060 y US 6,613,795. Cuando la sustancia de fármaco de la formulación en polvo seco es glicopirrolato, puede ser una o más de estas formas isoméricas, en especial el isómero 3S,2'R, el isómero 3R,2'R, o el isómero 2S,3'R, incluyendo, por consiguiente, los enantiómeros individuales, las mezclas de diaestereómeros, o los racematos, en especial el bromuro de (3S,2'R/3R,2'S)-3-[(ciclopentil-hidroxi-fenil-acetil)-oxi]-1,1-dimetil-pirrolidinio. El R,R-glicopirrolato también es conocido como dexipirronio.

Los principios activos adecuados incluyen a los principios activos bifuncionales, tales como los agonistas- β_2 -antagonistas muscarínicos dobles. Los agonistas- β_2 -antagonistas muscarínicos dobles adecuados incluyen GSK-961081 (por ejemplo, el succinato).

Los principios activos adecuados incluyen esteroides, por ejemplo, corticosteroides. Los esteroides adecuados incluyen budesonida, beclometasona (por ejemplo, el dipropionato), butixocort (por ejemplo, el propionato), CHF5188, ciclesonida, dexametasona, flunisolida, fluticasona (por ejemplo, el propionato o el furoato), GSK-685698, GSK-870086, LAS40369, metil-prednisolona, mometasona (por ejemplo, el furoato), prednisolona, rofleponida, y triamcinolona (por ejemplo, el acetoniuro). En ciertas modalidades preferidas, el esteroide es un corticosteroide de larga acción, tal como budesonida, ciclesonida, fluticasona o mometasona.

En una modalidad preferida, uno de los principios activos es mometasona (es decir, (11 β ,16 α)-9,21-dicloro-17-[(2-furanil-carbonil)-oxi]-11-hidroxi-16-metil-pregna-1,4-dieno-3,20-diona, designada de una manera alternativa como 17-(2'-furoato) de 9 α ,21-dicloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α -diol-3,20-diona) o una sal de la misma, por ejemplo, furoato de mometasona y monohidrato de furoato de mometasona. El furoato de mometasona, y su preparación, se describen en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 4472393. Su uso en el tratamiento de asma se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5889015. Su uso en el tratamiento de otras enfermedades respiratorias se describe en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números US 5889015, US 6057307, US 6057581, US 6677322, US 6677323 y US 6365581.

Se contemplan los ésteres farmacéuticamente aceptables, los acetales, y las sales de los productos terapéuticos anteriores. La determinación de los ésteres, acetales, o formas de sal apropiadas es dada por la duración de acción y los datos de tolerabilidad/ seguridad. También, la selección del ingrediente farmacéutico activo (API) puede ser importante desde el punto de vista de la selección de productos terapéuticos con las propiedades físicas apropiadas (por ejemplo, la solubilidad), para obtener las modalidades de la presente invención.

Las combinaciones adecuadas incluyen aquéllas que contienen un agonista- β_2 y un corticosteroide, por ejemplo (carmoterol y budesonida), (formoterol y beclometasona), (fumarato de formoterol y budesonida), (dihidrato de fumarato de formoterol y furoato de mometasona), (fumarato de formoterol y ciclesonida), (maleato de indacaterol y furoato de mometasona), (acetato de indacaterol y furoato de mometasona), (xinafoato de indacaterol y furoato de mometasona), (clorhidrato de milveterol y fluticasona), (clorhidrato de olodaterol y furoato de fluticasona), (clorhidrato de olodaterol y furoato de mometasona), (xinafoato de salmeterol y propionato de fluticasona), (trifenatato de vilanterol y furoato de fluticasona), y (trifenatato de vilanterol y furoato de mometasona); un agonista- β_2 y un antagonista muscarínico, por ejemplo, (formoterol y bromuro de acilidinio), (indacaterol y darotropio), (maleato de indacaterol y glicopirrolato); (maleato de indacaterol y GSK573719), (clorhidrato de milveterol y glicopirrolato),

(clorhidrato de milveterol y bromuro de tiotropio), clorhidrato de olodaterol y glicopirrolato), (clorhidrato olodaterol y bromuro de tiotropio), (xinafoato de salmeterol y bromuro de tiotropio), (trifenatato de vilanterol y darotropio), (trifenatato de vilanterol y glicopirrolato), (trifenatato de vilanterol y GSK573719), y (trifenatato de vilanterol y bromuro de tiotropio); y un antagonista muscarínico y un corticosteroide, por ejemplo, (glicopirrolato y furoato de mometasona), y (glicopirrolato y ciclesonida); o un agonista- β_2 -antagonista muscarínico doble y un corticosteroide, por ejemplo, (succinato de GSK-961081 y furoato de mometasona), (succinato de GSK-961081 y monohidrato de furoato de mometasona), y (succinato de GSK-961081 y ciclesonida)

Las partículas secadas por aspersión de la formulación en polvo seco de la presente invención pueden contener tres principios activos. En unas modalidades adecuadas, el tercer principio activo en estas partículas es sustancialmente cristalino. En otras modalidades adecuadas, el tercer principio activo en estas partículas es sustancialmente amorfo y se mezcla con la fase amorfa del segundo principio activo.

Las combinaciones triples adecuadas incluyen aquéllas que contienen un agonista- β_2 , un antagonista muscarínico y un corticosteroide, por ejemplo, (xinafoato de salmeterol, propionato de fluticasona y bromuro de tiotropio), (maleato de indacaterol, furoato de mometasona, y glicopirrolato), y (acetato de indacaterol, furoato de mometasona, y glicopirrolato).

Los principios activos pueden existir en un continuo de estados sólidos en el intervalo desde completamente amorfos hasta completamente cristalinos. Para los propósitos de la presente invención, un principio activo está en una forma sustancialmente cristalina cuando tiene una cristalinidad de más del 85 por ciento. En ciertas modalidades, la cristalinidad es adecuadamente mayor del 90 por ciento. En otras modalidades, la cristalinidad es adecuadamente mayor del 95 por ciento, por ejemplo, mayor del 99 por ciento.

El primer principio activo es sustancialmente cristalino. El primer principio activo también debe ser sustancialmente insoluble en el solvente que se utilice para preparar el suministro de alimentación que se seque por aspersión para formar las partículas. Para los propósitos de la presente invención, el primer principio activo tiene una solubilidad de menos de aproximadamente 1 miligramo/mililitro, por ejemplo, de menos de 0,05 miligramos/ mililitro. En ciertas modalidades, el primer principio activo tiene una solubilidad de menos de 0,01 miligramos/mililitro, por ejemplo, de menos de 0,005 miligramos/mililitro. Los límites propuestos sobre la solubilidad son dados por el deseo de minimizar el porcentaje de fármaco que se disuelva en la fase de solvente, y subsiguientemente termine como un sólido amorfo en el polvo secado por aspersión.

El segundo principio activo, el cual es soluble en el solvente que se va a secar por aspersión, está presente en una forma sustancialmente amorfa en las partículas secadas por aspersión. Se debe observar que el segundo principio activo está en esta forma cuando se han formado las partículas. El segundo principio activo puede tener una forma sustancialmente amorfa o una forma sustancialmente cristalina cuando se recibe el principio activo. La forma física del segundo principio activo y el tamaño de partículas de ese ingrediente son irrelevantes cuando se prepara el suministro de alimentación, debido a que el segundo principio activo se disuelve en el solvente. El secado rápido proporcionado por la secadora por aspersión hace que el segundo principio activo tenga una forma sustancialmente amorfa. El primer principio activo conserva su forma cristalina durante el proceso de secado debido a que es sustancialmente insoluble en el solvente que se utiliza en el suministro de alimentación.

Para los propósitos de la presente invención, un principio activo está en una forma sustancialmente amorfa cuando tiene una cristalinidad de menos del 15 por ciento. En ciertas modalidades, la cristalinidad es adecuadamente de menos del 10 por ciento. En otras modalidades, la cristalinidad es adecuadamente de menos del 5 por ciento, por ejemplo, de menos del 2 por ciento o de menos del 1 por ciento.

Para los propósitos de la presente invención, se incluye un excipiente hidrofóbico en la formulación. Mediante el control cuidadoso de la formulación y del proceso, es posible que la superficie de las partículas secadas por aspersión esté comprendida primordialmente del excipiente hidrofóbico. Se contemplan concentraciones superficiales en exceso del 70 por ciento. En ciertas modalidades la superficie está comprendida de más del 90 por ciento del excipiente hidrofóbico, o de más del 95 por ciento del excipiente hidrofóbico, por ejemplo, de más del 98 por ciento del excipiente hidrofóbico, o de más del 99 por ciento del excipiente hidrofóbico.

En ciertas modalidades preferidas, el excipiente hidrofóbico facilita el desarrollo de una morfología rugosa de las partículas. Esto significa que la morfología de las partículas es arrugada y plegada en lugar de lisa. Esto significa que la superficie interior y/o exterior de las partículas de medicamento inhalables es cuando menos en parte rugosa. Esta rugosidad es útil para proporcionar la consistencia de la dosis y la dirección del fármaco mejorando la fluidización del polvo, y la dispersabilidad. Aunque no deseamos obligarnos por la teoría, los aumentos en la rugosidad de las partículas dan como resultado disminuciones en las fuerzas cohesivas inter-partículas como un resultado de la incapacidad de las partículas para aproximarse dentro del contacto de van der Waals. Las disminuciones en las fuerzas cohesivas son suficientes para mejorar dramáticamente la fluidización del polvo y la dispersión en los ensambles de las partículas rugosas.

La rugosidad de las partículas se puede aumentar utilizando un agente formador de poros, tal como perflubron,

durante su elaboración, o mediante el control de la formulación y/o del proceso para producir las partículas rugosas.

El excipiente hidrofóbico puede tomar diferentes formas que dependerán cuando menos hasta algún grado de la composición y del uso pretendido de la formulación en polvo seco. Los excipientes hidrofóbicos farmacéuticamente aceptables adecuados, en general, se pueden seleccionar a partir del grupo que consiste en fosfolípidos de cadena larga, aminoácidos y péptidos hidrofóbicos, y jabones de ácidos grasos de cadena larga.

Se pueden utilizar fosfolípidos a partir de fuentes tanto naturales como sintéticas en cantidades variables. Cuando están presentes los fosfolípidos, la cantidad es normalmente suficiente para proporcionar una matriz de recubrimiento porosa de fosfolípidos. Si están presentes, el contenido de fosfolípidos en términos generales está en el intervalo de aproximadamente el 40 al 99 por ciento en peso/peso del medicamento, por ejemplo, del 70 por ciento al 90 por ciento en peso/peso del medicamento. El alto porcentaje de excipiente también es dado por la alta potencia y, por consiguiente, normalmente por pequeñas dosis de los principios activos. Dado que no hay ninguna partícula portadora presente en las partículas secadas por aspersión, los excipientes también sirven como agentes de volumen en la formulación, haciendo posible el suministro efectivo de los productos terapéuticos de dosis baja. En algunas modalidades, también es deseable mantener baja la carga de fármaco para asegurar que se controlen las propiedades de las partículas mediante la composición superficial y la morfología de las partículas. Esto hace posible que se logre la estabilidad física y el desempeño del aerosol comparables entre las partículas individuales y de combinación.

La masa de llenado mínima del polvo fino que se puede rellenar de una manera razonable comercialmente con una desviación estándar relativa de menos del 3 por ciento es de aproximadamente 0,5 miligramos. En contraste, la dosis pulmonar requerida de los principios activos puede ser tan baja como de 0,01 miligramos, y rutinariamente es de aproximadamente 0,2 miligramos o menos. Por consiguiente, se requieren cantidades significativas del excipiente. En algunas instancias, cuando los fármacos son menos potentes, puede ser posible disminuir el contenido requerido de los excipientes, aunque si se mantiene alta la concentración del excipiente se hace posible controlar la composición superficial y la morfología de las partículas, atributos que se consideran críticos para lograr un desempeño equivalente entre el componente individual y las formulaciones de combinación de dosis fija. Se debe tener en mente, sin embargo, que las bajas cargas de fármaco aumentan el potencial para que se disuelva el principio activo cristalino en el solvente que se vaya a secar por aspersión. Se debe tener cuidado de minimizar la disolución del principio activo cristalino hasta el mayor grado posible.

En términos generales, los fosfolípidos compatibles comprenden aquéllos que tienen una transición de fase de cristal de gel a líquido mayor de aproximadamente 40 °C, tal como mayor de 60 °C, o mayor de aproximadamente 80 °C. Los fosfolípidos incorporados pueden ser fosfolípidos saturados de cadena relativamente larga (por ejemplo, de 16 a 22 átomos de carbono). Los fosfolípidos de ejemplo útiles en las preparaciones estabilizadas que se dan a conocer incluyen, pero no se limitan a, fosfatidil-colinas, tales como dipalmitoil-fosfatidil-colina (DPPC), diestearoil-fosfatidil-colina (DSPC), y fosfatidil-colinas de huevo o de soya hidrogenadas (por ejemplo, E-100-3, S-100-3, disponibles en Lipoid KG, Ludwigshafen, Alemania). Los fosfolípidos naturales de preferencia están hidrogenados, con un bajo valor de yodo (<10).

Los fosfolípidos se pueden combinar opcionalmente con colesterol para modificar la fluidez de las cadenas de acilo del fosfolípido.

Los fosfolípidos de cadena larga se pueden combinar opcionalmente con un ion de metal divalente (por ejemplo, calcio, magnesio). Este ion de metal divalente actúa para disminuir la hidratación del grupo cabezal, aumentando de esta manera la transición de fases de cristal de gel a líquido, y la humectabilidad de los polvos sobre el fluido de revestimiento pulmonar. La proporción molar del catión polivalente al fosfolípido puede ser de cuando menos aproximadamente 0,05:1, tal como de aproximadamente 0,05:1 a 0,5:1. En una o más modalidades, una proporción molar del catión polivalente:fosfolípido es de 0,5:1. Aunque no deseamos obligarnos por la teoría, se cree que el ion de metal divalente se enlaza a los grupos fosfato sobre el grupo cabezal de fosfatidil-colina zwitteriónica, desplazando a las moléculas de agua en el proceso. Las proporciones molares del ion de metal al fosfolípido en exceso de 0,5 pueden dar como resultado que el ion de metal libre no se enlace a los grupos fosfato. Esto puede aumentar de una manera significativa la higroscopicidad del polvo seco resultante, y no es lo preferido. Cuando el ion de metal polivalente es calcio, puede estar en la forma de cloruro de calcio. Aunque con frecuencia se incluyen iones de metales, tales como calcio, con los fosfolípidos, no se requiere ninguno, y su uso puede ser problemático cuando están presentes otros iones en la formulación (por ejemplo, fosfato, el cual puede precipitar los iones de calcio como fosfato de calcio). Cuando se presentan problemas de compatibilidad, puede ser beneficioso utilizar sales de Mg^{++} , debido a que normalmente tienen valores K_{sp} que son de tres a cuatro órdenes de magnitud más altos que los de las sales de Ca^{++} .

El excipiente hidrofóbico también puede comprender jabones de ácidos grasos de cadena larga. La longitud de la cadena de alquilo es en general de 14 a 22 átomos de carbono de longitud, prefiriéndose las cadenas de alquilo saturadas. Los jabones de ácidos grasos pueden utilizar contra-iones monoivalentes (por ejemplo, Na^+ , K^+) o divalentes (por ejemplo, Ca^{++} , Mg^{++}). Los jabones de ácidos grasos preferidos particulares son estearato de sodio y estearato de magnesio. La solubilidad de los jabones de ácidos grasos se puede aumentar por encima del punto

Krafft. Las sales de potasio de los ácidos grasos en términos generales tienen la temperatura del punto Krafft más baja, y una mayor solubilidad en agua a una temperatura dada. Se espera que las sales de calcio tengan la solubilidad más baja. Los jabones de ácidos grasos hidrofóbicos proporcionan un recubrimiento parecido a la cera sobre las partículas. Las cargas propuestas en las partículas secadas por aspersión son similares a las de los fosfolípidos detallados anteriormente.

El excipiente hidrofóbico también puede comprender aminoácidos, péptidos, o proteínas hidrofóbicas. Se prefieren en particular el aminoácido leucina, y sus oligómeros dileucina y trileucina. También se contemplan proteínas, tales como, albúmina de suero humano. Se prefiere en particular la trileucina, debido a que su perfil de solubilidad y otras propiedades físico-químicas (por ejemplo, actividad superficial, log P) facilitan la creación de las partículas con cubierta del núcleo, en donde la trileucina controla las propiedades superficiales y la morfología de las partículas resultantes.

La formulación en polvo seco de la presente invención puede comprender adicionalmente uno o más excipientes.

La fase amorfa puede contener opcionalmente excipientes formadores de cristal adicionales seleccionados para: aumentar la temperatura de transición de cristal, T_g , y el tiempo de relajación de la fase amorfa. Los materiales formadores de cristal preferidos se seleccionan a partir de azúcares (por ejemplo, sacarosa, trehalosa, lactosa), alcoholes de azúcar (por ejemplo, manitol), aminoácidos/ péptidos (por ejemplo, leucina), y sales/reguladores (por ejemplo, citrato de sodio, maleato de sodio). Los excipientes formadores de cristal particularmente preferidos son aquellos con una $T_g > 100$ °C (por ejemplo, citrato de sodio, inulina, y trehalosa). Los excipientes formadores de cristal solubles en agua se seleccionan de tal manera que se difundan rápidamente alejándose de la interfase durante el proceso de secado, haciendo posible el enriquecimiento de la superficie de las partículas con el excipiente hidrofóbico. En esta partícula, las propiedades de las partículas serán controladas hasta un grado significativo por la composición superficial / morfología. La composición superficial de las partículas está comprendida de más del 70 por ciento en peso/peso del excipiente hidrofóbico, más frecuentemente de más del 90 por ciento en peso/peso, o del 95 por ciento en peso/peso. La morfología de las partículas (asperezas o poros), y la capacidad para crear partículas con cubierta del núcleo, son controladas por la composición del suministro de alimentación y sus propiedades de secado como se caracterizan mediante los números de Peclet de cada componente, a través de todo el proceso de secado.

La cantidad del excipiente formador de cristal requerida será determinada por las temperaturas de transición de cristal de la sustancia de fármaco que se vaya a estabilizar, y el agente estabilizante de cristal. La meta es alcanzar una T_g para el producto de fármaco que sea de cuando menos 80 °C. Se puede utilizar la ecuación de Fox para estimar la cantidad de excipiente formador de cristal requerida para alcanzar este objetivo, viz:

$$\frac{1}{T_g} = \frac{w_1}{T_{g(1)}} + \frac{w_2}{T_{g(2)}}$$

En donde w_1 y w_2 son las fracciones de peso del fármaco y el excipiente formador de cristal, respectivamente. Se debe tener cuidado con el citrato de sodio para evitar la precipitación con los iones divalentes, los cuales pueden estar presentes con los excipientes formadores de cubierta hidrofóbicos. En estos casos, se puede preferir el uso de trehalosa o inulina. La Tabla 2 proporciona una lista de los materiales formadores de cristal comunes, y sus valores de T_g seca representativos.

TABLA 2

Valores de T_g seca de algunos excipientes formadores de cristal comunes y materiales relacionados	
Excipiente	T_g Seca (°C)
glicerol	-93
sorbitol	-3
fructosa	13
glucosa	38
maltosa	101
sacarosa	73
trehalosa	117
rafinosa	104
lactosa	112
manitol	11
citrato de sodio	170 (pH > 7)

maltohexosa	173
leucina	140
trileucina	70-100 (dependiente del pH)

5 En una o más modalidades de la formulación en polvo seco de la presente invención, el excipiente puede incluir adicionalmente o de una manera alternativa aditivos para mejorar adicionalmente la estabilidad o la biocompatibilidad de la formulación. Por ejemplo, se contemplan diferentes sales, reguladores, quelantes, y agentes enmascaradores de sabor. El uso de estos aditivos será entendido por aquéllos de una experiencia ordinaria en este campo, y las cantidades específicas, las proporciones, y los tipos de agentes se pueden determinar empíricamente sin una indebida experimentación.

10 En una o más modalidades, la formulación en polvo seco de la presente invención se prepara mediante un proceso de dos pasos.

15 En el primer paso del proceso para la preparación de una formulación en polvo seco de partículas secadas por aspersión que contienen un primer principio activo y un segundo principio activo, se prepara un suministro de alimentación que comprende el segundo principio activo disuelto en una fase de solvente, un excipiente hidrofóbico, y partículas cristalinas del primer principio activo. Las partículas cristalinas del primer principio activo son sustancialmente insolubles en la fase de solvente con el objeto de minimizar la presencia del primer principio activo en la fase amorfa.

20 La elección del solvente depende de las propiedades físico-químicas de los principios activos. Los solventes útiles a partir de los cuales se hace una selección incluyen agua, etanol, etanol/agua, acetona, dicloro-metano, sulfóxido de dimetilo, y otros solventes de Clase 3, como se definen en ICH Q3C Guidelines, por ejemplo, ICH Topic Q3C (R4) Impurities: Guideline for Residual Solvents (European Medicines Agency, referencia CPMP/ICH/283/95 de Febrero de 2009).

25 En ciertas modalidades preferidas, el primer principio activo es pobremente soluble en agua, de modo que los solventes adecuados son agua, y agua mezclada con etanol. Cuando el primer principio activo es indacaterol, el solvente es de preferencia agua.

30 De acuerdo con la **Figura 1**, la solubilidad del ingrediente farmacéutico activo (API) requerida para obtener una fracción disuelta del primer principio activo del 5 por ciento en peso/peso o menos, aumenta con los incrementos en la carga de fármaco, y el contenido de sólidos del suministro de alimentación que se vaya a secar por aspersión. En las cargas de fármaco preferidas (es decir, < 30 por ciento), la solubilidad del fármaco debe ser menor de 1 miligramo/mililitro, de preferencia menor de 0,01 miligramos/mililitro.

35 La solubilidad del primer principio activo en el suministro de alimentación que se vaya a secar por aspersión, se puede disminuir mediante la disminución de la temperatura del suministro de alimentación. Como regla, la solubilidad disminuye dos veces con cada disminución de 10 °C en la temperatura. Por consiguiente, si se va desde la temperatura ambiente hasta las condiciones refrigeradas, se esperaría que la solubilidad disminuirá por aproximadamente 4 veces.

40 En algunas instancias, se puede emplear la adición de sales que "salen" el principio activo para expandir adicionalmente el intervalo de principios activos insolubles que se puedan preparar dentro del contexto de la invención. También es posible modificar el pH o agregar iones comunes para los principios activos con grupos ionizables, con el fin de limitar la solubilidad de acuerdo con el Principio de Le Chatelier.

45 La naturaleza de la sal también se debe tener en mente, debido a que se puede utilizar para modificar las propiedades físico-químicas, en particular la solubilidad, del principio activo.

50 El primer principio activo de preferencia se microniza utilizando, por ejemplo, los procesos de reducción de tamaños conocidos en este campo, tales como los procesos de micronización mecánica, molienda de chorro, molienda húmeda, molienda criogénica, tratamiento con ultrasonido, homogeneización a alta presión, microfluidización, y cristalización, con el objeto de facilitar su disolución en el líquido acuoso.

55 La distribución de tamaños de partículas del primer principio activo es útil para lograr la uniformidad dentro de las gotitas atomizadas durante el secado por aspersión. Cuando se evalúa mediante difracción de láser (Sympatec), el x_{50} (diámetro medio) debe ser menor de 3,0 micras, de preferencia menor de 2,0 micras, o incluso de 1,0 micra. De hecho, se contempla la incorporación de nanopartículas insolubles ($x_{50} < 1000$ nanómetros o 200 nanómetros). La x_{90} debe ser menor de 7 micras, de preferencia menor de 5 micras, de preferencia menor de 4 micras o incluso de 3 micras. Para las nanopartículas, la x_{90} debe ser menor de aproximadamente 1000 nanómetros.

60 En las modalidades preferidas de la formulación en polvo seco, la carga de fármaco para el primer principio activo es adecuadamente menor del 30 por ciento en peso/peso, de preferencia menor del 10 por ciento en peso/peso. Con un contenido de fármaco menor de aproximadamente el 30 por ciento en peso/peso, las propiedades físicas y el

desempeño del aerosol del polvo son controlados por el excipiente hidrofóbico en la interfase, y por la morfología rugosa de las partículas, sin importar que se incorporen dos o tres fármacos en la partícula.

5 En las modalidades en donde dos o más de los principios activos sean sustancialmente insolubles en agua, se puede preferir que tengan una distribución de tamaños de partículas primarias similar, de tal manera que la distribución aerodinámica de tamaños de partículas y el patrón de depósito pulmonar sean similares para los principios activos en las formulaciones individuales.

10 En las modalidades preferidas, la solubilidad en agua del segundo principio activo es mayor de 1 miligramo/mililitro, de preferencia mayor de 10 miligramos/mililitro o de 30 miligramos/ mililitro (Véase la Figura 2). Se debe observar que el aumento del contenido de sólidos ayuda a asegurar que el primer principio activo (el cual es sustancialmente insoluble en agua) no se disuelva en la fase acuosa del suministro de alimentación, pero también plantea restricciones adicionales en que la solubilidad del segundo principio activo sea alta. La obtención de la forma física deseada para ambos principios activos puede requerir de un compromiso en términos del contenido de sólidos y de la carga de fármaco, o incluso en el desempeño del aerosol y la masa de llenado de burbuja. La presencia del principio activo amorfo también puede requerir de la adición de un excipiente para estabilizar la fase amorfa.

15 En las modalidades preferidas, el suministro de alimentación está comprendido de cristales micronizados del primer principio activo dispersados en la fase continua de una emulsión de aceite en agua, y el segundo principio activo se disuelve en la fase continua.

20 La fase oleosa dispersada sirve como un agente formador de poros para aumentar la rugosidad de las partículas en el producto de fármaco secado por aspersión. Los agentes formadores de poros adecuados incluyen diferentes aceites fluorados, incluyendo perflubrón, perfluoro-decalina, y perfluoro-octil-etano. Las gotitas de la emulsión son estabilizadas por una monocapa de un fosfolípido de cadena larga, el cual sirve como el excipiente hidrofóbico en las partículas secadas por aspersión.

25 La emulsión se puede preparar dispersando primero el excipiente hidrofóbico en agua destilada caliente (por ejemplo, a 70 °C) utilizando una mezcladora mecánica de alto esfuerzo cortante adecuada (por ejemplo, la mezcladora ULTRA-TURRAX T-25) a 8000 revoluciones por minuto durante 2 a 5 minutos. Si el excipiente hidrofóbico es un fosfolípido, se puede agregar un metal divalente, por ejemplo, cloruro de calcio, para disminuir la hidratación del grupo cabezal, como se discute anteriormente. Entonces se agrega por goteo el fluorocarbono mientras se mezcla. La emulsión de fluorocarbono en agua resultante se puede procesar entonces utilizando un homogeneizador de alta presión, para reducir el tamaño de las partículas. Normalmente, la emulsión se procesa en 30 dos a cinco pasadas separadas de 560 kg/cm² a 1,400 kg/cm² (de 8,000 a 20,000 psi), para producir gotitas con un diámetro medio menor de 600 nanómetros. El segundo principio activo y otros excipientes solubles en agua se disuelven en la fase continua de la emulsión. El primer principio activo, de preferencia en la forma micronizada, se agrega a la fase continua de la emulsión, y se mezcla y/o se homogeneiza hasta haberse dispersado y que se haya formado una suspensión. Al secarse, se forma una piel del fosfolípido hidrofóbico sobre la superficie de las 40 partículas. El fármaco soluble en agua y los excipientes formadores de cristal se difunden a través de todas las gotitas atomizadas. Eventualmente, la fase oleosa se evapora, dejando atrás los poros en las partículas secadas por aspersión, y una morfología rugosa de las partículas. El fármaco cristalino, el fármaco amorfo, y el fosfolípido, son fases sustancialmente separadas en las partículas secadas por aspersión, estando la superficie de la partícula comprendida primordialmente del excipiente de fosfolípido hidrofóbico. La fracción en volumen de la fase dispersada 45 está en general entre 0,03 y 0,5, prefiriéndose los valores de entre 0,1 y 0,3.

50 En las modalidades preferidas, el suministro de alimentación está basado en agua; sin embargo, los polvos inhalables de medicamento de la presente invención también se pueden preparar utilizando solventes orgánicos o sistemas de dos solventes. Los sistemas de etanol/agua son en especial útiles como un medio para controlar la solubilidad de uno o más de los materiales que comprenden la partícula.

55 Además, es posible formular dos suministros de alimentación (es decir, dispersar el primer principio activo en agua y disolver un excipiente hidrofóbico y el segundo principio activo en etanol), y entonces combinar los dos suministros de alimentación utilizando una boquilla doble de fluido, para producir un solo suministro de alimentación en el punto de secado.

60 Es importante minimizar la solubilidad del primer ingrediente farmacéutico activo (API) para prevenir la formación del fármaco amorfo, el cual puede tener un efecto perjudicial sobre la estabilidad a largo plazo. El segundo ingrediente farmacéutico activo (API) se formula/se procesa para ser amorfo. En este caso, puede ser conveniente estabilizar la fase amorfa. Se contemplan los excipientes que eleven la T_g (Tabla 2).

65 Al ser una formulación en polvo seco, es importante controlar el contenido de humedad del producto de fármaco. Para los fármacos que no son hidratos, el contenido de humedad en el polvo es de preferencia menor del 5 por ciento, más normalmente menor del 3 por ciento, o incluso del 2 por ciento en peso/peso. El bajo contenido de humedad es importante para mantener una alta temperatura de transición de cristal (T_g) para la fase amorfa, la cual comprende el segundo principio activo. Sin embargo, el contenido de humedad debe ser suficientemente alto para

asegurar que el polvo no exhiba fuerzas de atracción electrostática significativas. El contenido de humedad en los polvos secados por aspersión se determina mediante titrimetría de Karl Fischer.

5 Aunque las modalidades preferidas describen los procesos de elaboración que utilizan suministros de alimentación basados en agua, los cristales recubiertos amorfos de la presente invención también se pueden preparar utilizando solventes orgánicos o sistemas de dos solventes.

10 En una modalidad, el fármaco cristalino micronizado A se dispersa en un solvente orgánico en donde el fármaco tenga una baja solubilidad, y en donde el fármaco B y el excipiente hidrofóbico sean solubles. El suministro de alimentación resultante entonces se seca por aspersión para producir cristales del fármaco A recubiertos con una capa amorfa del fármaco B y el excipiente hidrofóbico. La mezcla de solventes preferida es de etanol/agua. La proporción del etanol al agua se puede variar para alterar la solubilidad del excipiente y de los fármacos.

15 Además, es posible formular dos suministros de alimentación (es decir, dispersar en agua un fármaco insoluble en agua, y disolver un excipiente hidrofóbico y el fármaco en etanol), y entonces combinar los dos suministros de alimentación en la boquilla doble de fluido, para producir un solo suministro de alimentación en el punto de secado.

20 En el segundo paso del proceso de la invención, el suministro de alimentación preparado en el primer paso se seca por aspersión para proporcionar la formulación en polvo seco de la invención. Las partículas secadas por aspersión resultantes comprenden un núcleo del primer principio activo en una forma sustancialmente cristalina, un segundo principio activo en una forma sustancialmente amorfa, y un excipiente hidrofóbico farmacéuticamente aceptable, en donde los tres materiales son fases sustancialmente separadas en las partículas secadas por aspersión.

25 El secado por aspersión se puede llevar a cabo utilizando equipo convencional utilizado para preparar las partículas secadas por aspersión para utilizarse en productos farmacéuticos que se administran mediante inhalación. Las secadoras por aspersión comercialmente disponibles incluyen aquéllas fabricadas por Büchi Ltd. y Niro Corp.

30 La naturaleza de la superficie y morfología de las partículas será controlada mediante el control de la solubilidad y difusividad de los componentes dentro del suministro de alimentación. Los excipientes hidrofóbicos de actividad superficial (por ejemplo, trileucina, fosfolípidos, jabones de ácidos grasos) se pueden concentrar en la interfase, mejorando la fluidización del polvo, y la dispersabilidad, mientras que también se obtiene un aumento en la rugosidad superficial para las partículas.

35 Normalmente, el suministro de alimentación se rocía en una corriente de aire filtrado caliente que evapora el solvente y transporta el producto secado hacia un recolector. El aire gastado se extrae entonces con el solvente. Las condiciones operativas de la secadora por aspersión, tales como la temperatura de entrada y salida, la velocidad de alimentación, la presión de atomización, la velocidad de flujo del aire de secado, y la configuración de la boquilla, se pueden ajustar con el objeto de producir el tamaño de partículas requerido, el contenido de humedad, y el rendimiento de la producción de las partículas secas resultantes. La selección del aparato y de las condiciones de procesamiento apropiadas está dentro del alcance del experto en vista de las enseñanzas de la presente, y se puede llevar a cabo sin una indebida experimentación. Los ajustes típicos son como siguen: una temperatura de entrada de aire de entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 170 °C, tal como de entre 80 °C y 120 °C; una salida de aire de entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 120 °C, tal como de entre aproximadamente 50 °C y 80 °C; una velocidad de alimentación de entre aproximadamente 3 mililitros/minuto y aproximadamente 15 mililitros/minuto; un flujo de aire de aspiración de aproximadamente 300 litros/minuto; y una velocidad de flujo del aire de atomización de entre aproximadamente 25 litros/minuto y aproximadamente 50 litros/minuto. El contenido de sólidos en el suministro de alimentación para el secado por aspersión normalmente estará en el intervalo del 0,5 por ciento en peso/peso al 20 por ciento en peso/peso, tal como del 1,0 por ciento en peso/peso al 10 por ciento en peso/peso. Los ajustes, sin embargo, variarán dependiendo del tipo de equipo utilizado, y de la naturaleza del sistema de solventes empleado. En cualquier caso, el uso de éstos y otros métodos similares permitirá la formación de partículas con diámetros apropiados para el depósito del aerosol en el pulmón.

55 En ciertas modalidades, no se requiere de ningún agente formador de poros para obtener la fluidización y dispersabilidad deseadas del polvo. En una de estas modalidades, los cristales del primer principio activo se dispersan en una fase acuosa que contiene el excipiente hidrofóbico disuelto y el segundo principio activo. En esta modalidad, la rugosidad de la superficie de la partícula es controlada por el contenido del excipiente hidrofóbico pobremente soluble, y por las condiciones del secado por aspersión. Por ejemplo, el excipiente hidrofóbico de trileucina es superficialmente activo, y tiene una solubilidad limitada en agua. Como tal, tiende a estar presente en una alta concentración en la interfase de aire/agua en las gotitas atomizadas. Durante el proceso de secado, la trileucina hidrofóbica se precipita antes que los otros componentes en solución, formando una piel en la superficie de las gotitas atomizadas. La morfología/rugosidad del recubrimiento se controla entonces mediante las propiedades reológicas de la piel de trileucina y la cinética del secado. El recubrimiento resultante puede tomar una apariencia parecida a pasas. La capa rugosa de la trileucina hidrofóbica presente en la interfase de las partículas mejora la fluidización del polvo y la dispersabilidad de las partículas de medicamento resultantes.

65 En una modalidad, se introduce un fosfolípido, tal como una fosfatidil-colina de cadena larga en el suministro de

alimentación en la forma de liposomas (es decir, no hay fase oleosa dispersada). La morfología de las partículas resultantes es controlada por la solubilidad del fosfolípido y las condiciones del secado por aspersión, como se discute anteriormente para la trileucina.

- 5 Se puede agregar un agente formador de poros en el primero o en el segundo paso, con el objeto de aumentar la rugosidad superficial de las partículas producidas en el tercer paso. Esto mejora la fluidización y las características de dispersabilidad de las partículas.

10 La presente invención proporciona una formulación en polvo seco que comprende las partículas secadas por aspersión anteriormente mencionadas.

15 La formulación en polvo seco puede comprender del 0,1 por ciento al 30 por ciento en peso/peso de un primer principio activo, del 0,1 por ciento al 30 por ciento de un segundo principio activo, y opcionalmente del 0,1 por ciento al 30 por ciento de un tercer principio activo.

Las partículas de la formulación en polvo seco de la invención de una manera adecuada tienen un diámetro medio de masa (MMD) de entre 1 y 5 micras, por ejemplo, de entre 1,5 y 4 micras.

20 Las partículas de la formulación en polvo seco de la invención de una manera adecuada tienen un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) de entre 1 y 5 micras, por ejemplo, de entre 1 y 3 micras.

Las partículas de la formulación en polvo seco de la invención de una manera adecuada tienen una rugosidad de más de 1,5, por ejemplo, 1,5 a 20, de 3 a 15, ó de 5 a 10.

- 25 Con el objeto de minimizar la variabilidad inter-pacientes en el depósito pulmonar, las partículas de la formulación en polvo seco de la invención de una manera adecuada tienen una fracción de partículas finas, expresada como un porcentaje de la dosis nominal $< 3,3$ micras ($FPF_{<3,3\mu m}$) de más del 40 por ciento, de preferencia de más del 50 por ciento, pero en especial de más del 60 por ciento. Se contempla un depósito pulmonar tan alto como del 50 al 60 por ciento de la dosis nominal (del 60 al 80 por ciento de la dosis de suministro).

30 La dosis de partículas finas de las partículas de la formulación en polvo seco de la invención que tienen un diámetro menor de 4,7 micras (es decir, $FPF_{<4,7\mu m}$) es adecuadamente mayor del 50 por ciento, por ejemplo, de entre el 40 por ciento y el 90 por ciento, en especial de entre el 50 por ciento y el 80 por ciento. Esto minimiza la variabilidad inter-pacientes asociada con la filtración orofaríngea.

35 La formulación de los componentes de ambos principios activos en la misma partícula de fármaco, es útil para asegurar que la distribución aerodinámica de tamaños de partículas, y en particular la $FPF_{<3,3\mu m}$ sea consistente para ambos fármacos en una formulación dada. También, las distribuciones aerodinámicas de tamaños de partículas son consistentes para los compuestos individuales y sus combinaciones.

40 Las diferencias en la $FPF_{<3,3\mu m}$ para los dos ingredientes farmacéuticos activos (APIs) en las partículas diseñadas deben ser menores del 10 por ciento, de preferencia menores del 5 por ciento, por ejemplo, menores del 1 por ciento.

45 Las diferencias en la $FPF_{<3,3\mu m}$ para los dos ingredientes farmacéuticos activos (APIs) en las partículas de combinación diseñadas en relación con los fármacos en las formulaciones individuales correspondientes, deben ser menores del 15 por ciento, por ejemplo, menores del 10 por ciento, o menores del 5 por ciento.

50 La variabilidad en la fracción de partículas de la formulación en polvo seco de la invención con una d^2Q menor de 500 (expresada como la variabilidad promedio) es adecuadamente menor del 20 por ciento, por ejemplo, menor del 10 por ciento, en especial menor del 5 por ciento a través de un intervalo de caídas de presión en un inhalador de polvo seco de 2 kPa a 6 kPa. La d^2Q es una medida del impacto inercial.

55 La proporción de masa de los principios activos en la dosis de partículas finas (es decir, la proporción de masa del primer principio activo al segundo principio activo en la dosis nominal) está adecuadamente dentro del 10 por ciento, de preferencia dentro del 5 por ciento, de la proporción de la dosis nominal de los fármacos. En las partículas secadas por aspersión de la formulación en polvo seco de la invención, la proporción de los dos principios activos es invariante en las fracciones de partículas finas, debido a que los principios activos se co-formulan en una sola partícula.

60 En una modalidad, la presente invención proporciona una formulación en polvo seco que comprende partículas secadas por aspersión, la cual comprende del 0,1 por ciento al 30 por ciento en peso/peso de un primer principio activo que es sustancialmente insoluble en agua, del 0,1 por ciento al 30 por ciento de un segundo principio activo soluble en agua en una forma sustancialmente amorfa, y un excipiente hidrofóbico farmacéuticamente aceptable, en donde los tres materiales son fases sustancialmente separadas en las partículas secadas por aspersión, en donde las partículas tienen un diámetro medio de masa (MMD) de entre 1 y 5 micras, un diámetro aerodinámico medio de

65

masa (MMAD) de entre 1 y 5 micras, y una rugosidad de más de 1,5. Opcionalmente, se puede formular un tercer principio activo ya sea en una forma cristalina o amorfa, en las partículas secadas por aspersión. En otra modalidad, la presente invención proporciona una formulación en polvo seco, la cual comprende partículas secadas por aspersión que comprenden del 0,1 por ciento al 30 por ciento en peso/peso de indacaterol o una sal del mismo, del 0,1 por ciento al 30 por ciento de glicopirrolato amorfo, y un excipiente hidrofóbico farmacéuticamente aceptable, en donde las partículas tienen un diámetro medio de masa (MMD) de entre 1 y 5 micras, un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) de entre 1 y 5 micras, y una rugosidad de más de 1,5.

Se pueden incluir diferentes excipientes cuando se formulan los medicamentos con el fin de mejorar su estabilidad, biocompatibilidad, u otras características. Éstos pueden incluir, por ejemplo, sales, reguladores, quelantes, y agentes enmascaradores de sabor. El uso de estos aditivos será entendido por aquéllos de una experiencia ordinaria en este campo, y las cantidades específicas, proporciones, y tipos de los agentes, se pueden determinar empíricamente sin una indebida experimentación.

La presente invención también proporciona una forma de dosificación unitaria, la cual comprende un recipiente que contiene una formulación en polvo seco de la presente invención.

En una modalidad, la presente invención se refiere a una forma de dosificación unitaria, la cual comprende un recipiente que contiene una formulación en polvo seco que comprende partículas secadas por aspersión que comprenden del 0,1 por ciento al 30 por ciento en peso/peso de un primer principio activo que está en una forma sustancialmente cristalina, del 0,1 por ciento al 30 por ciento de un segundo principio activo en una forma sustancialmente amorfa, y un excipiente hidrofóbico farmacéuticamente aceptable, en donde los tres materiales son fases sustancialmente separadas en las partículas secadas por aspersión, en donde las partículas tienen un diámetro medio de masa (MMD) de entre 1 y 5 micras, un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) de entre 1 y 5 micras, y una rugosidad de más de 1,5. Opcionalmente, se puede formular un tercer principio activo ya sea en una forma cristalina o amorfa, en las partículas secadas por aspersión. En otra modalidad, la presente invención se refiere a una forma de dosificación unitaria, la cual comprende un recipiente que contiene una formulación en polvo seco que comprende partículas secadas por aspersión que comprenden del 0,1 por ciento al 30 por ciento en peso/peso de indacaterol cristalino o una sal del mismo, del 0,1 por ciento al 30 por ciento de glicopirrolato amorfo, y un excipiente hidrofóbico farmacéuticamente aceptable, en donde las partículas tienen un diámetro medio de masa (MMD) de entre 1 y 10 micras, un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) de entre 1 y 5 micras, y una rugosidad de más de 1,5.

Los ejemplos de los recipientes incluyen, pero no se limitan a, cápsulas, burbujas, o sistemas de cierre de recipientes hechos de metal, polímero (por ejemplo, plástico, elastómero), vidrio, o similares.

El recipiente se puede insertar en un dispositivo de aerosolización. El recipiente puede ser de una forma, tamaño, y material adecuados para contener a la formulación en polvo seco, y para proporcionar la formulación en polvo seco en una condición utilizable. Por ejemplo, la cápsula o burbuja puede comprender una pared que comprenda un material que no reaccione adversamente con la formulación en polvo seco. En adición, la pared puede comprender un material que permita que se abra la cápsula para permitir que se aerosolice la formulación en polvo seco. En una o más versiones, la pared comprende uno o más de gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) mezclada con polietilenglicol, hidroxipropilcelulosa, agar, lámina de aluminio, o similares.

Se prefiere particularmente el uso de burbujas de lámina-lámina, dado que cuando menos el segundo principio activo de la formulación en polvo seco de la presente invención está en una forma sustancialmente amorfa. La selección de las láminas apropiadas para la burbuja está dentro del alcance de un experto, en vista de las enseñanzas de la presente. La naturaleza de las láminas utilizadas será dada por la permeabilidad a la humedad del sello, y por la capacidad del material que se vaya a formar en una burbuja del tamaño y forma apropiados. En una modalidad, los polvos se cargan en burbujas de lámina-lámina con una masa de llenado de entre 0,5 y 10 miligramos.

Las formulaciones en polvo seco de la presente invención son útiles para el tratamiento de las enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias, en especial asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

De conformidad con lo anterior, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias, en especial asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad efectiva de la formulación en polvo seco anteriormente mencionada. Por ejemplo, en una o más modalidades, a un sujeto se le administra una formulación en polvo seco que comprende del 0,1 por ciento al 30 por ciento en peso/peso de un primer principio activo en un fármaco sustancialmente cristalino que se recubre con una capa rugosa que comprende del 0,1 por ciento al 30 por ciento de un segundo principio activo en una forma sustancialmente amorfa que se dispersa en un excipiente hidrofóbico, en donde las partículas tienen un diámetro medio de masa (MMD) de entre 1 y 10 micras, un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) de entre 1 y 5 micras, y una rugosidad S_v de más de 1,5.

La presente invención también se refiere al uso de la formulación en polvo seco anteriormente mencionada, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias, en especial asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

- 5 La presente invención también proporciona la formulación en polvo seco anteriormente mencionada, para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias, en especial asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

10 El tratamiento de una enfermedad de acuerdo con la invención puede ser un tratamiento sintomático o profiláctico, o ambos. Las enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención incluyen asma de cualquier tipo o génesis, incluyendo tanto asma intrínseco (no alérgico) como asma extrínseco (alérgico). También se debe entender que el tratamiento de asma abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo, de menos de 4 ó 5 años de edad, que exhiban síntomas de jadeo y sean diagnosticados o diagnosticables como "bebés jadeantes", una categoría de paciente establecida de importante preocupación médica y ahora identificada con frecuencia como asmáticos incipientes o en fase temprana. (Para mayor conveniencia, esta condición asmática particular es referida como "síndrome de bebé jadeante").

15 La eficacia profiláctica en el tratamiento de asma será evidenciada por una frecuencia o gravedad reducida del ataque sintomático, por ejemplo, del ataque asmático agudo o broncoconstrictor, mejora en la función pulmonar, o mejor hiper-reatividad de las vías respiratorias. Además, puede ser evidenciada por un requerimiento reducido de otra terapia sintomática, es decir, terapia para, o pretendida para, restringir o abortar el ataque sintomático cuando se presente, por ejemplo, anti-inflamatoria (por ejemplo, corticosteroides) o broncodilatadora. El beneficio profiláctico en asma puede ser evidente en particular en los sujetos susceptibles al "ahogamiento matutino". El "ahogamiento matutino" es un síndrome asmático reconocido, común a un porcentaje sustancial de asmáticos, y caracterizado por

20 ataque de asma, por ejemplo, entre las horas de aproximadamente 4 a 6 am, es decir, en un tiempo por lo regular sustancialmente distante de cualquier terapia de asma sintomática previamente administrada.

Otras enfermedades y condiciones obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención incluyen síndrome de insuficiencia respiratoria aguda/de adultos (ARDS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica o enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias (COPD o COAD), incluyendo bronquitis crónica, o disnea asociada con la misma, enfisema, así como exacerbación de la hiper-reatividad de las vías respiratorias a consecuencia de otra terapia con fármacos, en particular otra terapia con fármacos inhalados. La invención también es aplicable al tratamiento de bronquitis de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, bronquitis aguda, araquíutica, catarral, cuprosa, crónica, o ftinoide. Otras enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención incluyen neumoconiosis (una enfermedad inflamatoria, comúnmente ocupacional, de los pulmones, con frecuencia acompañada por obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por la inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis.

30 La formulación en polvo seco de la presente invención es en especial útil para el tratamiento de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

35 La presente invención también proporciona un sistema de suministro, el cual comprende un inhalador y una formulación en polvo seco de la invención.

40 En una modalidad, la presente invención se refiere a un sistema de suministro, el cual comprende un inhalador y una formulación en polvo seco para inhalación, la cual comprende partículas secadas por aspersion que comprenden un núcleo de un primer principio activo en una forma sustancialmente cristalina, un segundo principio activo en una forma sustancialmente amorfa, y un excipiente hidrofóbico farmacéuticamente aceptable. El primer principio activo, el segundo principio activo, y el excipiente hidrofóbico, son fases sustancialmente separadas en las partículas secadas por aspersion.

45 En una modalidad preferida, las partículas que comprenden del 0,1 por ciento al 30 por ciento en peso/peso de un primer principio activo que está en una forma sustancialmente cristalina, del 0,1 por ciento al 30 por ciento de un segundo principio activo en una forma sustancialmente amorfa, y un excipiente hidrofóbico farmacéuticamente aceptable, en donde las partículas tienen un diámetro medio de masa (MMD) de entre 1 y 5 micras, un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) de entre 1 y 5 micras, y una rugosidad de más de 1,5.

50 En otra modalidad, la presente invención se refiere a un sistema de suministro, el cual comprende un inhalador y una formulación en polvo seco que comprende partículas secadas por aspersion que comprenden del 0,1 por ciento al 30 por ciento en peso/peso de un primer principio activo que está en una forma sustancialmente cristalina, del 0,1 por ciento al 30 por ciento de un segundo principio activo en una forma sustancialmente amorfa, y un excipiente hidrofóbico farmacéuticamente aceptable, en donde las partículas tienen un diámetro medio de masa (MMD) de entre 1 y 5 micras, un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) de entre 1 y 5 micras, y una rugosidad de más de 1,5.

En todavía otra modalidad, la presente invención se refiere a un sistema de suministro, el cual comprende un inhalador y una formulación en polvo seco que comprende partículas secadas por aspersion que comprenden del 0,1 por ciento al 30 por ciento en peso/peso de indacaterol cristalino o una sal del mismo, del 0,1 por ciento al 30 por ciento de glicopirrolato amorfo, y un excipiente hidrofóbico farmacéuticamente aceptable, en donde las partículas tienen un diámetro medio de masa (MMD) de entre 1 y 5 micras, un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) de entre 1 y 5 micras, y una rugosidad de más de 1,5. **[QVA149]**

Los inhaladores adecuados incluyen un inhalador de polvo seco (DPIs). Algunos de estos inhaladores incluyen aquéllos en donde el polvo seco se almacena en una cápsula y el paciente carga una o más de las cápsulas en el dispositivo antes de su uso. Otros inhaladores de polvo seco incluyen aquéllos que se cargan con un carrusel de cápsulas. Otros inhaladores de polvo seco incluyen aquéllos que se cargan con un paquete de burbuja, el cual comprende varias dosis de polvo. Dada la naturaleza amorfa de cuando menos uno de los principios activos de las partículas de medicamento inhalables de la presente, es preferible que el medicamento que contenga las partículas, sea previamente empacado en burbujas de lámina-lámina, por ejemplo, en un cartucho, en una tira, o en una rueda.

Los inhaladores de polvo seco preferidos incluyen los inhaladores de polvo seco en múltiples dosis, tales como los inhaladores DISKUS^{MR} (GSK, descrito en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 6536427), DISKHALER^{MR} (GSK, descrito en la Publicación Internacional Número WO 97/25086), GEMINI^{MR} (GSK, descrito en la Publicación Internacional Número WO 05/14089), GYROHALER^{MR} (Vectura, descrito en la Publicación Internacional Número WO 05/37353), PROHALER^{MR} (Valois, descrito en la Publicación Internacional Número WO 03/77979), y TWISTHALER^{MR} (Merck, descrito en las Publicaciones Internacionales Números WO 93/00123, WO 94/14492 y WO 97/30743).

Los inhaladores de polvo seco de una sola dosis preferidos incluyen los inhaladores AEROLIZER^{MR} (Novartis, descrito en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 3991761), y BREEZHALER^{MR} (Novartis, descrito en la Publicación Internacional Número WO 05/113042). Éstos tienden a ser menos complicados de operar que muchos inhaladores de polvo seco en múltiples dosis.

Los inhaladores de burbuja de una sola dosis preferidos, que algunos pacientes encuentran más fáciles y más convenientes de usar para suministrar medicamentos que requieran de la administración una vez al día, incluyen el inhalador descrito por Nektar Therapeutics en las Publicaciones Internacionales Números WO 08/51621 y WO 09/117112.

Los inhaladores de polvo seco basados en depósito en general no son los preferidos para los polvos de la invención, debido a los problemas potenciales de estabilidad asociados con los principios activos amorfos.

Los inhaladores de polvo seco en cápsulas de una sola dosis son en términos generales no son los preferidos para los pacientes con asma, o cuando sea difícil el manejo de la cápsula, o cuando las masas de polvo total suministradas (normalmente de 1 a 2 miligramos) sean más bajas de lo que se requiere normalmente para tales inhaladores.

Los inhaladores particularmente preferidos son los inhaladores de polvo seco en múltiples dosis, en donde la energía para la fluidización y la dispersión del polvo es suministrada por el paciente (es decir, MD-DPIs "pasivos"). Los polvos de la presente invención se fluidizan y se dispersan efectivamente a bajas velocidades de flujo de inspiración pico (PIF). Como un resultado, los pequeños cambios en la dispersión del polvo con el PIF observados, equilibran efectivamente los aumentos en el impacto inercial que se presentan con los aumentos en el PIF, conduciendo a un depósito pulmonar independiente de la velocidad de flujo. La ausencia de dependencia en la velocidad de flujo observada para los polvos de la presente invención, proporciona reducciones en la variabilidad global inter-pacientes. Los inhaladores de múltiples dosis pasivos basados en burbuja adecuados incluyen los dispositivos DISKUS^{MR} (GSK), GYROHALER^{MR} (Vectura), DISKHALER^{MR} (GSK), GEMINI^{MR} (GSK), y PROHALER^{MR} (Valois).

Algunos pacientes pueden preferir utilizar un inhalador de polvo seco en múltiples dosis "activo", en donde la energía para la fluidización y la dispersión del polvo es suministrada por el inhalador. Los inhaladores adecuados incluyen los inhaladores de polvo seco presurizables, como se dan a conocer, por ejemplo, en las Publicaciones Internacionales Números WO 96/09085, WO00/072904, WO00/021594 y WO 01/043530, y los inhaladores ASPIRAIR^{MR} (Vectura). Otros dispositivos activos pueden incluir aquéllos disponibles en MicroDose Technologies Inc., tales como el dispositivo descrito en la Publicación de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 20050183724. Los dispositivos preferidos serían aquéllos que no solamente dispersen los polvos uniformemente con un componente activo del dispositivo (por ejemplo, aire comprimido, aspas), sino que también estandaricen el perfil de respiración como para crear una dependencia inversa en la velocidad de flujo (es decir, los aumentos en el depósito pulmonar con las disminuciones en la PIFR), que es común con los inhaladores de polvo seco (DPIs) activos.

Las modalidades y características adicionales se estipulan en parte en la siguiente descripción, y en parte llegarán a

ser evidentes para los expertos en este campo después de examinar la memoria descriptiva, o se pueden aprender mediante la práctica de la invención.

5 Esta invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos, los cuales no deben interpretarse como limitantes.

Ejemplos

EJEMPLO 1

10 **Preparación de una formulación en polvo seco que comprende partículas secadas por aspersión que contienen formoterol y budesonida**

15 Se preparó una formulación en polvo seco que comprende partículas secadas por aspersión que contienen fumarato de formoterol y budesonida mediante un proceso de elaboración de dos pasos.

20 En el primer paso, 1,38 gramos de diestearoil-fosfatidil-colina (DSPC) (Genzyme Pharmaceuticals, Cambridge, MA, EUA), y 119,6 miligramos de cloruro de calcio (J T Baker) se dispersaron en 164 gramos de agua desionizada caliente ($T = 70\text{ }^{\circ}\text{C}$) utilizando una mezcladora de alto esfuerzo cortante ULTRA-TURRAX^{MR} (modelo T-25) a 10.000 revoluciones por minuto durante aproximadamente 1 minuto. La dispersión de DSPC/CaCl₂ resultante entonces se enfrió en un baño de hielo. Se agregaron 98 miligramos de fumarato de formoterol micronizado (Industriale Chimica s.r.l, Italia), mientras se mezclaban. El formoterol tiene una solubilidad en agua de aproximadamente 1 miligramo/mililitro, y como tal, se disuelve en l fase acuosa. La dispersión resultante de formoterol/DSPC/CaCl₂ se pasó entonces a través de un homogeneizador de alta presión (homogeneizador de alta presión AVESTIN EMULSIFLEX-C5^{MR}, Ottawa, Canadá) a 1.400 kg/cm² (20.000 libras por pulgada cuadrada (psi)) por 2 pasadas. 1,45

25 gramos de la budesonida cristalina micronizada (Industriale Chimica s.r.l, Italia) se dispersaron en la fase acuosa, y la dispersión resultante se pasó a través del homogeneizador de alta presión a 1.400 kg/cm² (20.000 libras por pulgada cuadrada (psi)) por 3 pasadas adicionales.

30 En el segundo paso, el suministro de alimentación resultante se secó por aspersión en una mini-secadora por aspersión BÜCHI B-191^{MR} (Büchi, Flawil, Suiza). La composición de los componentes secos del suministro de alimentación se enlista en la **Tabla 3** más adelante. Se emplearon las siguientes condiciones de aspersión: velocidad de flujo total = 28 SCFM, temperatura de entrada = 85 °C, temperatura de salida = 57 °C, bomba de alimentación = aproximadamente 2 mililitros / min⁻¹, presión del atomizador = 4,2 kg/cm² (60 psig), velocidad de flujo

35 del atomizador = 34 centímetros (rotámetro).

TABLA 3

Composición de las partículas secadas por aspersión que comprenden fumarato de formoterol y budesonida secados por aspersión en una sola partícula	
Componente	Composición
Diestearoil-fosfatidil-colina (DSPC)	44,7 %
Cloruro de calcio (CaCl ₂)	3,8 %
Fumarato de formoterol	3,1 %
Budesonida	48,4 %

40 Se recolectó un polvo blanco de flujo libre utilizando un separador de ciclón. El diámetro geométrico de las partículas diseñadas se midió utilizando difracción de láser (SYMPATEC HELOS^{MR} H1006, Clausthal-Zellerfeld, Alemania), en donde se encontró un diámetro promedio ponderado en volumen (VMD) de 2,1 micras. El análisis del microscopio de electrones de exploración (SEM) mostró que los polvos eran pequeñas partículas arrugadas con una alta rugosidad superficial. No hubo evidencia alguna de cristales de fármaco de budesonida no incorporados en las cinco vistas del

45 microscopio de electrones de exploración (SEM) proporcionadas para cada recolector. Las partículas compuestas contienen cristales de budesonida cristalina micronizados recubiertos con una capa amorfa de fumarato de formoterol y DSPC/CaCl₂. No se utilizó ningún agente formador de poros en la elaboración de este polvo.

EJEMPLO 2

50 **Preparación de formulaciones en polvo seco que comprenden partículas secadas por aspersión que contienen combinaciones de dosis fija de cristales de maleato de indacaterol micronizados recubiertos con glicopirrolato amorfo y fosfolípido**

55 En este Ejemplo, se elaboraron polvos secos inhalables comprendiendo maleato de indacaterol, glicopirrolato, y excipientes (diestearoil-fosfatidil-colina (DSPC), cloruro de calcio, y trehalosa) mediante el secado por aspersión de un suministro de alimentación basado en emulsión.

El suministro de alimentación se preparó mediante la mezcla de una emulsión de vehículo individualmente preparada y una solución adjunta de fármaco.

- 5 La emulsión de vehículo se preparó emulsionando bromuro de perfluoro-octilo (PFOB, perflubron) en una dispersión acuosa de diestearoil-fosfatidil-colina (DSPC) que contenía CaCl_2 disuelto. Se empleó un proceso de dos pasos, en donde se preparó una emulsión gruesa con una mezcladora de alto esfuerzo cortante ULTRA-TURRAX^{MR}, seguido por homogeneización a través de un homogeneizador AVESTIN C-50^{MR}. La emulsión de vehículo resultante fue una emulsión de aceite en agua estable con un tamaño de gota de emulsión medio en el intervalo de 0,20 a 0,40 micras.
- 10 La solución adjunta de fármaco se preparó mediante la suspensión de cristales micronizados de maleato de indacaterol en agua utilizando una mezcladora de alto esfuerzo cortante ULTRA-TURRAX^{MR}, disolviendo entonces glicopirrolato en el medio acuoso. En las emulsiones en donde se utilizó trehalosa como un agente formador de cristal, la proporción en peso de la trehalosa al glicopirrolato fue de 2:1 en peso/peso.
- 15 El suministro de alimentación se preparó mediante la mezcla de proporciones apropiadas de la emulsión de vehículo y la solución adjunta de fármaco, para obtener una solución con un contenido de sólidos del 3 por ciento en peso/volumen, y una fracción del volumen de bromuro de perfluoro-octilo (PFOB) de aproximadamente 0,2. Por consiguiente, el suministro de alimentación final consistió en una solución acuosa (fase continua) de glicopirrolato, trehalosa, y cloruro de calcio, con dos fases separadas: cristales de maleato de indacaterol micronizados y gotitas de emulsión estabilizadas con diestearoil-fosfatidil-colina (DSPC).
- 20

25 La configuración de la secadora por aspersión consistió en un solo atomizador de fluido doble, una cámara de secado, un ciclón, un adaptador, una válvula de aislamiento, y un recolector de 1 litro en una camisa de temperatura controlada. Los parámetros del secado por aspersión utilizados para la elaboración de los polvos de medicamento inhalables se muestran en la **Tabla 4**:

TABLA 4

Parámetros del secado por aspersión utilizados para preparar formulaciones en polvo seco que comprenden partículas secadas por aspersión que comprenden combinaciones de dosis fija de maleato de indacaterol y glicopirrolato	
Parámetros del proceso	Valor
Concentración de sólidos (% en peso/volumen)	3,0
Temperatura de entrada / °C	97 ± 3
Temperatura de salida / °C	60 ± 3
Temperatura del recolector / °C	60 ± 3
Velocidad de flujo del aire de secado / l/min	600 ± 10
Velocidad de flujo del atomizador / l/min	25 ± 2
Velocidad de alimentación del líquido / ml/min	10,0 ± 0,5

- 30 Durante el secado por aspersión, una bomba peristáltica alimentó el fluido del suministro de alimentación en el atomizador, generando una aspersión fina spray de gotitas de líquido. El aire de secado previamente calentado se alimentó en la cámara de secado, y se mezcló con las gotitas, dando como resultado la formación de partículas sólidas que comprendían cristales de maleato de indacaterol micronizados recubiertos con una capa rugosa de glicopirrolato amorfo y diestearoil-fosfatidil-colina (DSPC). Las partículas se recolectaron con un rendimiento de
- 35 aproximadamente el 60 por ciento utilizando un separador de ciclón. Las composiciones nominales de los polvos secados por aspersión se presentan en la **Tabla 5**.

TABLA 5

Composición de partículas secadas por aspersión que comprenden combinaciones de dosis fija de maleato de indacaterol y glicopirrolato					
Componente	Contenido nominal (% en peso/peso)				
	Lote A1	Lote A2	Lote A3	Lote A4	Lote A5
Maleato de indacaterol ¹	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8
Glicopirrolato ²	1,3	2,5	2,5	2,5	2,5
Trehalosa	---	---	5,0	---	5,0
DSPC ³	84,9	83,8	79,1	83,8	79,1
Dihidrato de cloruro de calcio	6,0	5,9	5,6	5,9	5,6
pH ⁴	---	---	---	5,0	5,0

en donde:
¹ Representa el 6,0 por ciento en peso/peso de indacaterol.
² Representa el 1,0 por ciento o el 2,0 por ciento en peso/peso de glicopirrolato.
³ La proporción de DSPC:CaCl₂ fue de 2:1 mol:mol.

Composición de partículas secadas por aspersión que comprenden combinaciones de dosis fija de maleato de indacaterol y glicopirrolato					
Componente	Contenido nominal (% en peso/peso)				
	Lote A1	Lote A2	Lote A3	Lote A4	Lote A5
⁴ El pH se ajustó a un pH de 5,0 con NaOH.					

EJEMPLO 3

5 **Propiedades físico-químicas de una formulación en polvo seco que comprende partículas secadas por aspersión que contienen combinaciones de dosis fija de maleato de indacaterol y glicopirrolato**

En este Ejemplo, se midieron las propiedades físico-químicas (por ejemplo, morfología, tamaño de partículas primarias) de los polvos preparados de acuerdo con el Ejemplo 2.

10 Se utilizó el microscopio de electrones de exploración (SEM) para evaluar cualitativamente la morfología de las partículas secadas por aspersión. Las muestras se montaron sobre obleas de silicio que entonces se montaron encima de una cinta de carbono de doble lado, sobre un poste de aluminio del microscopio de electrones de exploración (SEM). Los polvos montados se recubrieron entonces mediante chisporroteo con oro:paladio en un recubridor de chisporroteo DENTON^{MR} durante 60 a 90 segundos a 75 mTorr y a 42 mA, produciendo un grosor del recubrimiento de aproximadamente 150 Å. Se tomaron imágenes con un microscopio de electrones de exploración PHILIPS^{MR} XL30 ESEM^{MR} operado en el modo de alto vacío, utilizando un detector Everhart-Thornley para capturar los electrones secundarios para la composición de la imagen. El voltaje de aceleración se estableció a 20 kV utilizando una fuente LaB₆. La distancia de trabajo fue de entre 5 y 6 milímetros.

20 Las imágenes del microscopio de electrones de exploración (SEM) de los polvos de indacaterol/glicopirrolato (lotes A2, A3, A4, A5) muestran evidencia de una porosidad significativa, una característica del proceso de secado por aspersión basado en emulsión. Una evaluación cualitativa sugiere que las partículas formuladas con trehalosa son más grandes bajo las condiciones de secado empleadas.

25 Las distribuciones de tamaños de partículas primarias se determinaron utilizando difracción de láser. Las muestras de polvo se midieron utilizando un analizador de tamaños de partículas SYMPATEC HELOS equipado con un alimentador de micro-dosis ASPIROS y una unidad de dispersión de polvo seco RODOS (Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Alemania). Las siguientes posiciones se aplicaron para el análisis de las muestras: Una masa de muestra de aproximadamente 10 miligramos, una concentración óptica de disparo (C_{opt}) de aproximadamente el 1 por ciento, y una presión de impulso de 4 bar. Los datos se recolectaron por una duración de medición de 10 segundos. Las distribuciones de tamaños de partículas se calcularon mediante el software del instrumento utilizando el modelo Fraunhofer. Antes de la medición de muestras, se evaluó la idoneidad del sistema mediante la medición de la distribución de tamaños de partículas primarias de un estándar de referencia de carburo de silicio suministrado por Sympatec GmbH.

35 El diámetro medio de masa (MMD) (x50) de los polvos basados en trehalosa (2,8 micras) fue aproximadamente 1 micra más grande que aquél de los polvos preparados sin trehalosa (de 1,7 a 1,8 micras).

EJEMPLO 4

40 **Desempeño del aerosol de las formulaciones para inhalador de polvo seco que comprenden partículas secadas por aspersión que contienen combinaciones de dosis fija de maleato de indacaterol y glicopirrolato suministradas mediante un inhalador pasivo de polvo seco**

45 El desempeño del suministro pulmonar de las formulaciones representativas en polvo seco que comprenden partículas secadas por aspersión que contienen combinaciones de dosis fija de maleato de indacaterol y glicopirrolato preparadas de acuerdo con el Ejemplo 2, se caracterizó relleno con el polvo, una burbuja de lámina-lámina, y dispersando el polvo con un inhalador de polvo seco descrito en la Solicitud Internacional de Patente Número WO 08/51621, es decir, un inhalador pasivo portátil de polvo seco basado en burbuja de dosis unitaria desarrollado por Novartis (San Carlos, CA, EUA).

55 La distribución aerodinámica de tamaños de partículas (aPSD) de la dosis de aerosol resultante se evaluó utilizando un NEXT GENERATION IMPACTOR^{MR} a velocidades de flujo de 35 LPM y de 47 LPM, correspondientes a caídas de presión del inhalador de 4 kPa y de 6 kPa, respectivamente. Para los presentes propósitos, observe que la velocidad de flujo y la caída de presión están relacionadas por medio de la resistencia al flujo del inhalador, y se utilizan de una manera intercambiable. La distribución de masa de cada principio activo en las etapas del impactador de cascada se determinó utilizando un ensayo de HPLC.

En la **Tabla 6** se presenta la métrica del aerosol determinada para una formulación de polvo representativa (Lote A2) que tiene una composición teórica del polvo a granel del 6 por ciento de indacaterol (7,8 por ciento de sal de maleato), el 2 por ciento de glicopirrolato (2,5 por ciento), el 83,8 por ciento de diestearoil-fosfatidil-colina (DSPC), y el 5,9 por ciento de CaCl₂.

TABLA 6

Métrica del aerosol para una formulación en polvo seco que contiene partículas secadas por aspersión que comprenden maleato de indacaterol y glicopirrolato suministrada con un inhalador pasivo de polvo seco				
Caída de presión (kPa)	Velocidad de flujo (l/min)	Métrica del aerosol	Maleato de indacaterol	Glicopirrolato
4	35	MMAD (μm)	2,8	2,7
		FPF _{<3,3μm} (%DD)	57	57
		d ² Q<500	65	62
6	47	MMAD (μm)	2,3	2,2
		FPF _{<3,3μm} (%DD)	69	68
		d ² Q<500	68	67

La **Tabla 6** presenta el diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD), y la FPF_{<3,3μm} para cada componente de fármaco a dos velocidades de flujo distintas, aproximadamente correspondientes a las maniobras de inhalación cómoda y forzada. A una velocidad de flujo dada, los valores de MMAD y FPF_{<3,3μm} son en gran parte equivalentes (variación menor del 2 por ciento). Esto proporciona la confirmación de que las dos sustancias de fármaco se han formulado efectivamente en una sola partícula.

Esto es distinto de las combinaciones de dosis fija que comprenden mezclas de fármaco micronizadas, en donde con frecuencia se observan diferencias significativas en la dosis de partículas finas para cada principio activo como un resultado de las diferentes propiedades adhesivas con las partículas portadoras de lactosa gruesas.

Se espera que las formulaciones de la presente invención conduzcan a mejoras significativas en la dirección pulmonar, y a una consistencia de la dosis en relación con los inhaladores actualmente comercializados basándose en las mezclas o aglomerados del fármaco micronizado.

En términos de la dirección pulmonar, se ha encontrado que la mejor correlación del depósito pulmonar total es la fracción de partículas de menos de aproximadamente 3 micras. Basándose en esta métrica, se anticipa que el depósito pulmonar total será de aproximadamente el 60 por ciento de la dosis de suministro. La mejor dirección pulmonar disminuye la dosis nominal requerida, mientras que reduce de una manera significativa el depósito orofaríngeo. Se espera que esto reduzca el potencial para las infecciones oportunistas (por ejemplo, candidiasis o neumonía) en los pacientes con asma/enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), las cuales resultan por el uso de corticosteroides. La dirección mejorada también puede conducir a concentraciones sistémicas reducidas del fármaco cuando el producto terapéutico es oralmente biodisponible (por ejemplo, indacaterol).

En términos de la mejor consistencia de la dosis, se espera que los polvos secados por aspersión de la presente invención mejoren la consistencia de la dosis por uno o más de: (a) reducir la variabilidad asociada con la filtración orofaríngea; (b) reducir la variabilidad asociada con las maniobras de respiración del paciente, en particular las variaciones con una velocidad de flujo de inspiración pico; (c) reducciones en la variabilidad en las combinaciones de dosis fija asociadas con las diferencias en las propiedades adhesivas de los dos fármacos con el vehículo.

El depósito pulmonar total como una función de las variaciones en la velocidad de flujo (Q) depende no solamente de la distribución aerodinámica de tamaños de partículas del aerosol, sino que también de las variaciones en el impacto inercial que se presentan con cambios en la velocidad de flujo. En otras palabras, para una distribución aerodinámica de tamaños de partículas (aPSD) dada, se espera que disminuya la dosis pulmonar a medida que aumente la velocidad de flujo. Con el objeto de lograr la independencia de la velocidad de flujo *in vivo*, es importante alcanzar un equilibrio de estos dos factores opuestos. Una forma simple de tomar en cuenta la dependencia de la dosis pulmonar en ambas variables, es decir, el diámetro de corte del tamaño aerodinámico de las partículas, d, y la velocidad de flujo, Q, es expresar la distribución aerodinámica de tamaños de partículas (aPSD) en términos de un corte de la fracción de partículas finas que incorpore ambas variables. Asumiendo que las pérdidas orofaríngeas son determinadas en gran parte por el impacto inercial, el corte para la dosis pulmonar se puede expresar en términos del parámetro de impactación, d²Q. El corte seleccionado d²Q de 500 micras²-l/minuto se eligió para representar un número de inhaladores, basándose en el hecho de que se encuentra la mejor correlación de depósito pulmonar para la fracción de partículas con un tamaño aerodinámico de menos de 3 micras, y un inhalador de resistencia mediana se prueba normalmente a una velocidad de flujo de aproximadamente 60 litros/minuto.

El porcentaje de desviación en la $FPF_{d2Q<500}$ al ir desde 35 litros/minuto hasta 47 litros/minuto fue del 4,6 por ciento para el indacaterol, y del 8,1 por ciento para el glicopirrolato. Por consiguiente, la formulación como un polvo diseñado reduce dramáticamente la dependencia en la velocidad de flujo observada en la dosis pulmonar anticipada, en donde, por ejemplo, el depósito pulmonar total para la budesonida a partir del PULMICORT^{MR} TURBUHALER^{MR} disminuye desde el 28 por ciento hasta el 15 por ciento al pasar desde una maniobra de inhalación forzada hasta una cómoda. Esto es consistente con lo que se ha observado clínicamente para las monoterapias con partículas diseñadas (véase Duddu y colaboradores: Improved lung delivery from a passive dry powder inhaler using an engineered PulmoSphereTM powder. *Pharm Res.* 2002, 19:689-695).

Se espera que las altas fracciones de partículas finas observadas conduzcan a suministros pulmonares en los pacientes, de >60 por ciento de la dosis de suministro. Se espera que esto a su vez reduzca la variabilidad *in vivo* en la dosis pulmonar hasta aproximadamente el 10 al 20 por ciento. Esto se compara con el 30 al 50 por ciento para las mezclas de fármaco micronizadas estándares (véase Olsson B, Borgstrom I: Oropharyngeal deposition of drug aerosols from inhalation products. *Respiratory Drug Delivery* 2006, páginas 175-182).

La formulación de los dos activos en una sola partícula diseñada prácticamente elimina la variabilidad asociada con las diferencias en las propiedades adhesivas entre el fármaco y el vehículo. Esto hace posible el suministro efectivo de los dos principios activos a diferentes objetivos sobre la misma célula.

EJEMPLO 5

Un estudio de difracción en polvo de rayos-X de las formulaciones en polvo seco que comprenden partículas secadas por aspersión que comprenden cristales de maleato de indacaterol micronizados recubiertos con una capa porosa de glicopirrolato amorfo y fosfolípido

Se prepararon partículas secadas por aspersión que comprendían combinaciones de dosis fija de maleato de indacaterol y glicopirrolato, empleando el proceso descrito en el Ejemplo 2 (**Tabla 7**). La proporción del maleato de indacaterol al glicopirrolato fue de 3:1 en ambas formulaciones. La concentración de cada principio activo se expresa basándose en la base libre. También se preparó una formulación de vehículo (Lote V1). Esta formulación contiene una proporción de 2:1 mol:mol de DSPC:CaCl₂.

TABLA 7

Composición de partículas secadas por aspersión que comprenden combinaciones de dosis fija de maleato de indacaterol y glicopirrolato utilizadas en los estudios de XRPD				
	Indacaterol (% en peso/peso)	Glicopirrolato (% en peso/peso)	DSPC:CaCl ₂ (% en peso/peso)	% sólidos (peso/ volumen)
Lote A2	6	2	90,2	3
Lote B1	45	15	26,7	3
Lote V1	0	0	100	3

Los patrones de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) de los polvos de prueba (véase la **Figura 3**) se midieron utilizando un sistema de difracción en polvo de rayos-X SHIMADZU XRD-6000^{MR}, con un monocromador de grafito y un detector de centelleo (Shimadzu Corporation, Japón). Las muestras se exploraron de 3° a 40° 2θ, a 0,4°2θ/minuto, con un tamaño de paso de 0,02°2θ, utilizando una fuente de radiación de Cu con una longitud de onda de 1,54 Å operada a 40 kV y a 40 mA. En este trabajo, se utilizaron ranuras divergentes a 0,5°, de dispersión a 0,5°, y de recepción de 0,3 milímetros. Se preparó una muestra de cada material empacando el polvo a granel en un contenedor de muestras de cobre chapeado con cromo, y se obtuvo una sola medición a partir de esa muestra. La cámara ambiental en el instrumento de rayos-X se purgó con gas de N₂ seco durante la adquisición de los datos.

La **Figura 3** muestra los patrones de difracción en polvo de rayos-X de ángulo amplio de las dos formulaciones de combinación de dosis fija de indacaterol y glicopirrolato. Se proporcionan los patrones de difracción en polvo de rayos-X de la materia prima de indacaterol (altamente cristalino) y de una formulación de placebo (DSPC:CaCl₂) para la comparación. Ambos polvos de combinación de dosis fija exhiben picos de difracción que son indicativos de la presencia del indacaterol cristalino, como se muestra por la concordancia de las posiciones de los picos de las formulaciones con aquéllas del patrón del polvo del ingrediente farmacéutico activo (API) de indacaterol. El patrón de polvo de cada formulación también tiene un pico conspicuo amplio a 21,3° 2θ, que se presenta por la diestearoil-fosfatidil-colina (DSPC). Además de este pico, todos los demás picos se pueden asignar al indacaterol, indicando que el glicopirrolato es amorfo. Por consiguiente, los patrones de polvo de ambas formulaciones indican que los dos fármacos están presentes en fases separadas, en donde el indacaterol es cristalino, y el glicopirrolato es amorfo. También, la diestearoil-fosfatidil-colina (DSPC) está presente como una fase de gel con su pico de difracción característico. Por consiguiente, se separan efectivamente las fases de los dos fármacos y el excipiente hidrofóbico, en sus propios dominios dentro de las partículas secadas por aspersión.

EJEMPLO 6**Efecto del excipiente estabilizante del cristal agregado sobre la estabilidad química de las formulaciones en polvo seco que comprenden maleato de indacaterol cristalino, glicopirrolato amorfo, y un excipiente hidrofóbico (DSPC o leucina)**

5 En la **Tabla 8** se presentan un número de formulaciones que comprenden combinaciones de dosis fija de maleato de indacaterol y glicopirrolato. Hay dos grupos principales de formulaciones. El primer grupo de formulaciones utiliza la diestearoil-fosfatidil-colina (DSPC) como el excipiente hidrofóbico y un suministro de alimentación basado en emulsión. El segundo grupo utiliza leucina como el excipiente hidrofóbico sin fase en emulsión. Las formulaciones basadas en emulsión se preparan mediante el secado por aspersión de un suministro de alimentación base que comprende cristales de maleato de indacaterol dispersados en una emulsión de PFOB en agua en sub-micras, en donde las gotitas de la emulsión se estabilizan mediante una proporción de 2:1 mol:mol de DSPC:CaCl₂. El glicopirrolato se disuelve en la fase continua de la emulsión, y está presente como un sólido amorfo en las partículas secadas por aspersión. La formulación C3 agrega el regulador de maleato de sodio 20 mM (pH de 5,7) a la formulación base de diestearoil-fosfatidil-colina (DSPC). Los aumentos en el pH disminuyen la solubilidad del indacaterol, limitando de esta manera las formas amorfas de indacaterol. El maleato de sodio también sirve como un agente estabilizante del cristal, mejorando la estabilidad física y química de la fase amorfa. La formulación C4 contiene trehalosa agregada, un excipiente estabilizante del cristal alternativo. La formulación C5 contiene trehalosa y ajuste del pH. La formulación C6 explora las combinaciones de dosis fija que comprenden concentraciones más altas de glicopirrolato. Las formulaciones C9 y C10 son formulaciones basadas en leucina que contienen tricitrato de sodio y trehalosa como agentes estabilizantes del cristal, respectivamente. Las formulaciones que contenían la diestearoil-fosfatidil-colina (DSPC) se prepararon creando primero una emulsión de perflubron en agua en sub-micras, con un homogeneizador AVESTIN C-50^{MR}. La fracción en volumen del perflubron en la emulsión fue de 0,12 en volumen/volumen. El glicopirrolato y los excipientes se disuelven en la fase continua de la emulsión, y el maleato de indacaterol micronizado se dispersa en la fase continua de la emulsión. El contenido total de sólidos fue del 5 por ciento en peso/volumen. Los suministros de alimentación basados en leucina se preparan disolviendo los excipientes y el glicopirrolato en agua. Entonces se agrega el indacaterol micronizado a la solución enfriada, y se dispersa con una mezcladora de alto esfuerzo cortante ULTRA TURRAX^{MR}. El suministro de alimentación que se iba a secar por aspersión tenía un contenido de sólidos del 2,0 por ciento en peso/volumen. Las formulaciones se secaron por aspersión en una secadora por aspersión a escala de laboratorio. El hardware de la secadora por aspersión consiste en un atomizador de fluido doble, la cámara de secado, un ciclón, y un recolector de 1 litro en una camisa de temperatura controlada. Las condiciones de secado por aspersión objetivo fueron: temperatura de entrada = 97 °C ± 3 °C, temperatura de salida = 60 °C ± 3 °C, temperatura del recolector = 60 °C ± 3 °C, velocidad de flujo de aire de secado = 600 ± 10 litros/minuto, velocidad de flujo de aire del atomizador = 25 ± 2 litros/minuto, velocidad de alimentación del líquido = 10,0 ± 0,5 mililitros/minuto. Estas condiciones del secado por aspersión producen partículas secadas por aspersión con una densidad asentada objetivo de aproximadamente 0,05 gramos/mililitro.

TABLA 8

Composiciones de las combinaciones de dosis fija que comprenden maleato de indacaterol y glicopirrolato							
Lote #	Indacaterol (% en peso/peso)	Glicopirrolato (% en peso/peso)	2:1 mol:mol DSPC:CaCl ₂	Trehalosa (% en peso/peso)	Tricitrato de sodio (% en peso/peso)	Leucina (% en peso/peso)	pH
C1	0	3,6	El resto	0	0	0	---
C2	6	3,6	El resto	0	0	0	---
C3	6	3,6	El resto	0	0	0	5,7
C4	6	3,6	El resto	10	0	0	---
C5	6	3,6	El resto	10	0	0	5,7
C6	6	5	El resto	10	0	0	---
C9	6	3,6	0	0	10	El resto	5,7
C10	6	3,6	0	10	0	El resto	---

40 La presencia del indacaterol disuelto da como resultado el indacaterol amorfo en el producto de fármaco secado por aspersión. El indacaterol amorfo es menos estable químicamente, con aumentos en la hidrólisis y en la formación de enantiómeros cuando está en almacenamiento. La presencia de glicopirrolato amorfo también puede potenciar la degradación, debido a que el glicopirrolato amorfo puede plastificar el material de indacaterol amorfo. Las formulaciones secadas por aspersión que comprenden indacaterol, se pueden estabilizar efectivamente contra la degradación química mediante la minimización de la fracción disuelta por medio de cambios del proceso (por ejemplo, disminuyendo la temperatura del suministro de alimentación, aumentando el contenido de sólidos en el suministro de alimentación, o mezclando por aspersión las partículas con un contenido más alto de indacaterol con las partículas que comprenden excipientes solamente. De una manera alternativa, la fase amorfa se puede estabilizar mediante la adición de un excipiente estabilizante del cristal.

50 La estabilidad química de las formulaciones de la **Tabla 8** se evaluaron mediante HPLC en fase inversa. Fue

necesaria la presencia de un excipiente estabilizante del cristal (por ejemplo, trehalosa, maleato de sodio, tricitrato de sodio) para estabilizar efectivamente la fase amorfa dentro de las partículas de indacaterol/ glicopirrolato secadas por aspersión. Después de 3 meses de almacenamiento del polvo a granel empacado en una bolsa laminada a 40 °C y con el 75 por ciento de humedad relativa (RH), se observó que hubo solamente una degradación química mínima para las formulaciones que contenían maleato de sodio. El contenido total del enantiómero de indacaterol para C3 y C5 permaneció por debajo del 0,5 por ciento, mientras que los productos de hidrólisis de indacaterol total permanecieron por debajo del 0,1 por ciento. En estas mismas formulaciones, no se observó ninguna degradación del glicopirrolato durante 3 meses a 40 °C y con el 75 por ciento de humedad relativa (RH). En contraste, la formulación C2 sin ningún agente formador de cristal agregado tuvo un contenido del enantiómero mayor del 3 por ciento, y una hidrólisis total mayor del 0,4 por ciento después de 3 meses a 40 °C y con el 75 por ciento de humedad relativa (RH). También se observó una degradación química limitada para las formulaciones basadas en leucina (por ejemplo, C10), en donde el contenido del enantiómero de indacaterol permaneció en menos del 0,75 por ciento, y los productos de hidrólisis total en menos del 0,4 por ciento. No se observaron cambios físicos en las partículas secadas por aspersión cuando se almacenaron.

Por consiguiente, se ha encontrado de una manera sorprendente, que es posible diseñar partículas secadas por aspersión en donde haya tres fases separadas (dominios) que sigan siendo físicamente y químicamente estables durante su almacenamiento. Estas incluyen las fases cristalina y amorfa aparentemente incompatibles de dos sustancias de fármaco distintas, y una fase de gel de un excipiente hidrofóbico.

EJEMPLO 7

Preparación de una combinación de dosis fija que comprende maleato de indacaterol, furoato de mometasona, y glicopirrolato

En la **Tabla 9** se detalla la composición de un producto de combinación de dosis fija que comprende maleato de indacaterol, furoato de mometasona, y glicopirrolato.

TABLA 9

Composición de polvo secado por aspersión que comprende una combinación de dosis fija que comprende un agonista-beta de larga acción, un antimuscarínico de larga acción, y un corticosteroide	
Componente	Porcentaje en la Partícula Secada por Aspersión
Maleato de indacaterol	7,8
Furoato de mometasona	4,0
Glicopirrolato	5,0
Ácido maleico	4,8
Hidróxido de sodio	2,1
DSPC	71,3
Cloruro de calcio	5,0

El polvo secado por aspersión se prepara mediante el proceso de secado por aspersión basado en emulsión descrito anteriormente en el Ejemplo 2. El maleato de indacaterol y el furoato de mometasona se dispersan como cristales micronizados en la fase continua de una emulsión de perflubrón en agua en sub-micras. El glicopirrolato se disuelve en la fase continua de la emulsión. La fase continua está comprendida de un regulador de maleato de sodio 20 mM (pH de 5,5) preparado a partir de ácido maleico e hidróxido de sodio. El suministro de alimentación en emulsión tiene una fracción de volumen de fase dispersada de 0,18. Las gotitas se estabilizan mediante una monocapa de diestearoil-fosfatidil-colina (DSPC), y cloruro de calcio. La proporción de diestearoil-fosfatidil-colina (DSPC):cloruro de calcio es de 2:1 mol:mol. El contenido total de sólidos en el suministro de alimentación es del 4,0 por ciento.

El complejo suministro de alimentación basado en emulsión que comprende gotitas de la emulsión en sub-micras, dos ingredientes farmacéuticos activos (APIs) dispersados, un ingrediente farmacéutico activo (API) disuelto, y un regulador (agente estabilizante del cristal), se seca por aspersión sobre un sistema portátil de secado por aspersión de acuerdo con las condiciones del proceso descritas en la Tabla 4. El polvo resultante está comprendido de partículas que comprenden indacaterol cristalino y mometasona recubiertas con glicopirrolato amorfo y DSPC/CaCl₂. Las propiedades físico-químicas y de aerosol del polvo secado por aspersión se controlan mediante una morfología hueca y porosa de la partícula y la baja energía superficial proporcionada por el excipiente hidrofóbico de diestearoil-fosfatidil-colina (DSPC), el cual se concentra en la interfase de las partículas.

Las diferentes características y modalidades de la presente invención, referidas en las secciones individuales anteriores, se aplican, como sea apropiado, a otras secciones, *mutatis mutandis*. En consecuencia, las características especificadas en una sección se pueden combinar con las características especificadas en otras secciones, como sea apropiado.

Los expertos en este campo reconocerán, o serán capaces de aseverar, empleando no más que la experimentación de rutina, muchos equivalentes para las modalidades específicas de la invención descrita en la presente. Se pretende que tales equivalentes sean abarcados por las siguientes reivindicaciones.

5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación en polvo seco para inhalación, que comprende partículas secadas por aspersión que comprenden un núcleo de un primer principio activo en una forma sustancialmente cristalina, que se recubre con una capa de un segundo principio activo en una forma sustancialmente amorfa, que se dispersa en un excipiente hidrofóbico farmacéuticamente aceptable.
- 10 2. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los principios activos se seleccionan a partir de sustancias de fármaco broncodilatadoras, anti-inflamatorias, anti-histamínicas, descongestionantes y anti-tusivas.
3. Una formulación de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en donde el primer principio activo es un agonista- β_2 y el segundo principio activo es un esteroide.
- 15 4. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde el primer principio activo es un agonista- β_2 y el segundo principio activo es un antagonista antimuscarínico.
- 20 5. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde el primer principio activo es un agonista- β_2 , el segundo principio activo es un antagonista antimuscarínico y la formulación también contiene un tercer principio activo, que es un esteroide.
6. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un tercer principio activo que es sustancialmente amorfo, y está disperso en el excipiente hidrofóbico.
- 25 7. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 6, en donde los principios activos son indacaterol o una sal del mismo, furoato de mometasona, y glicopirrolato.
8. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el excipiente hidrofóbico es un fosfolípido.
- 30 9. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en una forma de polvo, en donde las partículas de medicamento inhalables comprenden del 0,1 % al 30 % en peso/peso de un primer principio activo en un fármaco sustancialmente cristalino que se recubre con una capa rugosa que comprende del 0,1 % al 30 % de un segundo principio activo en una forma sustancialmente amorfa que está disperso en un excipiente hidrofóbico, en donde las partículas tienen un diámetro medio de masa (MMD) de entre 1 y 10 micras, un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) de entre 1 y 5 micras, y una rugosidad Sv de más de 1,5.
- 35 10. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la dosis de partículas finas de menos de 3,3 micras es mayor del 40 % para minimizar la variabilidad inter-pacientes asociada con el depósito orofaríngeo.
- 40 11. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la variabilidad en la fracción de partículas con una $d_{2Q} < 500$ (expresada como la variabilidad promedio) es menor del 20 % a través de un intervalo de caídas de presión en un inhalador de polvo seco, de 2 kPa a 6 kPa.
- 45 12. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la proporción de masa del primer principio activo/segundo principio activo/tercer principio activo opcional, en la dosis de partículas finas, está dentro del 10 % de la proporción de la dosis nominal de los fármacos.
- 50 13. Un proceso para la preparación de una formulación en polvo seco de partículas secadas por aspersión que contienen un primer principio activo y un segundo principio activo, comprendiendo el proceso los pasos de: (a) preparar un suministro de alimentación que comprende el segundo principio activo disuelto en una fase de solvente, un excipiente hidrofóbico y partículas cristalinas del primer principio activo, siendo estas partículas cristalinas sustancialmente insolubles en la fase de solvente mencionada; y (b) secar por aspersión el suministro de alimentación mencionado para proporcionar la formulación, en donde las partículas comprenden un núcleo del primer principio activo en una forma sustancialmente cristalina, que se recubre con una capa del segundo principio activo en una forma sustancialmente amorfa, que está disperso en un excipiente hidrofóbico farmacéuticamente aceptable.
- 55 14. Una formulación en polvo seco de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias.
- 60 15. Un sistema de suministro, que comprende un inhalador y una formulación en polvo seco para inhalación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

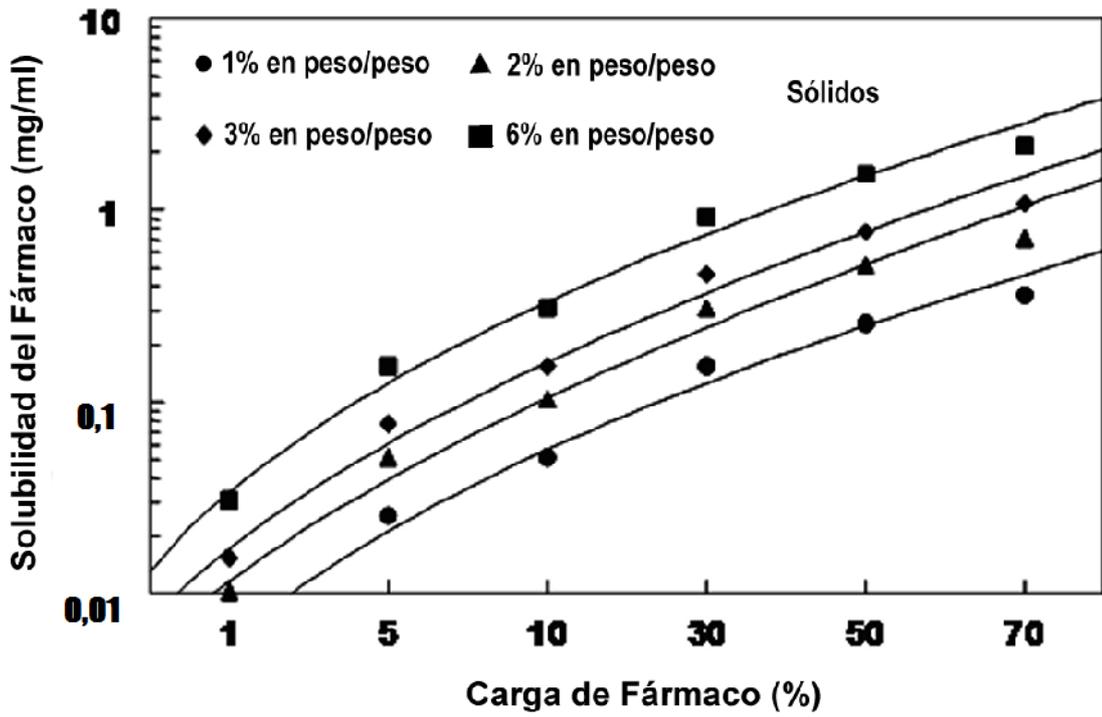


FIG. 1

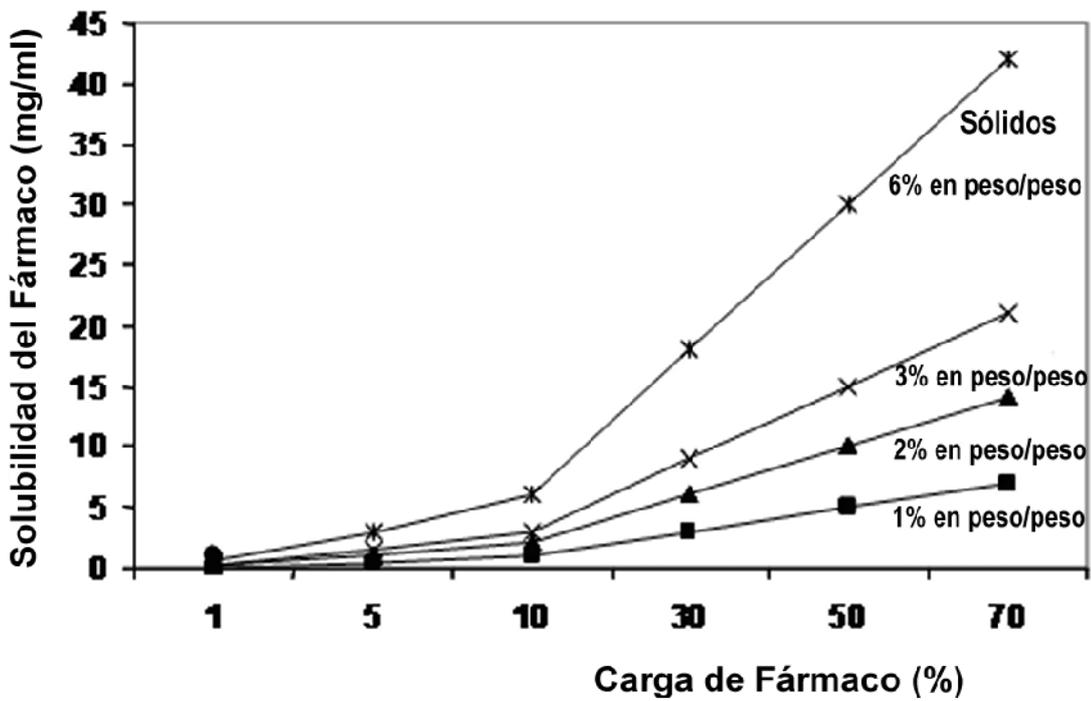


FIG. 2

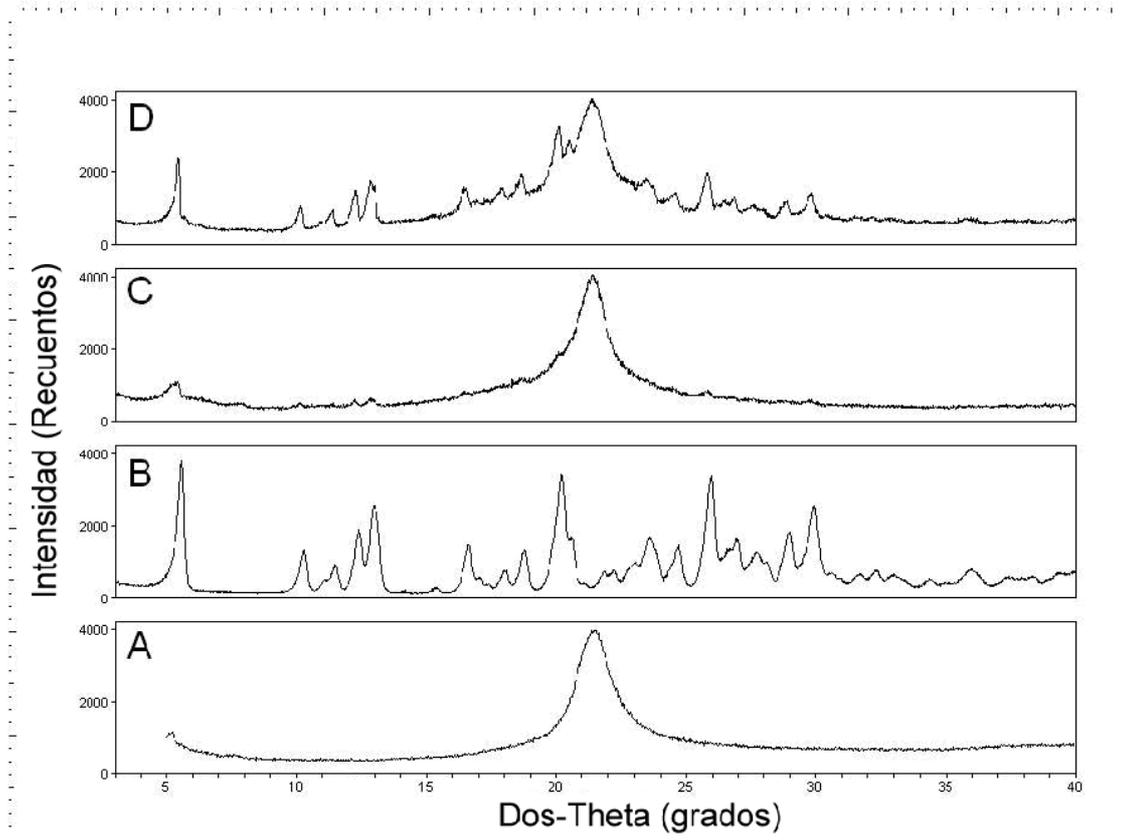


FIG. 3