

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 982**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2005 E 11190637 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2015 EP 2422766**

54 Título: **Composiciones de polvo seco de glicopirrolato y estearato magnésico**

30 Prioridad:

30.04.2004 GB 0409703

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

30.09.2015

73 Titular/es:

**VECTURA LIMITED (100.0%)
1 Prospect West
Chippenham, Wiltshire SN14 6FH, GB**

72 Inventor/es:

**MORTON, DAVID;
SHOTT, MARTIN y
DAVIES, REBECCA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 546 982 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

Composiciones de polvo seco de glicopirrolato y estearato magnésico

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden el agente antimuscarínico glicopirrolato, por ejemplo la sal bromuro de glicopirronio. En particular, la presente invención se refiere a composiciones de polvo seco que exhiben una estabilidad mejorada a lo largo del tiempo.

Glicopirrolato es un agente antimuscarínico que es útil en el tratamiento de afecciones tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, fibrosis quística (FQ) y enfermedades relacionadas de las vías respiratorias. Se sabe que proporciona formulaciones de glicopirrolato en forma de formulaciones de polvo seco, para la administración mediante el uso de inhaladores de polvo seco. Con frecuencia, se usan sales de glicopirrolato, tales como bromuro de glicopirronio.

El término "glicopirrolato", pretende abarcar las formas de sal o formulaciones de contraiones de glicopirrolato, tales como bromuro de glicopirrolato, así como los estereoisómeros aislados y las mezclas de estereoisómeros. También están incluidos los derivados de glicopirrolato.

El documento WO 01/76575 describe la administración de glicopirrolato mediante un inhalador de polvo seco. La formulación descrita en esta solicitud puede incluir estearato magnésico para mejorar la dispersión del polvo seco y para ayudar a prolongar el efecto terapéutico proporcionando una liberación controlada del glicopirrolato. Los estudios demuestran que esta formulación puede ejercer su efecto terapéutico durante más o menos de 12 horas. El documento WO 01/76575 también describe el uso de estearato magnésico aplicado de una manera específica en la superficie de partículas de glicopirrolato micronizadas, para el uso posterior en una formulación inhalada con propiedades de liberación retardada.

El documento WO 00/28979 describe brevemente un ejemplo de una composición de polvo seco que incluye una combinación de un 0,2% p/p de formoterol y un 0,5% p/p de glicopirrolato y que incluye un 0,5% p/p de estearato magnésico mezclados de manera convencional en un mezclador de tambor con un vehículo de lactosa (98,8% p/p). Se afirma que el estearato magnésico protege a la formulación del efecto perjudicial de la entrada de humedad.

Los documentos WO 96/23485, WO 01/78694, WO 01/78695, WO 02/43701 y WO 02/00197 describen el uso de estearato magnésico con cualquier sistema de inhalación de polvo seco para mejorar la dispersibilidad de las partículas de fármaco micronizadas de la formulación, en comparación con una formulación que carece de tal aditivo. Los materiales aditivos que mejoran la dispersibilidad de las partículas de fármaco se denominan a menudo agentes de control de fuerza.

Sin embargo, durante el trabajo de desarrollo con formulaciones de polvo seco para el uso en inhaladores de polvo seco para el tratamiento de EPOC, asma, FQ y enfermedades relacionadas de las vías respiratorias, se ha descubierto que las descripciones anteriores no enseñan la producción satisfactoria de una formulación robusta y estable de polvo seco de glicopirrolato.

Se ha descubierto que el glicopirrolato que se genera en forma de polvo micronizado tal como se enseña en el estado de la técnica tiene problemas de estabilidad en el almacenamiento, incluso cuando la formulación incluye un material aditivo para mejorar la dispersibilidad o para protegerla contra la humedad, tal como estearato magnésico, como se describió en el documento WO 00/28979.

De hecho, se ha descubierto que glicopirrolato tiene un problema grave con respecto a su estabilidad, en especial inmediatamente después de un procedimiento de micronización convencional. La micronización de cualquier fármaco, y específicamente de glicopirrolato en la presente memoria, puede implicar la inyección de un polvo inicial relativamente grueso en un sistema que implica colisiones múltiples a velocidad elevada. En general, los polvos iniciales de un fármaco sin micronizar existirán con tamaños de partícula sustancialmente mayores de 10 μm . El objetivo del procedimiento de micronización es reducir el tamaño de la partícula primaria hasta un tamaño que sea lo suficientemente pequeño como para ser administrado en las vías respiratorias. Por ejemplo, se sabe que un tamaño adecuado puede ser de 10 a 0,1 μm , y preferiblemente 6 a 0,1 μm o 5 a 0,5 μm .

Las colisiones múltiples a velocidad elevada se emplean en la micronización para proporcionar la acción de molienda necesaria para romper las partículas hasta el tamaño necesario. También se sabe que dicha acción de molienda puede inducir también la generación de material no cristalino, especialmente sobre la superficie de las partículas. Tal material no cristalino puede ser material amorfo.

Se ha descubierto a partir de estudios de polvo de bromuro de glicopirronio que la presencia de material de bromuro de glicopirronio no cristalino o amorfo puede conducir a una inestabilidad física significativa. Esta inestabilidad parece ser debida a la captación energética de agua por la fracción amorfa, lo que conduce a una disolución parcial, y a la recristalización posterior. El glicopirrolato amorfo parece captar agua de manera energética cuando se almacena a humedades relativas tan bajas como un 30%, lo que indica que el glicopirrolato amorfo es intrínsecamente inestable incluso en condiciones que se consideran normalmente condiciones "secas". De hecho, se cree que la captación de

solamente una cantidad muy pequeña de agua (tan pequeña como aproximadamente un 4%) es suficiente para provocar la recrystalización. Así, glicopirrolato es extremadamente inestable en comparación con la mayoría de agentes activos, lo que incluye aquellos que se considera que son en general sensibles a la humedad.

5 Se ha obtenido glicopirrolato 100% amorfo mediante liofilización. Se descubrió que este glicopirrolato amorfo era muy higroscópico. El almacenamiento de este glicopirrolato amorfo en una atmósfera ambiente (30-50% de HR (humedad relativa)/ 21-25°C) dio como resultado su transformación en una masa muy pegajosa en minutos. Se obtuvo la confirmación de esta higroscopicidad (a una HR >0%) mediante DVS (absorción dinámica de vapor), que es un análisis de absorción de humedad, y después del experimento se descubrió que el amorfo era cristalino y era un sólido sinterizado.

10 La temperatura de transición vítrea mediante DSC (calorimetría de barrido diferencial) de una muestra de glicopirrolato amorfo seco fue de 65°C. Se sabe a partir de muchas sustancias que el agua actúa como un plastificante, es decir, reduce la temperatura de transición vítrea. Se prevé que en este caso la transición vítrea se pueda reducir por debajo de la temperatura ambiente (a una HR tan baja como un 30-40%) y que se dé la cristalización. Antes de la cristalización, la muestra se vuelve pegajosa. Por lo tanto, se llegó a la conclusión de que
15 las partes recrystalizadas que eran amorfas previamente actuarán como una especie de pegamento entre las partes cristalinas, de manera análoga a un proceso de sinterización.

De forma similar, el glicopirrolato amorfo se formó secando por pulverización una disolución de un 1% del fármaco en agua mediante el uso de un secador por pulverización de laboratorio Büchi. Inmediatamente tras la recogida del polvo en el ciclón de recogida, el polvo formó una suspensión espesa húmeda y no se pudo recuperar un polvo seco.

20 En un periodo de tiempo relativamente corto, en comparación con el necesario para el almacenamiento de un producto inhalado, el material no cristalino de una formulación de glicopirrolato de polvo seco puede absorber humedad, incluso en condiciones que generalmente se considera que son relativamente secas. La absorción de humedad conduce a la producción de una forma húmeda intermedia, seguido de recrystalización y posiblemente la liberación de la humedad sobrante que no es necesaria para la estructura cristalina recién formada. Es probable que
25 este proceso induzca la formación de puentes sólidos en los puntos de contacto entre las partículas presentes. Se ha descubierto que cuando se forman estos puentes, pueden ser lo suficientemente fuertes como para dar como resultado una reducción significativa de la dispersibilidad del polvo.

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar una composición de polvo seco que comprende glicopirrolato que exhibe una estabilidad mayor que las formulaciones convencionales de glicopirrolato de polvo
30 seco. También es un objetivo de la presente invención proporcionar métodos para preparar de manera uniforme y fiable composiciones de polvo seco estables que comprenden glicopirrolato.

Según un aspecto se proporciona una formulación de polvo seco que comprende glicopirrolato que es estable durante un periodo de al menos 1 año, más preferiblemente un periodo de al menos 2 años y lo más preferiblemente un periodo de al menos 3 años.

35 El glicopirrolato puede ser una sal, isómero o derivado de glicopirrolato, o mezclas de los mismos. En una realización, el glicopirrolato no es R,R-glicopirrolato.

La estabilidad de una composición se debería indicar mediante una dispersibilidad uniforme del polvo a lo largo de estos periodos, que se puede medir, por ejemplo, con respecto a una fracción de partículas finas o dosis de
40 partículas finas uniformemente buenas a lo largo del tiempo. En una realización, la fracción de partículas finas (<5 µm) es uniformemente mayor de alrededor del 30% a lo largo de un periodo de al menos 1 año, al menos 2 años o al menos 3 años cuando se almacena a temperaturas y humedades normales para los productos farmacéuticos. En otra realización, la fracción de partículas finas (<5 µm) es uniformemente mayor de alrededor del 40% a lo largo de un periodo de al menos 1 año, al menos 2 años o al menos 3 años. Preferiblemente, la fracción de partículas finas (<5 µm) es uniformemente mayor de un 30% o mayor de un 40% cuando las formulaciones se almacenan en
45 condiciones de ensayo habituales, tales como 25°C/60% de HR, 30°C/60% de HR, 40°C/70% de HR o 40°C/75% de HR.

Preferiblemente, la fracción de partículas finas de las formulaciones de polvo seco es uniformemente al menos alrededor del 30%, al menos alrededor del 40%, al menos alrededor del 50%, al menos alrededor del 60%, al menos alrededor del 70% o al menos alrededor del 80%.

50 Preferiblemente, la dosis de partículas finas de las formulaciones de polvo seco es uniformemente al menos alrededor del 30%, al menos alrededor del 40%, al menos alrededor del 50%, al menos alrededor del 60%, al menos alrededor del 70% o al menos alrededor del 80%.

En otra realización, las formulaciones de polvo seco se envasan para el almacenamiento y/o la administración mediante un inhalador de polvo seco, y las formulaciones envasadas son estables durante al menos 1, 2 ó 3 años
55 cuando se almacenan a temperaturas y humedades normales, es decir, las formulaciones o productos envasados que comprenden las formulaciones no se tienen que almacenar en un medio controlado para exhibir la estabilidad

deseada.

Como la inestabilidad de las formulaciones convencionales de glicopirrolato parece deberse a la absorción de humedad, existen varias medidas que se han propuesto para incrementar la estabilidad.

5 En primer lugar, el contenido amorfo de glicopirrolato se debe reducir mejorando el procesamiento del glicopirrolato. Cuando se microniza el glicopirrolato, el procedimiento de micronización se puede mejorar, por ejemplo, ajustando las condiciones en las que tiene lugar la molienda, para impedir la formación de material amorfo. Además, el producto micronizado se "acondiciona" para eliminar el material amorfo.

10 De manera alternativa, las partículas de glicopirrolato se pueden modificar de manera que incluyan poco o ningún material amorfo. Los métodos adecuados para llevar a cabo esto son conocidos para los expertos en la técnica. Por ejemplo, se pueden producir polvos de glicopirrolato con un contenido no cristalino bajo mediante el uso de métodos tales como procesamiento en fluido supercrítico mediante el uso de dióxido de carbono, u otras formas controladas de cristalización o precipitación, tales como precipitación lenta, mediante métodos de emulsión, sono-cristalización y similares.

15 En segundo lugar, preferiblemente se reduce la exposición de la formulación de polvo seco a la humedad cuando se almacena el polvo. A este respecto, es especialmente deseable reducir la exposición de la formulación a la humedad durante el almacenamiento en cápsulas o blísteres.

Finalmente, la inclusión de materiales aditivos en la formulación de polvo seco aumenta la dispersibilidad del polvo y protege la formulación de la entrada de humedad.

20 Se obtuvieron lotes de glicopirrolato micronizado y, tras el almacenamiento sellado durante varias semanas, se observaron los cambios físicos del material desde los polvos cohesivos hasta los aglomerados sólidos.

La sección siguiente resume los ensayos llevados a cabo con los lotes indicados de glicopirrolato recibidos tras la micronización:

Lote A:

Micronizado a 0,5 kg/hr

25 Presión de inyección: 10 bares

Presión de micronización: 7 bares

Medida de tamaños mediante Sympatec: d10 0,7 µm, d50 1,8 µm, d90 3,6 µm

Perdida tras el secado: 0,7%

30 La DVS indicó material cristalino. Tras el almacenamiento, se hallaron grumos blandos de material en el polvo bruto, y la medida repetida de los tamaños de las partículas proporcionó valores d50 que oscilaron entre 2,6 y 3,5 µm.

Lote B:

Micronizado a 0,5 kg/hr

Presión de inyección: 10 bares

Presión de micronización: 7 bares

35 Medida de tamaños mediante Sympatec: d10 1,0 µm, d50 2,4 µm, d90 4,8 µm

Perdida tras el secado: 0.6%

Actividad de agua: 54% de HR

40 La DVS indicó que había presente material amorfo. Tras el almacenamiento, se hallaron grumos duros grandes de material, y la medida repetida de los tamaños de las partículas proporcionó valores d50 que oscilaron entre 36 y 160 µm.

Lote C:

Micronizado a 0,4 kg/hr

Presión de inyección: 10 bares

Presión de micronización: 9,8 bares

Medida de tamaños mediante Sympatec: d10 0,8 µm, d50 2,3 µm, d90 4,8 µm

Perdida tras el secado: 0,4%

5 La DVS indicó que había presente material amorfo. Tras el almacenamiento, se hallaron grumos duros grandes de material en el polvo bruto, y la medida repetida de los tamaños de las partículas proporcionó valores d50 de 51 µm.

Lote C remicronizado:

Micronizado a 0,5 kg/hr

Presión de inyección: 10 bares

Presión de micronización: 9 bares

10 Medida de tamaños mediante Sympatec: d10 1,0 µm, d50 2,4 µm, d90 4,5 µm

Perdida tras el secado: 0,5%

Tras el almacenamiento, se hallaron solamente grumos blandos de material en el polvo bruto.

15 Este resumen demuestra que los lotes seleccionados de glicopirrolato micronizado habían formado aglomerados duros, y esto parece estar asociado a la presencia de material amorfo, ya que el primer lote, que no contuvo material amorfo detectable, exhibió buenas propiedades de polvo tras el almacenamiento. Por lo tanto, se cree que la formación de aglomerados duros se da en un polvo micronizado que contiene material no cristalino superficial, ya se formule con un excipiente, cualquier agente protector de la humedad, un agente de control de fuerza, o por sí solo.

20 El material amorfo se localizará en la superficie para que tenga el mayor efecto de este tipo. La cantidad de material amorfo respecto de la masa bruta puede ser muy pequeña, con tal de que sea suficiente para producir este efecto. El material no cristalino extraerá humedad de su entorno. Las fuentes de humedad pueden incluir el aire o gas del entorno, los excipientes o aditivos del entorno (tales como lactosa o agentes de control de fuerza), el envoltorio o dispositivo, tal como una gelatina u otro material de cápsula, o un plástico.

25 Los ensayos han demostrado que todas las formulaciones prototípicas de bromuro de glicopirronio micronizado realizadas mediante el uso de métodos convencionales, que incluyen las que comprenden aditivos (que incluyen estearato magnésico), descritas en el estado de la técnica como se indicó anteriormente, se ha descubierto que degradan o deterioran su rendimiento de aerosolización a lo largo de un período de 6 meses. Se ha descubierto que este deterioro se da cuando se almacenan en condiciones secas. Se ha observado que el deterioro del rendimiento es de aproximadamente un 30 a un 50% del rendimiento original o más. Tal deterioro haría que estas formulaciones no fueran atractivas para el uso comercial.

30 Se ha propuesto que el llevar a cabo la micronización con el uso de aire humidificado u otro gas puede ayudar a reducir la generación de materiales amorfos. Los documentos WO 99/54048 y WO 00/32165 describen que la molienda con una humedad incrementada puede reducir la generación de material amorfo. El documento WO 00/32313 describe la molienda de material a una temperatura reducida mediante el uso de helio o una mezcla de helio y otro gas para reducir la formación de material amorfo. Se debería indicar que ninguno de estos documentos
35 del estado de la técnica describe que la molienda de glicopirrolato sea beneficiosa en estas condiciones especiales.

40 Sin embargo, las condiciones de molienda descritas en el estado de la técnica no son habituales en la práctica de la micronización, y puede que resulte difícil controlar estos procedimientos. También puede resultar difícil usar tales procedimientos a escala comercial. Finalmente, tampoco se conoce el grado en el que tales procedimientos pueden ayudar a controlar la generación de material amorfo para el problema específico del glicopirrolato. Como se mencionó anteriormente, el glicopirrolato presenta problemas particulares debido a su inestabilidad intrínseca.

Según una realización, la formulación de polvo seco que comprende glicopirrolato se prepara usando un procedimiento, preferiblemente un procedimiento de micronización, que se lleva a cabo en condiciones que reducen la formación de material amorfo. Ejemplos de condiciones de micronización adecuadas incluyen humedad relativa aumentada (por ejemplo 30-70%) o micronización usando helio a temperaturas reducidas.

45 En otra realización, la formulación de polvo seco que comprende glicopirrolato se microniza y después se somete a una etapa de "acondicionamiento" para eliminar o reducir el contenido de material amorfo. Tales etapas de acondicionamiento incluyen la exposición a humedad para favorecer la recristalización del material amorfo sin la formación de aglomerados duros. Los ejemplos de tal acondicionamiento se discuten con más detalle más adelante.

50 Se sabe que las cápsulas de gelatina contienen del orden de un 10 a un 15% de agua, y que esto proporciona una fuente suficiente de agua para crear un problema de inestabilidad por la humedad. Se ha demostrado que el

contenido de humedad de las cápsulas de gelatina cae a medida que el agua es extraída por el contenido de la cápsula. El contenido de agua en las cápsulas de gelatina actúa como un plastificante, de manera que cuando se extrae el agua y el contenido de agua disminuye, las cápsulas se hacen más frágiles, lo que afectará a la perforación, y similares.

- 5 Un artículo reciente sobre las mejoras en las cápsulas de hipromelosa (B. E. Jones, Drug Delivery Technology, vol. 3 n° 6, página 2, 2003), describe los problemas asociados a las cápsulas de gelatina para el uso en inhaladores de polvo seco. Estos problemas incluyen cambios en la fragilidad, y por lo tanto en la consistencia de la perforación, y el rendimiento de dispersión relacionado en función de los cambios del contenido de humedad de la gelatina. También se discute la capacidad de la gelatina de actuar como una fuente de humedad, que se puede liberar hacia el contenido de polvo de la cápsula, al igual que las variaciones de las propiedades de la carga electrostática.

Se pueden hacer cápsulas con hipromelosa (HPMC) u otras celulosas o derivados de celulosa que no se basan en la humedad como plastificante. El contenido de humedad de tales cápsulas puede ser menor del 10%, o incluso por debajo del 5% o 3%, y esto hace que tales cápsulas sean más adecuadas para el uso con glicopirrolato.

- 15 Las cápsulas también se pueden hacer de gelatina que contiene uno o más plastificantes distintos del agua, tales como PEG, glicerol, sorbitol, propilenglicol u otros polímeros y copolímeros similares, por lo que se permite que el contenido de humedad se reduzca por debajo del 10%, o incluso por debajo del 5% o 3%.

- 20 De manera alternativa, las cápsulas se pueden hacer de plásticos o termoplásticos sintéticos (polietileno o policarbonato o plásticos relacionados) que contienen un contenido de humedad reducido por debajo del 10%, o incluso por debajo del 5% o 3%. Se hacen cápsulas alternativas adicionales con un contenido de humedad reducido a partir de almidón o derivados de almidón o quitosano.

En las cápsulas anteriores, se reduce el problema de la fragilidad. Además, se ha descubierto que las cápsulas tales como las producidas a partir de celulosas se perforan de manera más uniforme y fiable, y el orificio de perforación realizado parece formarse más limpiamente y parece ser esférico, con menos pérdida de partículas. También se ha descubierto que se mejora la aerosolización del contenido de polvo, y que es más uniforme.

- 25 En una aproximación adicional para resolver el problema de la absorción de humedad por las formulaciones de glicopirrolato de polvo seco, se usa un dispositivo inhalador que incluye un medio para proteger la formulación de la humedad, por ejemplo en un blíster sellado, tal como un blíster de láminas, con un sellado adecuado para impedir la entrada de la humedad. Se conocen tales dispositivos, por ejemplo, los dispositivos GyroHaler (Vectura) o Diskus (GSK). Se cree que es especialmente ventajoso si el blíster se perfora mediante el uso de un mecanismo simple, tal como el GyroHaler. Este dispositivo ha sido desarrollado por Vectura, y es un dispositivo de inhalación para la administración oral o nasal de un medicamento en forma de polvo. El medicamento en polvo se almacena en una tira de blísteres, y cada blíster tiene una tapa perforable. Cuando se va a usar el inhalador, se perfora la tapa del blíster alineado, por lo que se permite que se genere un flujo de aire a través del blíster para incorporar la dosis contenida en él y portar la dosis fuera del blíster, hacia las vías respiratorias del usuario a través de la boquilla del inhalador.
- 30 Este montaje con blísteres que tienen tapas perforables permite que los blísteres tengan el mejor sello posible. En contraste, en los sistemas de blíster tales como el Diskus, en el que las tapas de los blísteres se abren desprendiéndolas, es más difícil mantener un sello óptimo debido a las limitaciones por la naturaleza de la unión necesaria para permitir que se dé el desprendimiento.

- 40 Así, en una realización adicional, la formulación de polvo seco que comprende glicopirrolato se almacena en un envoltorio hecho de un material que él mismo tiene un contenido de humedad menor del 10%, preferiblemente menor del 5% y más preferiblemente menor del 3%.

El envoltorio también debería impedir preferiblemente la entrada de humedad, de manera que el polvo está protegido de las fuentes externas de humedad. Los blísteres sellados de láminas son un ejemplo de un envoltorio que impide la entrada de la humedad.

- 45 A este último respecto, la prevención de la entrada de humedad de fuentes externas se puede mejorar mediante un envoltorio adicional. Por ejemplo, las cápsulas de HPMC se pueden almacenar en un medio sellado, tal como una capa adicional de envoltorio de láminas.

- 50 En una realización alternativa, la formulación de polvo seco se dispensa desde un dispositivo inhalador de polvo seco multidosis en el que el polvo se almacena en un depósito, en vez de dosis envasadas individualmente. En tal realización, el dispositivo debería ofrecer una protección superior de la humedad en comparación con los dispositivos con depósitos convencionales. Por ejemplo, el dispositivo debería incluir una o más de las siguientes características: una cámara de depósito sellada (por ejemplo que incluye una junta de sellado para sellar la cámara del depósito), materiales plásticos que exhiben una permeabilidad muy baja a la humedad (para formar las paredes de la cámara del depósito), y un desecante.

- 55 La formulación de polvo seco que comprende glicopirrolato comprende además un material aditivo, tal como el denominado agente de control de fuerza. Un agente de control de fuerza es un agente que reduce la cohesión entre

las partículas finas en la formulación de polvo, por lo que favorece la desaglomeración tras la dispensación del polvo desde el inhalador de polvo seco. Se describen agentes de control de fuerza adecuados en el documento WO 96/23485, y consisten preferiblemente en un material fisiológicamente aceptable, a pesar del hecho de que el material puede no alcanzar siempre el pulmón.

- 5 El agente de control de fuerza puede comprender uno o más compuestos seleccionados de aminoácidos y derivados de los mismos, y péptidos y derivados de los mismos, y los péptidos tienen preferiblemente un peso molecular de 0,25 a 1000 Kda. Los aminoácidos, péptidos y derivados de péptidos son fisiológicamente aceptables y proporcionan una liberación o desaglomeración aceptable de las partículas de material activo en la inhalación. Cuando el agente de control de fuerza comprende un aminoácido, puede ser uno o más de cualquiera de los aminoácidos siguientes:
- 10 leucina, isoleucina, lisina, valina, metionina, y fenilalanina. El agente de control de fuerza puede ser una sal o un derivado de un aminoácido, por ejemplo aspartamo o acesulfamo K. También se pueden usar las formas D y DL de los aminoácidos.

- Los agentes de control de fuerza pueden incluir una o más sustancias hidrosolubles. Esto ayuda a la absorción del agente de control de fuerza por el organismo si alcanza el pulmón inferior. El agente de control de fuerza puede
- 15 incluir iones dipolares, que pueden ser zwitteriones. También es ventajoso incluir un agente de dispersión como agente de control de fuerza, para ayudar en la dispersión de la composición en los pulmones. Los agentes de dispersión adecuados incluyen tensioactivos tales como tensioactivos pulmonares conocidos (p.ej. ALEC, marca comercial registrada) que comprenden fosfolípidos, por ejemplo, mezclas de DPPC (dipalmitoil fosfatidilcolina) y PG (fosfatidilglicerol). Otros tensioactivos adecuados incluyen, por ejemplo, dipalmitoil fosfatidiletanolamina (DPPE),
- 20 dipalmitoil fosfatidilinositol (DPPI).

El agente de control de fuerza comprende un estearato de metal, o un derivado del mismo, por ejemplo, estearil fumarato sódico o estearil lactilato sódico. De manera ventajosa, comprende un estearato de metal. Por ejemplo, estearato de zinc, estearato magnésico, estearato cálcico, estearato sódico o estearato de litio. En esta invención, el material aditivo comprende o consiste en estearato magnésico.

- 25 El agente de control de fuerza puede incluir uno o más materiales tensioactivos, en particular materiales que son tensioactivos en estado sólido, que pueden ser solubles en agua o dispersables en agua, por ejemplo lecitina, en particular lecitina de soja, o sustancialmente insolubles en agua, por ejemplo ácidos grasos en estado sólido tales como ácido oleico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido erúxico, ácido behénico, o derivados (tales como ésteres y sales) de los mismos tales como behenato de glicerilo. Los ejemplos específicos de tales materiales
- 30 son fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas, fosfatidilgliceroles y otros ejemplos de tensioactivos pulmonares naturales y sintéticos; ácido láurico y sus sales, por ejemplo, lauril sulfato sódico, lauril sulfato magnésico; triglicéridos tales como Dynsan 118 y Cutina HR; y ésteres de carbohidratos en general. De manera alternativa, el agente de control de fuerza puede comprender colesterol.

- Otros agentes de control de fuerza posibles incluyen benzoato sódico, aceites hidrogenados que son sólidos a
- 35 temperatura ambiente, talco, dióxido de titanio, dióxido de aluminio, dióxido de silicio y almidón. También son útiles como agentes de control de fuerza los agentes que forman películas, ácidos grasos y sus derivados, así como lípidos y materiales similares a lípidos.

- Los agentes de control de fuerza que son especialmente adecuados para el uso incluyen estearato magnésico, aminoácidos que incluyen leucina, lisina, arginina, histidina, cisteína y sus derivados, lecitina y fosfolípidos. Se
- 40 espera que la inclusión de estos agentes de control de fuerza mejore la eficacia del glicopirrolato para el tratamiento de trastornos respiratorios tales como EPOC, asma o FQ.

- Además, se cree que es importante que cualquier agente de control de fuerza esté presente de manera predominante sobre la superficie de las partículas de glicopirrolato, además de o en vez de estar sobre la superficie de las partículas del vehículo. Se ha descubierto que es ventajoso un método de mezcla de cizalladura elevada para
- 45 conseguirlo.

- Además de reducir la cohesión entre las partículas finas de la formulación de glicopirrolato, los materiales aditivos, que incluyen los agentes de control de fuerza mencionados anteriormente, pueden tener beneficios adicionales cuando se usan en la presente invención. Se ha propuesto que ciertos agentes de control de fuerza, tales como estearato magnésico, son capaces de reducir por sí mismos la entrada de humedad en la formulación de polvo seco.
- 50 Además, muchos agentes de control de fuerza actúan como tensioactivos. Cuando estos agentes se administran en el pulmón, tienden a repartirse rápidamente por la superficie del pulmón. Se ha postulado que esta dispersión rápida de los tensioactivos puede ayudar eficazmente en la dispersión del glicopirrolato en la formulación, por lo que ayuda y potencia su efecto terapéutico.

- A partir de lo anterior, se puede observar que las mejoras deseadas en la fracción de partículas finas de las formulaciones de polvo seco que contienen glicopirrolato durante un periodo adecuado para un producto de
- 55 inhalación (p.ej. 1, 2, 3 años) se pueden alcanzar mediante un acondicionamiento adecuado, y/o mediante la protección de la formulación de la humedad, y/o mediante la incorporación adecuada de un aditivo, tal como un

agente de control de fuerza. De hecho, como indican los ejemplos discutidos más adelante, una combinación de dos o más de estas medidas conduce a los mejores resultados. La protección de la formulación de polvo seco de la humedad puede ser especialmente importante.

- Una ventaja muy importante de la presente invención es que permite la administración de dosis más pequeñas que las usadas previamente. La reducción de la dosis se hace posible por la administración más uniforme y predecible del glicopirrolato, por ejemplo, por medio de una fracción de partículas finas y dosis de partículas finas mejoradas uniformemente en comparación con la observada con respecto a las formulaciones convencionales. Por lo tanto, aunque la dosis dispensada es más pequeña, la cantidad de agente activo que se administra es la misma, y se alcanza el mismo efecto terapéutico.
- 10 Las formulaciones pueden incluir glicopirrolato como el único agente farmacéuticamente activo. De manera alternativa, las formulaciones pueden incluir uno o más agentes activos adicionales, además de glicopirrolato. Los agentes activos adicionales pueden incluir, por ejemplo:
- 1) fármacos esteroides tales como, por ejemplo, alcometasona, beclometasona, dipropionato de beclometasona, betametasona, budesonida, clobetasol, deflazacort, diflucortolona, desoximetasona, dexametasona, fludrocortisona, flunisolida, fluocinolona, fluometolona, fluticasona, propionato de fluticasona, hidrocortisona, triamcinolona, decanoato de nandrolona, sulfato de neomicina, rimexolona, metilprednisolona y prednisolona;
 - 2) antibióticos y agentes antibacterianos tales como, por ejemplo, metronidazol, sulfadiazina, triclosán, neomicina, amoxicilina, anfotericina, clindamicina, aclarrubicina, dactinomomicina, nistatina, mupirocina y clorhexidina;
 - 3) fármacos activos sistémicamente tales como, por ejemplo, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, apomorfina y nicotina;
 - 4) antihistaminas tales como, por ejemplo, azelastina, clorfeniramina, astemizol, cetirizina, cinarizina, desloratadina, loratadina, hidroxizina, difenhidramina, fexofenadina, cetotifeno, prometazina, trimeprazina y terfenadina;
 - 5) agentes anti-inflamatorios tales como, por ejemplo, piroxicam, nedocromil, bencidamina, diclofenac sódico, cetoprofeno, ibuprofeno, heparinoide, nedocromil, cromoglicato, fasafungina y yodoxamida;
 - 6) agentes anticolinérgicos tales como, por ejemplo, atropina, benztropina, biperideno, ciclopentolato, oxibutinina, hidrocloruro de orfenadina, prociclidina, propantelina, propiverina, tiotropio, tropicamida, trospio, bromuro de ipratropio y bromuro de oxitropio;
 - 7) anti-eméticos tales como, por ejemplo, bestahistina, dolasetron, nabilona, proclorperazina, ondansetrón, trifluoperazina, tropisetron, domperidona, hioscina, cinarizina, metoclopramida, ciclizina, dimenhidrinato y prometazina;
 - 8) fármacos hormonales tales como, por ejemplo, protirelina, tiroxina, salcotonina, somatropina, tetracosactida, vasopresina o desmopresina;
 - 9) broncodiladores, tales como salbutamol, fenoterol, formoterol y salmeterol;
 - 10) fármacos simpatomiméticos, tales como adrenalina, noradrenalina, dexamfetamina, dipirefina, dobutamina, dopexamina, fenilefrina, isoprenalina, dopamina, pseudoefedrina, tramazolina y xilometazolina;
 - 11) fármacos anti-fúngicos tales como, por ejemplo, anfotericina, caspofungina, clotrimazol, nitrato de econazol, fluconazol, cetoconazol, nistatina, itraconazol, terbinafina, voriconazol y miconazol;
 - 12) anestésicos locales tales como, por ejemplo, ametocaína, bupivacaína, hidrocortisona, metilprednisolona, prilocaína, proximetacaína, ropivacaína, tirotricina, benzocaína y lignocaína;
 - 13) opiáceos, preferiblemente para el tratamiento del dolor, tales como, por ejemplo, buprenorfina, dextromoramida, diamorfina, fosfato de codeína, dextropropoxifeno, dihidrocodeína, papaveretum, folcodeína, loperamida, fentanilo, metadona, morfina, oxicodona, fenazocina, petidina y combinaciones de los mismos con un anti-emético;
 - 14) analgésicos y fármacos para el tratamiento de migraña, tales como clonidina, codina, coproxamol, dextropropoxipeno, ergotamina, sumatriptano, tramadol y fármacos anti-inflamatorios no esteroideos;
 - 15) agonistas narcóticos y antidotos opiáceos tales como naloxona, y pentazocina;
 - 16) inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5, tales como sildenafil; y
 - 17) las sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Preferiblemente, los agentes activos adicionales son agentes farmacéuticamente activos que se sabe que son útiles en el tratamiento de trastornos respiratorios, tales como agonistas β_2 , esteroides, anticolinérgicos, inhibidores de fosfodiesterasa 4, y similares. En una realización, la formulación no incluye formoterol.

Los siguientes ejemplos sirven para apoyar la invención discutida anteriormente.

5 **Ejemplo 1 (Ejemplo de Referencia)**

Formulación A

La mezcla comprendió bromuro de glicopirronio micronizado, con Pharmatose 150M (DMV), mezclado para proporcionar una dosis de 60 μg .

Formulación B

10 La mezcla comprendió bromuro de glicopirronio micronizado, con Pharmatose 150M (DMV), mezclado para proporcionar una dosis de 120 μg .

Formulación C

La mezcla comprendió bromuro de glicopirronio micronizado, con Pharmatose 150M (DMV), mezclado para proporcionar una dosis de 60 μg .

15 Formulación D

La mezcla comprendió bromuro de glicopirronio micronizado, con Pharmatose 150M (DMV), mezclado para proporcionar una dosis de 120 μg .

Formulación E

20 La mezcla comprendió bromuro de glicopirronio micronizado, con Pharmatose 150M (DMV), mezclado para proporcionar una dosis de 60 μg .

Formulación F

La mezcla comprendió bromuro de glicopirronio micronizado, con Pharmatose 150M (DMV), mezclado para proporcionar una dosis de 120 μg .

25 Estos polvos se cargaron después como dosis adecuadas de 60 μg y 120 μg en cápsulas de gelatina. Estas se envasaron después y se almacenaron en las condiciones seleccionadas de 40°C/70% de HR, 30°C/60% de HR y 25°C/60% de HR.

30 La fracción de partículas finas se determinó disparando las cápsulas desde un dispositivo Miat MonoHaler hasta un impactador líquido de múltiples etapas, mediante el uso del método definido en la Farmacopea Europea, 4ª edición de 2002. Se midió la dosis administrada (DA), dosis de partículas finas (DPF) y fracción de partículas finas (FPF). La fracción de partículas finas se definió aquí como la fracción de la masa menor de 5 μm respecto de la dosis administrada en cada caso. La dosis administrada (DA) se determinó también mediante la recogida en un tubo DUSA mediante el uso del método definido en la Farmacopea Europea de 2002. Los ensayos se llevaron a cabo en los momentos seleccionados de hasta 9 meses, y los resultados se resumen en las Tablas siguientes:

Estabilidad de la Formulación A (60 μg), almacenada a 25°C/60% de HR

Tiempo (meses)	DUSA	MSLI		
	DA (μg)	DA (μg)	DPF (μg)	FPF (%)
0	52	53	24	45
1	51	50	19	39
2	55	51	20	39
3	53	53	21	40
6	46	50	20	40

35

Estabilidad de la Formulación A (60 μg), almacenada a 40°C/70% de HR

ES 2 546 982 T3

Tiempo (meses)	DUSA	MSLI		
	DA (µg)	DA (µg)	DPF (µg)	FPF (%)
0	52	53	24	45
1	47	49	17	35
2	46	46	14	31
3	45	44	13	30

Estabilidad de la Formulación B (120 µg), almacenada a 25°C/60% de HR

Tiempo (meses)	DUSA	MSLI		
	DA (µg)	DA (µg)	DPF (µg)	FPF (%)
0	107	107	48	45
1	102	104	45	43
2	104	105	44	42
3	110	111	44	40
6	102	108	45	42

Estabilidad de la Formulación B (120 µg), almacenada a 40°C/70% de HR

Tiempo (meses)	DUSA	MSLI		
	DA (µg)	DA (µg)	DPF (µg)	FPF (%)
0	107	107	48	45
1	105	104	37	36
2	101	101	36	36
3	97	97	27	28

5 Estabilidad de la Formulación C (60 µg), almacenada a 25°C/60% de HR

Tiempo (meses)	DUSA	MSLI		
	DA (µg)	DA (µg)	DPF (µg)	FPF (%)
0	50	49	17	34
4	-	49	16	32
9	44	43	13	29

Estabilidad de la Formulación C (60 µg), almacenada a 30°C/60% de HR

Tiempo (meses)	DUSA	MSLI		
	DA (µg)	DA (µg)	DPF (µg)	FPF (%)
0	50	49	17	34

ES 2 546 982 T3

Tiempo (meses)	DUSA	MSLI		
	DA (µg)	DA (µg)	DPF (µg)	FPF (%)
9	43	45	12	27

Estabilidad de la Formulación D (120 µg), almacenada a 25°C/60% de HR

Tiempo (meses)	DUSA	MSLI		
	DA (µg)	DA (µg)	DPF (µg)	FPF (%)
0	97	105	32	31
4	-	99	28	29
9	99	97	23	24

Estabilidad de la Formulación D (120 µg), almacenada a 30°C/60% de HR

Tiempo (meses)	DUSA	MSLI		
	DA (µg)	DA (µg)	DPF (µg)	FPF (%)
0	97	105	32	31
9	99	98	24	25

5

Estabilidad de la Formulación E (60 µg), almacenada a 25°C/60% de HR

Tiempo (meses)	DUSA	MSLI		
	DA (µg)	DA (µg)	DPF (µg)	FPF (%)
Liberación	45	51	16	31
Asentamiento*	48	52	14	26
Asentamiento + 4	45	47	10	20

* El asentamiento fue 3 meses tras la fecha de liberación

Estabilidad de la Formulación E (60 µg), almacenada a 30°C/60% de HR

Tiempo (meses)	DUSA	MSLI		
	DA (µg)	DA (µg)	DPF (µg)	FPF (%)
Liberación	45	51	16	31
Asentamiento*	48	52	14	26
Asentamiento + 4	48	48	10	21

* El asentamiento fue 3 meses tras la fecha de liberación

10

Estabilidad de la Formulación F (120 µg), almacenada a 25°C/60% de HR

Tiempo (meses)	DUSA	MSLI		
	DA (µg)	DA (µg)	DPF (µg)	FPF (%)
Liberación	97	107	33	31

Tiempo (meses)	DUSA	MSLI		
	DA (µg)	DA (µg)	DPF (µg)	FPF (%)
Asentamiento*	102	108	31	29
Asentamiento + 4	99	105	24	23

* El asentamiento fue 3 meses tras la fecha de liberación

Estabilidad de la Formulación F (120 µg), almacenada a 30°C/60% de HR

Tiempo (meses)	DUSA	MSLI		
	DA (µg)	DA (µg)	DPF (µg)	FPF (%)
Liberación	97	107	33	31
Asentamiento*	102	108	31	29
Asentamiento + 4	103	106	23	22

* El asentamiento fue 3 meses tras la fecha de liberación

- 5 A partir de este estudio de estabilidad se puede observar que en todas las formulaciones se redujo el rendimiento de FPF durante el periodo de estabilidad cuando se almacenaron a 30°C/60% de HR o 40°C/75% de HR. Sin embargo, a 25°C/60% de HR, las Formulaciones A y B tuvieron una reducción relativamente pequeña de FPF en comparación con las otras formulaciones, en las que se redujo de manera más marcada.

Las Formulaciones A y B también tuvieron una FPF sustancialmente mayor en la liberación en comparación con las otras formulaciones, lo que indica una gran variación entre estas mezclas, por otra parte similares.

10 Ejemplo 2 (Ejemplo de Referencia)

Formulaciones dirigidas a 480 µg con estearato magnésico

Formulación 1

- 15 Esta mezcla comprendió un 90% de lactosa portadora gruesa Capsulac, 7,8% de Sorbolac 400, 0,25% de estearato magnésico y 1,92% de bromuro de glicopirronio micronizado. La lactosa Sorbolac 400 se mezcló con el estearato magnésico y el bromuro de glicopirronio micronizado en una mezcladora de cizalladura elevada Kenwood Mini Chopper durante 5 minutos. A intervalos de 1 minuto las paredes de la mezcladora se limpiaron para optimizar la mezcla.

- 20 Esta pre-mezcla se intercaló después entre 2 capas de la lactosa portadora gruesa Capsulac en un recipiente con forma de cápsula, y después se mezcló en una mezcladora Turbula durante 1 hora a 42 rpm, seguido de 10 minutos a 62 rpm para mejorar la uniformidad del contenido.

Formulación 2

- 25 Esta mezcla comprendió un 90% de lactosa portadora gruesa Pharmatose 325, 7,8% de Sorbolac 400, 0,25% de estearato magnésico y 1,92% de bromuro de glicopirronio micronizado. La lactosa Sorbolac 400 se mezcló con el estearato magnésico y el bromuro de glicopirronio micronizado en una mezcladora de cizalladura elevada Kenwood Mini Chopper durante 5 minutos. A intervalos de 1 minuto las paredes de la mezcladora se limpiaron para optimizar la mezcla.

Esta pre-mezcla se intercaló después entre 2 capas de la lactosa portadora gruesa Pharmatose 325 en un recipiente con forma de cápsula, y después se mezcló en una mezcladora Turbula durante 1 hora a 42 rpm.

Formulaciones 3 y 4 (repetidas)

- 30 Estas mezclas repetidas comprendieron un 90% de lactosa portadora gruesa Pharmatose 325, 7,8% de Sorbolac 400, 0,25% de estearato magnésico y 1,92% de bromuro de glicopirronio micronizado. La lactosa Sorbolac 400 se mezcló con el estearato magnésico y la lactosa portadora gruesa Pharmatose 325 en una mezcladora de cizalladura elevada GrindoMix durante 1 minuto a 2000 rpm. Esto se dejó durante 1 hora para reducir la carga electrostática en la masa de polvo.

- 35 Después se intercaló bromuro de glicopirronio micronizado entre 2 capas de esta pre-mezcla en la mezcladora GrindoMix, y se mezcló durante 5 minutos a 2000 rpm.

Formulaciones 5 y 6 (repetidas)

5 Estas mezclas repetidas comprendieron un 90% de lactosa portadora gruesa Pharmatose 150, 7,8% de Sorbolac 400, 0,25% de estearato magnésico y 1,92% de bromuro de glicopirronio micronizado. La lactosa Sorbolac 400 se mezcló con el estearato magnésico y la lactosa portadora gruesa Pharmatose 150 en una mezcladora de cizalladura elevada GrindoMix durante 1 minuto a 2000 rpm. Esto se dejó durante 1 hora para reducir la carga electrostática en la masa de polvo.

Después se intercaló bromuro de glicopirronio micronizado entre 2 capas de esta pre-mezcla en la mezcladora GrindoMix, y se mezcló durante 5 minutos a 2000 rpm, seguido de otros 4 minutos para mejorar la uniformidad del contenido de la mezcla.

10 Formulación 7

15 Esta mezcla comprendió aproximadamente un 90% de lactosa portadora gruesa Pharmatose 150, 7,9% de Sorbolac 400, 0,15% de estearato magnésico y 1,9% de bromuro de glicopirronio micronizado. La lactosa Sorbolac 400 se mezcló con el estearato magnésico y la lactosa portadora gruesa Pharmatose 150 en una mezcladora de cizalladura elevada GrindoMix durante 1 minuto a 2000 rpm. Esto se dejó durante 1 hora para reducir la carga electrostática en la masa de polvo.

Después se intercaló bromuro de glicopirronio micronizado entre 2 capas de esta pre-mezcla en la mezcladora GrindoMix, y se mezcló durante 9 minutos a 2000 rpm.

Formulaciones dirigidas a 480 µg sin estearato magnésico

Formulación 8

20 Esta mezcla comprendió un 90,25% de lactosa portadora gruesa Pharmatose 325, 7,8% de Sorbolac 400, y 1,92% de bromuro de glicopirronio micronizado. La lactosa Sorbolac 400 se mezcló con la lactosa portadora gruesa Pharmatose 325 en una mezcladora de cizalladura elevada GrindoMix durante 1 minuto a 2000 rpm. Esto se dejó durante 1 hora para reducir la carga electrostática en la masa de polvo.

25 Después se intercaló bromuro de glicopirronio micronizado entre 2 capas de esta pre-mezcla en la mezcladora GrindoMix, y se mezcló durante 7 minutos a 2000 rpm.

Formulación 9

30 Esta mezcla comprendió un 90,25% de lactosa portadora gruesa Pharmatose 150, 7,8% de Sorbolac 400, y 1,92% de bromuro de glicopirronio micronizado. La lactosa Sorbolac 400 se mezcló con la lactosa portadora gruesa Pharmatose 325 en una mezcladora de cizalladura elevada GrindoMix durante 1 minuto a 2000 rpm. Esto se dejó durante 1 hora para reducir la carga electrostática en la masa de polvo.

Después se intercaló bromuro de glicopirronio micronizado entre 2 capas de esta pre-mezcla en la mezcladora GrindoMix, y se mezcló durante 7 minutos a 2000 rpm.

Ensayo de Polvos

Se estudió la uniformidad satisfactoria del contenido de polvo bruto en todas las formulaciones producidas.

35 Se determinó la fracción de partículas finas disparando las cápsulas desde un dispositivo Miat MonoHaler hasta un impactador líquido de múltiples etapas (MSLI), mediante el uso del método definido en la Farmacopea Europea, 4ª edición de 2002. Se recogieron cinco dosis consecutivas con un flujo de aire de funcionamiento de 100 l/min. Se usó el programa informático CITDAS para procesar los datos de deposición por etapas, y para generar la dosis administrada (DA), dosis de partículas finas <5 µm (DPF) y fracción de partículas finas <5 µm (FPF).

40 Los resultados se resumen en la tabla siguiente.

Formulación	Rendimiento en MSLI		
	DA (µg)	DPF (µg)	FPF (%)
1	367	114	31
2	385	86	22
3	350	159	45
4	384	179	46

Formulación	Rendimiento en MSLI		
	DA (µg)	DPF (µg)	FPF (%)
5	406	233	57
6	420	229	54
7	404	216	53
8	390	148	38
9	398	177	44

5 Los datos demuestran que las formulaciones producidas sin estearato magnésico como agente de control de fuerza exhibieron aproximadamente un 20% de reducción en la fracción y dosis de partículas finas con respecto a las formulaciones respectivas con un agente de control de fuerza. Por ejemplo, la Formulación 8 sin agente de control de fuerza exhibió una FPF del 38%, la Formulación 4 con agente de control de fuerza una FPF del 46%, la Formulación 9 sin agente de control de fuerza una FPF del 44% y la Formulación 5 con agente de control de fuerza exhibió una FPF del 57%.

10 Las formulaciones producidas con un 0,15% de agente de control de fuerza tuvieron un rendimiento ligeramente inferior que las producidas con un 0,25% de agente de control de fuerza (FPF del 53% en comparación con FPFs del 57% y 54%).

En general, las formulaciones del Ejemplo 2 con estearato magnésico mostraron mejores valores de FPF que las del Ejemplo 1 sin estearato magnésico.

Las formulaciones repetidas del Ejemplo 1 sin estearato magnésico mostraron una variación mayor de FPF que las formulaciones repetidas del Ejemplo 2

15 La uniformidad del contenido de la mezcla no pareció verse afectada por la adición de un agente de control de fuerza, pero se vio afectada por una mezcla insuficiente, relacionada con métodos de mezcla menos enérgicos o un tiempo de mezcla insuficiente. De forma similar, las características de dispersión en aerosol fueron sustancialmente peores para las mezclas producidas con el procedimiento de mezcla de menor energía, es decir, las mezclas en el aparato Turbula exhibieron FPFs del 22-31%, mientras las mezclas de cizalladura elevada exhibieron FPFs del 45-57%.

El rendimiento de la dispersión para las mezclas que usaron Pharmatose 150M mejoró respecto de las que usaron Pharmatose 325. Esto se puede atribuir al contenido incrementado de lactosa fina (es decir, % <40 µm) para el material de Pharmatose 150M. El rendimiento fue coherente a cargas de cápsulas de 25 mg y 12,5 mg.

Por lo tanto, se puede concluir que el rendimiento óptimo requirió:

25 Mezcla de cizalladura elevada;

Contenido de estearato magnésico >0,05%, más preferiblemente >0,1% pero preferiblemente no suficiente para crear CU o problemas de toxicidad (p.ej., preferiblemente <5%, más preferiblemente <2%, más preferiblemente <1%, y más preferiblemente <0,5%); y

Contenido de lactosa fina preferiblemente >3%, más preferiblemente >5% más preferiblemente >8%.

30 **Ejemplo 3 (Ejemplo de Referencia)**

Posteriormente a este trabajo, se hicieron mezclas que contenían 400 µg, 250 µg y 20 µg de glicopirrolato mediante el uso del método siguiente.

35 Esta mezcla comprendió aproximadamente un 90% de lactosa portadora gruesa Pharmatose 150, aproximadamente un 9% de Sorbolac 400, 0,15% de estearato magnésico y el bromuro de glicopirronio micronizado. La lactosa Sorbolac 400 se mezcló con el estearato magnésico y la lactosa portadora gruesa Pharmatose 150 en una mezcladora de cizalladura elevada GrindoMix durante 1 minuto a 2000 rpm. Esto se dejó durante 1 hora para reducir la carga electrostática en la masa de polvo.

Después se intercaló bromuro de glicopirronio micronizado entre 2 capas de esta pre-mezcla en la mezcladora GrindoMix, y se mezcló durante 9 minutos a 2000 rpm.

5 Estos polvos se cargaron después como las dosis adecuadas de 400 µg, 250 µg y 20 µg en cápsulas de gelatina, y se envasaron en bolsas de plástico. Estas se envasaron después en las condiciones de 40°C/75% de HR, 30°C/60% de HR y 25°C/60% de HR. La fracción de partículas finas se determinó disparando las cápsulas desde un dispositivo Miat MonoHaler hasta un impactador líquido de múltiples etapas, mediante el uso del método definido en la Farmacopea Europea, 4ª edición de 2002. La fracción de partículas finas se definió aquí como la fracción de la masa menor de 5 µm respecto de la dosis nominal en cada caso. Los ensayos seleccionados se llevaron a cabo en tiempos de hasta 52 semanas.

Los datos se resumen en las tablas siguientes.

Estudio Aerodinámico - FPF (ND) %	
Tiempo (semanas)	400 µg 40°C/75% de HR Envasado en Bolsa de Plástico
0	42,6 ± 1,3
4	30,1 ± 1,9
12	26,5 ± 1,4
31	23,9 ± 2,6
Tiempo (semanas)	400 µg 30°C/60% de HR Envasado en Bolsa de Plástico
0	42,6 ± 1,3
4	41,4 ± 0,9
12	40,7 ± 1,3
31	36,7 ± 1,1
42	38,4 ± 0,9
52	38,4 ± 0,8
Tiempo (semanas)	400 µg 25°C/60% de HR Envasado en Bolsa de Plástico
0	42,6 ± 1,3
12	42,0 ± 2,4
31	39,0 ± 2,5
42	44,9 ± 0,3
52	40,3 ± 1,2

Estudio Aerodinámico - FPF (ND) %	
Tiempo (semanas)	250 µg 40°C/75% de HR Envasado en Bolsa de Plástico
0	39,5 ± 2,0
4	27,6 ± 0,7
12	21,3 ± 1,1
31	19,9 ± 0,6
Tiempo (semanas)	250 µg 30°C/60% de HR Envasado en Bolsa de Plástico
0	39,5 ± 2,0
4	40,2 ± 1,5

ES 2 546 982 T3

Estudio Aerodinámico - FPF (ND) %	
12	35,6 ± 2,1
31	31,1 ± 2,5
42	36,9 ± 0,5
52	32,2 ± 4,4
Tiempo (semanas)	250 µg 25°C/60% de HR Envasado en Bolsa de Plástico
0	39,5 ± 2,0
12	39,2 ± 2,9
31	39,0 ± 1,5
42	39,1 ± 0,6
52	34,5 ± 1,1

Estudio Aerodinámico - FPF (ND) %	
Tiempo (semanas)	20 µg 40°C/75% de HR Envasado en Bolsa de Plástico
0	42,3 ± 1,9
4	20,8 ± 1,1
8	18,4 ± 0,9
12	-
Tiempo (semanas)	20 µg 30°C/60% de HR Envasado en Bolsa de Plástico
0	42,3 ± 1,9
4	35,5 ± 1,4
8	29,0 ± 0,3
12	28,8 ± 0,5
Tiempo (semanas)	20 µg 25°C/60% de HR Envasado en Bolsa de Plástico
0	42,3 ± 1,9
4	39,1 ± 0,4
8	41,2 ± 0,4
12	37,3 ± 0,2
23	36,2 ± 1,7
26	31,0 ± 0,5
40	31,8 ± 1,0
50	32,8 ± 1,3

En cada caso, el valor de FPF en el momento inicial fue aproximadamente del 40%. Sin embargo, en cada caso, en el material almacenado a 40°C/75% de HR, la FPF se había reducido por debajo del 30% después de 4 semanas, y en la mayoría de los casos hasta aproximadamente un 20% después de 12 semanas. En los 250 µg del material

almacenado a 30°C/60% de HR, la FPF se había reducido hasta cerca del 30% después de 31 semanas, y en los 20 µg del material almacenado a 30°C/60% de HR, la FPF se había reducido por debajo del 30% después de 8 semanas.

5 En los 250 µg del material almacenado a 25°C/60% de HR, la FPF se había reducido hasta cerca del 35% después de 52 semanas, y en los 20 µg del material almacenado a 25°C/60% de HR, la FPF se había reducido hasta alrededor del 30% después de 26 semanas.

Por lo tanto, se concluyó que el estearato magnésico no estaba proporcionando protección hacia la inestabilidad en estas formulaciones prototípicas. Se propusieron varias medidas:

Incrementar el nivel de estearato magnésico

10 Acondicionar el fármaco mediante una pre-exposición a la humedad

Acondicionar los excipientes y aditivos mediante una pre-exposición a un medio de baja humedad

Acondicionar las cápsulas mediante una pre-exposición a un medio de baja humedad

Emplear cápsulas con un contenido bajo de humedad (p.ej. HPMC)

Investigar una sobreenvoltura de láminas de aluminio.

15 **Ejemplo 4**

En este nuevo estudio, se van a realizar mezclas que contienen 160 µg, 80 µg, 40 µg y 20 µg de glicopirrolato mediante el uso del método siguiente. Las mezclas comprenden aproximadamente un 90% de lactosa portadora gruesa Pharmatose 150, aproximadamente entre un 9 y 9,8% de Sorbolac 400, 0,15% de estearato magnésico y el bromuro de glicopirronio micronizado. Los polvos se mezclan en una mezcladora de cizalladura elevada, en una etapa. Estos polvos se preacondicionan a un 40% de HR.

20

Ejemplo 5

Se hicieron mezclas que contenían 250 µg y 20 µg de glicopirrolato en 25 mg mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 3. Se hicieron polvos con un 0,15% de estearato magnésico. Después se cargaron 25 mg de los polvos en cápsulas de HPMC y en cápsulas de gelatina, y se envasaron en bolsas de láminas de aluminio. Las cápsulas de gelatina se habían pre-acondicionado a un 40% de HR.

25

Estas se almacenaron después en unas condiciones de 30°C/65% de HR. La fracción de partículas finas se determinó disparando las cápsulas desde un dispositivo Miat MonoHaler hasta un impactador líquido de múltiples etapas, mediante el uso del método definido en la Farmacopea Europea de 2002. Se midió la dosis administrada (DA), dosis de partículas finas (DPF) y fracción de partículas finas (FPF). La FPF se definió aquí como la fracción de la masa menor de 5 µm respecto de la dosis nominal en cada caso. La dosis administrada (DA) se determinó también mediante la recogida en un tubo DUSA mediante el uso del método definido en la Farmacopea Europea de 2002.

30

Los polvos se ensayaron en el punto inicial y en los momentos seleccionados de uno y tres meses. Los resultados de los ensayos se resumen a continuación:

35 Con un 0,15% de Estearato Magnésico y 250 µg de Glicopirrolato

	CT	re-micronizado	re-micronizado	Pre-clínico
t=0	Gelatina 0,15%	HPMC 0,15%	Gelatina 0,15%	Gelatina 0,15%
DA	215,9 ± 3,7	214,9 ± 7,7	203,5 ± 2,8	192,7 ± 6,6
DPF (µg)	106,1 ± 2,6	116,8 ± 6,3	100,5 ± 2,3	98,8 ± 4,9
FPF (%)	42,4 ± 1,0	46,7 ± 2,5	40,2 ± 0,9	39,5 ± 2,0
DUSA	204,7 ± 12,4	N/A	N/A	188,4 ± 16,7
t=1	Gelatina 0,15%	HPMC 0,15%	Gelatina 0,15%	Gelatina 0,15%
30/65				

	CT	re-micronizado	re-micronizado	Pre-clínico
DA	196,2 ± 6,8	209,3 ± 2,3	176,1 ± 5,7	30/60 202,7 ± 8,4
DPF (µg)	75,2 ± 7,2	111,05 ± 1,6	66,0 ± 2,6	100,4 ± 3,7
FPF (%)	30,1 ± 2,9	44,4 ± 0,6	26,4 ± 1,1	40,2 ± 1,5
DUSA	199,4 ± 10,4	N/A	N/A	183,2 ± 13,6

Con un 0,15% de Estearato Magnésico y 20 µg de Glicopirrolato

t=0	HPMC	Gelatina	Gelatina	Gelatina Pre-Acon	Gelatina
DA	18,1 ± 0,4	18,2 ± 0,3	17,3 ± 0,5	18,2 ± 0,3	17,0 ± 1,2
DPF (µg)	10,1 ± 0,3	9,6 ± 0,2	8,8 ± 0,3	8,1 ± 0,2	8,5 ± 0,4
FPF (%)	50,3 ± 1,3	47,8 ± 1,0	43,9 ± 1,5	40,5 ± 0,9	42,3 ± 1,9
DUSA	N/A	16,5 ± 0,6	16,2 ± 0,9	N/A	16,8 ± 0,7
t=1	HPMC	Gelatina	Gelatina	Gelatina	Gelatina
	30/65	25/60	30/65	30/65	30/60
DA	17,6 ± 0,2	18,3 ± 0,8	17,6 ± 0,1	15,2 ± 0,1	16,9 ± 0,5
DPF (µg)	9,4 ± 0,2	8,6 ± 0,5	7,7 ± 0,1	6,5 ± 0,2	7,1 ± 0,3
FPF (%)	46,8 ± 1,0	42,9 ± 2,5	38,7 ± 0,5	32,3 ± 0,9	35,5 ± 1,4
DUSA	N/A	17,4 ± 1,4	16,8 ± 0,7	N/A	16,5 ± 1,4
t=3	HPMC	Gelatina	Gelatina	Gelatina	Gelatina
	30/65	25/60	30/65	30/65	30/60
DA	17,2 ± 0,2	17,8 ± 1,8	18,3 ± 0,1	16,2 ± 0,4	16,4 ± 0,4
DPF (µg)	9,1 ± 0,1	7,9 ± 0,3	7,5 ± 0,1	6,1 ± 0,2	5,8 ± 0,1
FPF (%)	45,8 ± 0,3	39,6 ± 1,3	37,3 ± 0,7	30,7 ± 0,8	28,8 ± 0,5
DUSA	N/A	16,0 ± 0,7	16,7	N/A	15,7 ± 0,6

5 En cada caso con el uso de cápsulas de HPMC, la FPF comenzó a un nivel más elevado respecto de los polvos equivalentes en cápsulas de gelatina y siguió siendo elevada (al menos un 44%) a lo largo del periodo de 3 meses. En cada caso con el uso de cápsulas de gelatina, la FPF comenzó a un nivel ligeramente menor que el que se había observado con las cápsulas de HPMC, pero también en varios casos se redujo significativamente a lo largo del periodo de 3 meses al 30% o menos.

10 Este estudio apoya el beneficio de usar una cápsula de humedad baja para resolver el problema presentado por el glicopirrolato micronizado como se resumió anteriormente.

Este estudio también apoya la creencia de que el procedimiento de aerosolización básica es más eficaz con las cápsulas de HPMC comparado con las cápsulas de gelatina. Se cree que esto es debido a la perforación mejorada de orificios formados en las cápsulas de HPMC.

Ejemplo 6 (Ejemplo de Referencia)

15 Como dispositivo alternativo, se usó un sistema prototípico denominado GyroHaler (como se describió de forma

breve anteriormente). Este dispositivo protege a la formulación de la humedad conteniendo el polvo en tiras de blísteres laminares con dosis medidas previamente. Por lo tanto, no hay disponible ninguna fuente de humedad para el polvo, con tal de que se mantenga la integridad de los sellos.

5 En este estudio, se hicieron mezclas que contenían 250 µg en 15 mg o 20 µg en 25 mg de glicopirrolato mediante el uso del método siguiente. Esta mezcla comprende aproximadamente un 90% de lactosa portadora gruesa Pharmatose 150, aproximadamente entre un 9 y 10% de Sorbolac 400, 0,15% de estearato magnésico y el bromuro de glicopirronio micronizado. Los polvos se mezclaron en una mezcladora de cizalladura elevada, en una etapa.

10 Se depositó una cantidad medida del polvo en cada blíster laminar, que se selló posteriormente con una tapa laminar. El dispositivo se accionó permitiendo que un cabezal de perforación perforase la tapa del blíster. Los polvos se extrajeron entonces a través de la boquilla hacia un impactador líquido de múltiples etapas, a 60 l/min, mediante el uso del método definido en la Farmacopea Europea de 2002. En cada caso, las fracciones de partículas finas estuvieron entre el 45 y el 50%. La fracción de partículas finas se definió aquí como la fracción de la masa menor de 5 µm respecto de la dosis administrada en cada caso.

Ejemplo 7

15 Se investigó el efecto del acondicionamiento sobre el glicopirrolato micronizado. Se micronizó un lote inicial de glicopirrolato 'A' a 9,8 bares con una velocidad de alimentación de 0,2 kg/hora. Este material se acondicionó después en una bandeja a 25°C/60% de HR, con o sin agitación/volteo. Se midió el tamaño de cada uno de estos polvos mediante un dispositivo Sympatec. Los polvos se formularon después mediante el uso del método resumido en el Ejemplo 4, en forma de una dosis de 20 µg en 25 mg de polvo con un 0,15% de estearato magnésico y se cargaron en cápsulas de gelatina. La fracción de partículas finas se determinó disparando las cápsulas desde un dispositivo Miat MonoHaler hasta un impactador líquido de múltiples etapas, mediante el uso del método definido en la Farmacopea Europea, 4ª edición de 2002. La fracción de partículas finas se definió aquí como la fracción de la masa menor de 5 µm respecto de la dosis nominal.

20 Se micronizó un segundo lote de glicopirrolato 'B' a 9,8 bares con una velocidad de alimentación de 0,3 kg/hora. Se determinó el tamaño de este polvo mediante un dispositivo Sympatec. El polvo se formuló después mediante el uso del método resumido en el Ejemplo 4, en forma de una dosis de 20 µg en 25 mg de polvo con un 0,15% de estearato magnésico y se cargaron en cápsulas de gelatina. La fracción de partículas finas se determinó disparando las cápsulas desde un dispositivo Miat MonoHaler hasta un impactador líquido de múltiples etapas, mediante el uso del método definido en la Farmacopea Europea, 4ª edición de 2002. La fracción de partículas finas se definió aquí como la fracción de la masa menor de 5 µm respecto de la dosis nominal.

25 Se micronizó un tercer lote de glicopirrolato 'C' a 9,8 bares con una velocidad de alimentación de 0,4 kg/hora. Este material se acondicionó después en una bandeja a 25°C/60% de HR, con o sin agitación/volteo. Se midió el tamaño de cada uno de estos polvos mediante un dispositivo Sympatec. Los polvos se formularon después mediante el uso del método resumido en el Ejemplo 4, en forma de una dosis de 20 µg en 25 mg de polvo con un 0,15% de estearato magnésico y se cargaron en cápsulas de gelatina. La fracción de partículas finas se determinó disparando las cápsulas desde un dispositivo Miat MonoHaler hasta un impactador líquido de múltiples etapas, mediante el uso del método definido en la Farmacopea Europea, 4ª edición de 2002. La fracción de partículas finas se definió aquí como la fracción de la masa menor de 5 µm respecto de la dosis nominal.

30 Se micronizó un cuarto lote de glicopirrolato 'D' a 8,8 bares con una velocidad de alimentación de 0,4 kg/hora. Se determinó el tamaño de este polvo mediante un dispositivo Sympatec. El polvo se formuló después mediante el uso del método resumido en el Ejemplo 4, en forma de una dosis de 20 µg en 25 mg de polvo con un 0,15% de estearato magnésico y se cargaron en cápsulas de gelatina. La fracción de partículas finas se determinó disparando las cápsulas desde un dispositivo Miat MonoHaler hasta un impactador líquido de múltiples etapas, mediante el uso del método definido en la Farmacopea Europea, 4ª edición de 2002. La fracción de partículas finas se definió aquí como la fracción de la masa menor de 5 µm respecto de la dosis nominal.

35 Se micronizó un quinto lote de glicopirrolato 'E' a 7,8 bares con una velocidad de alimentación de 0,4 kg/hora. Este material se acondicionó después en una bandeja a 25°C/60% de HR, con o sin agitación/volteo. Se midió el tamaño de cada uno de estos polvos mediante un dispositivo Sympatec. Los polvos se formularon después mediante el uso del método resumido en el Ejemplo 4, en forma de una dosis de 20 µg en 25 mg de polvo con un 0,15% de estearato magnésico y se cargaron en cápsulas de gelatina. La fracción de partículas finas se determinó disparando las cápsulas desde un dispositivo Miat MonoHaler hasta un impactador líquido de múltiples etapas, mediante el uso del método definido en la Farmacopea Europea, 4ª edición de 2002. La fracción de partículas finas se definió aquí como la fracción de la masa menor de 5 µm respecto de la dosis nominal.

40 Los resultados de cada uno de los ensayos de los lotes A a E se resumen a continuación. Los lotes A1, C1 y E1 no se acondicionaron. Los lotes A2, C2 y E2 se acondicionaron a 25°C/60% de HR y los lotes A3, C3 y E3 se acondicionaron a 25°C/60% de HR con volteo.

	GP (bar)	Velocidad de alimentación (kg/h)	D ₉₀ µm	D ₅₀ µm	D ₁₀ µm	T=0		T=2 semanas	
						% de DPF	MMAD (µm)	% de DPF	MMAD (µm)
A1	9,8	0,2	3,68	1,95	0,81	34,7	2,8	30,5	3,2
A2			10,02	3,89	1,22	ND	ND	ND	ND
A3			9,78	4,03	1,24	34,5	2,8	31,5	3,1
B	9,8	0,3	4,25	2,14	0,85	ND	ND	ND	ND
C1	9,8	0,4	4,83	2,41	0,95	39,9	3,9	35,5	4,0
C2			7,84	3,76	1,24	39,2	3,3	34,0	3,6
C3			8,23	3,97	1,24	39,9	3,2	37,9	3,4
D	8,8	0,4	4,86	2,44	0,98	37,9	3,2	31,9	3,6
E1	7,8	0,4	4,88	2,47	1,01	39,9	3,3	33,3	3,4
E2			7,08	3,61	1,28	ND	ND	ND	ND
E3			7,85	3,79	1,23	38,7	3,2	32,7	3,7

Resultados del Ensayo de Micronización

- 5 Los datos del tamaño de partículas del instrumento Malvern demuestran que el tamaño de las partículas se puede ver influenciado por la velocidad de alimentación del polvo. La relación entre la velocidad de alimentación y el tamaño de las partículas obtenidas probablemente no es lineal. Así, dependiendo de lo cerca que la operación esté de las condiciones más sensibles, se puede observar o no un efecto. En este caso, se observa un efecto. De forma similar, se esperaría un efecto con la presión de molienda, pero en contraste estos datos indican que una presión entre 8 y 10 bares parece estar por encima de las condiciones sensibles a la presión, y así se observa muy poco cambio en d50 a una velocidad de alimentación constante.
- 10 En cada caso, las d50s del instrumento Malvern crecen significativamente tras la exposición a la humedad, doblando el diámetro, lo que probablemente representa la formación de aglomerados duros de ~8 equivalentes de partículas primarias. Esto es coherente con la formación de puentes sólidos, tal como se anticipa a partir de la transición de amorfo a cristalino. Sin embargo, es interesante indicar que los MMADs producidos a partir de la dispersión al ensayar las formulaciones no reflejan tal crecimiento cuando se comparan las formulaciones.
- 15 Se sugiere que el dispersador Malvern no ha sido lo suficientemente potente como para destruir estos puentes sólidos hasta las partículas primarias. Sin embargo, la acción de molienda que se da cuando estos materiales farmacológicos se mezclaron en la mezcladora de cizalladura elevada con las partículas de lactosa gruesas contenidas en la Pharmatose 150M puede ser bastante sustancial (es decir, mayor de aproximadamente 50 µm), y puede ser suficiente para devolver los aglomerados de fármaco a su tamaño primario, al menos de manera transitoria.
- 20

Ejemplo 8

Glicopirrolato Mecanofusionado con Estearato Magnésico

Mezcla 1: Bromuro de Glicopirrolato Micronizado + 5% de Estearato Magnésico

- 25 Se llevó a cabo un estudio adicional para estudiar la mecanofusión del fármaco con un agente de control de fuerza. El agente de control de fuerza usado fue estearato magnésico. Las mezclas se prepararon mediante el uso del sistema Hosokawa AMS-MINI (Hosokawa Micron Ltd), mezclando un 95% de bromuro de glicopirrolato micronizado con un 5% de estearato magnésico durante 60 minutos a aproximadamente 4000 rpm.

30 Este polvo se almacenó en una botella sellada durante aproximadamente 4 años. Para determinar el rendimiento de este material tras este tiempo, se produjeron mezclas y se ensayó el rendimiento del aerosol de una formulación seleccionada.

Como el nombre sugiere, la mecanofusión es un término que se refiere a un proceso de revestimiento en seco

diseñado para fusionar mecánicamente un material huésped sobre un material hospedador. El proceso se llevó a cabo aquí para conseguir un polvo de fármaco que fuese menos susceptible a la formación de puentes sólidos y la inestabilidad relacionada, tal como por medio de la recristalización a lo largo del tiempo.

5 Para la mecanofusión, el material huésped es en general más pequeño y/o más blando que el hospedador. El equipo usado para la mecanofusión es diferente de las técnicas de mezcla y molienda alternativas, ya que tiene una interacción particular entre uno o más elementos internos y una pared del recipiente, y se basa en proporcionar energía mediante una fuerza compresora controlada y sustancial. El equipo adecuado para la mecanofusión incluye la variedad de sistemas MechanoFusion fabricados por Hosokawa, la variedad de sistemas Cyclomix fabricados por Hosokawa, los sistemas Nobilta fabricados por Hosokawa, el Hybridiser fabricado por Nara, y todos los sistemas relacionados. También se pueden usar molinos, tales como molinos de bolas, para este propósito, al igual que molinos de páas, molinos de discos, molinos de mortero y otros molinos. También se pueden usar molinos de chorro.

15 En una realización, el polvo se comprime entre la separación fija de la pared del tambor y uno o más elementos internos con una velocidad relativa elevada entre el tambor y el elemento. La pared interna y el elemento curvado forman juntos un hueco o estrechamiento en el que las partículas se presionan entre sí. Como resultado, las partículas experimentan fuerzas de cizalladura muy elevadas y tensiones de compresión muy intensas, al estar atrapadas entre la pared interior del tambor y el elemento interno. Las partículas se presionan entre sí con una energía suficiente para calentar y ablandar, romper, distorsionar, aplanar y envolver localmente las partículas aditivas alrededor de las partículas del núcleo para formar un revestimiento. La energía es suficiente en general para romper los aglomerados y para que se dé cierto grado de reducción del tamaño de ambos componentes.

20 Un aspecto especialmente deseable de los procesos descritos es que el material aditivo se deforma en el molino, y se puede extender o fusionar en las superficies de las partículas activas.

25 Para el propósito de este método, están incluidas todas las formas de co-molienda, lo que incluye los métodos similares o relacionados con los métodos descritos anteriormente. Por ejemplo, están incluidos los métodos similares a la mecanofusión, tales como los que utilizan rotores a velocidades muy elevadas (es decir, 1000 a 50000 rpm) con elementos que limpian las superficies internas de los recipientes con huecos pequeños entre la pared y el elemento (es decir 0,1 mm a 20 mm).

Mezcla 2: Lactosa Fina Mecanofusionada + 1% de Estearato Magnésico

30 Se prepararon lotes combinando 198 g de lactosa Sorbolac 400 (Meggle) con 2 g de estearato magnésico. El aparato Cyclomix (Hosokawa Micron Ltd, equipado con un hueco de 1 mm) se ajustó para que funcionase a 200 rpm. Se añadió la mitad de la lactosa, seguido por el estearato magnésico y la lactosa restante. La velocidad se incrementó lentamente para que funcionase a 2000 rpm durante 10 minutos.

Mezcla 3: Lactosa Portadora Gruesa Mecanofusionada + 0,12% de Estearato Magnésico

35 Se prepararon lotes combinando 199,76 g de lactosa Respitose SV003 (DMV) más 0,24 g de estearato magnésico. El aparato Cyclomix (Hosokawa Micron Ltd, equipado con un hueco de 1 mm) se ajustó para que funcionase a 200 rpm. Se añadió la mitad de la lactosa, seguido por el estearato magnésico y la lactosa restante. La velocidad se incrementó lentamente para que funcionase a 2000 rpm durante 10 minutos.

40 Se preparó una combinación de las Mezclas 1, 2 y 3 que comprendía fármaco tratado, lactosa portadora fina y gruesa como sigue: 90% de Mezcla 3 + 9,5% de Mezcla 2 + 0,5% de Mezcla 1. Los polvos se depositaron en un recipiente de vidrio. El recipiente se selló y los polvos se mezclaron en una mezcladora giratoria Turbula a 37 rpm durante 10 minutos.

45 Se rellenaron 10 cápsulas con 25 mg \pm 5 mg de este polvo para conseguir una dosis de aproximadamente 120 μ g de glicopirrolato. Las 10 cápsulas se dispararon después desde un MonoHaler (Miat) a 70 l/min en un TSI. Las etapas 1 y 2 se analizaron mediante espectroscopía UV a 220 nm. Se calculó una fracción de partículas finas media del 40% para esta mezcla, en la que la fracción se calculó como la menor de 5 μ m.

Esto demostró que el polvo de fármaco ha exhibido una estabilidad excelente a lo largo del almacenamiento durante 4 años, y fue capaz de producir una nube adecuada de partículas finas tras la aerosolización desde un inhalador.

Acondicionamiento de partículas de fármaco micronizado

50 El ejemplo anterior ilustra cómo se pueden acondicionar las partículas de fármaco micronizado, para reducir el material no cristalino superficial presente. El acondicionamiento implica exponer el glicopirrolato a condiciones de humedad de 50-90 de HR. El polvo de glicopirrolato se coloca preferiblemente en una bandeja para esta etapa, y el polvo se agita o se voltea preferiblemente para asegurar que todas las partículas se expongan por igual a la atmósfera húmeda. El volteo o la agitación ayudan también a evitar o reducir la aglomeración de las partículas durante el proceso de acondicionamiento. El acondicionamiento tiene lugar preferiblemente a lo largo un periodo de

al menos 48 horas.

El acondicionamiento se puede conseguir también en una diversidad de modos alternativos. A continuación se resumen algunas aproximaciones generales adicionales.

5 Las partículas extraídas del procedimiento de micronización dinámica se recogen y se pueden transportar hasta un recipiente adecuado para el acondicionamiento en una humedad controlada. En tal sistema, todas las partículas se exponen preferiblemente a la humedad durante un tiempo suficiente para que se dé la absorción de agua y el proceso de recristalización. Preferiblemente, todo el polvo permanece en el recipiente desde el inicio hasta el fin de este proceso.

10 Si el propio procedimiento de micronización se llevase a cabo mediante el uso de gas con una humedad elevada, esta exposición sería más difícil de controlar. Aunque el polvo se podría acondicionar en el sistema de recogida, el polvo añadido al final del procedimiento tendría menos tiempo para acondicionarse que el polvo añadido al inicio.

La Humedad Relativa está en el intervalo de 50 a 90%. La temperatura está en el intervalo de 10°C a 50 °C.

15 El recipiente puede ser, por ejemplo, una bandeja, o una bolsa. Se debería permitir una exposición adecuada de la superficie del polvo a la humedad aplicada desde la atmósfera. El polvo se puede agitar o no. Si el polvo se coloca en una bandeja, preferiblemente se extiende de manera uniforme en una capa relativamente fina sobre la bandeja.

Como alternativa, el polvo micronizado se puede transferir a un sistema que crea un lecho fluidificado del polvo micronizado. Tales sistemas se conocen en la técnica. El polvo micronizado es difícil de fluidificar por sí solo, y por lo tanto se añaden de manera ventajosa medios de fluidificación, tales como esferas metálicas, plásticas, de vidrio o cerámicas, en general con diámetros en el intervalo de 100 µm a 5 mm.

20 Una técnica de aerosol de lecho fluidificado para este fin podría ser una como la descrita por Morton et al (J. Aerosol Science, Vol. 26, N° 3, pág. 353 y las referencias citadas en ese documento).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación de polvo seco adecuada para la inhalación que comprende glicopirrolato y estearato magnésico, en la que el glicopirrolato se microniza y después se somete a una etapa de acondicionamiento, dicha etapa incluye la exposición a condiciones de humedad del 50-90% de HR a temperaturas de 10 a 50°C durante al menos 48 horas.
2. La formulación según la reivindicación 1, en la que el contenido de estearato magnésico en la formulación es >0,05% y <5%.
3. La formulación según la reivindicación 1 ó 2, en la que la formulación comprende además uno o más agentes activos adicionales además de glicopirrolato.
- 10 4. La formulación según la reivindicación 3, en la que los uno o más agentes activos adicionales se seleccionan entre un agonista β -2, esteroides, anticolinérgicos e inhibidores de fosfodiesterasa 4.
5. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la formulación se almacena en un envase fabricado de un material que tiene un contenido de humedad menor del 10%.
- 15 6. La formulación de la reivindicación 5, donde la formulación se almacena en una cápsula de hidroxipropil metilcelulosa.
7. La formulación de la reivindicación 6, donde las cápsulas de HPMC se almacenan en un medio sellado, tal como una capa adicional de envoltorio de láminas.
8. Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde para la etapa de acondicionado, el glicopirrolato micronizado se coloca:
 - 20 a) en una bandeja y opcionalmente se somete a agitación o se voltea durante el acondicionamiento para asegurar que todas las partículas están igualmente expuestas a la atmósfera húmeda; o
 - b) en un sistema de lecho fluidificado, opcionalmente en presencia de medios de fluidificación.
9. Una formulación de polvo seco según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la formulación se almacena en un envase que es capaz de evitar la entrada de humedad de fuentes externas, tal como cuando el envase mismo está protegido por sí mismo de la entrada de humedad de fuentes externas.
- 25 10. Un dispositivo inhalador de polvo seco que comprende una formulación de polvo seco según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
11. Una formulación de polvo seco según la reivindicación 1, para usar como agente antimuscarínico, opcionalmente para el tratamiento de la EPOC, asma, fibrosis quística y enfermedades de las vías respiratorias relacionadas.

30