

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 618**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/4704 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2005 E 05716109 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 1729728**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas para inhaladores de polvo seco que comprenden un ingrediente activo en baja concentración de dosis**

30 Prioridad:

17.03.2004 EP 04006430

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

14.04.2016

73 Titular/es:

CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)

Via Palermo, 26/A

43122 Parma, IT

72 Inventor/es:

BILZI, ROBERTO;

ARMANNI, ANGELA;

RASTELLI, ROBERTO;

COCCONI, DANIELA y

MUSA, ROSSELLA

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

Observaciones :

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

ES 2 566 618 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 farmacéuticas para inhaladores de polvo seco que comprenden un ingrediente activo en baja concentración de dosis

5

La presente invención se relaciona con una formulación de polvo seco que se administra como polvo seco para inhalación adecuada para el suministro eficaz de fármacos de baja concentración de dosis al tubo respiratorio bajo de pacientes. En particular, la invención proporciona una formulación de polvo seco para inhalación de flujo libre, estable física y químicamente, y capaz de suministrar dosis precisas y fracciones de partículas altamente respirables de ingredientes activos de baja concentración de dosis, y un proceso para preparar los mismos.

10

Antecedentes de la invención

La administración de agentes farmacológicamente activos mediante inhalación es una técnica ampliamente utilizada especialmente para el tratamiento de obstrucciones reversibles de las vías respiratorias, inflamación e hiperreactividad. También se utiliza la técnica para la administración de determinados agentes activos que tienen acción sistémica, que se absorben a través de los pulmones, dentro del torrente sanguíneo.

15

Algunos de los sistemas más ampliamente utilizados para administración de fármacos a las vías respiratorias son los inhaladores de polvo seco (DPI, por sus siglas en inglés).

20

Los DPI se pueden dividir en dos tipos básicos:

i) inhaladores de dosis individuales, para administración de dosis individuales presubdivididas del compuesto activo;

25

ii) inhaladores de polvo seco de dosis múltiples (MDPI), ya sea con dosis individuales presubdivididas o precargadas con cantidades de ingrediente activo suficiente para dosis múltiples; donde cada dosis se crea por una unidad de medición dentro del inhalador.

30

Sobre la base de velocidades de flujo de inspiración requeridas (l/min) que a su vez, dependen estrictamente del diseño y características mecánicas, los DPI también se dividen en:

i) dispositivos de baja resistencia (> 90 l/min);

35

ii) dispositivos de resistencia media (aproximadamente 60 l/min);

iii) dispositivos de alta resistencia (aproximadamente 30 l/min).

40

Las velocidades de flujo reportadas se refieren a la caída de presión de 4 KPa (KiloPascal) de acuerdo con los requerimientos de la Farmacopea Europea (Eur Ph), 4a edición 2004, página 3375.

Se pueden utilizar los fármacos destinados para inhalación como polvos secos en la forma de polvos micronizados, de tal manera que se caracterizan por partículas con tamaños de partícula de pocas micras (μm). En los polvos para inhalación, es de gran importancia la evaluación del tamaño de partícula del ingrediente activo y los posibles excipientes o portadores. El tamaño de partícula se cuantifica al medir un diámetro esférico equivalente característico, conocido como diámetro de masa (MD) o diámetro de volumen (VD), dependiendo de la técnica utilizada. Se describe la distribución de tamaño de partícula por medio del diámetro medio de masa (MMD) o el diámetro medio de volumen (VMD), que corresponden al diámetro o volumen de 50 por ciento en peso, respectivamente, de las partículas. El VMD se relaciona con el MMD a través de la densidad de las partículas (asumiendo una densidad independiente de tamaño para las partículas). En el caso de los ingredientes activos para propósitos de inhalación, el tamaño de partícula también se expresa como el diámetro aerodinámico de masa (MAD), y la distribución de tamaño de partícula como diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD). El MAD indica la capacidad de las partículas de ser transportadas en suspensión en una corriente de aire. El MMAD corresponde al diámetro aerodinámico de masa de 50 por ciento en peso de las partículas. En la técnica anterior, el término MMAD también se ha utilizado en forma inapropiada para cuantificar el diámetro de las partículas portadoras. Las partículas del ingrediente activo deben tener dicho tamaño de partícula que alcance el tracto respiratorio inferior. En general se considera que las partículas respirables son aquellas con uMAD desde 0.5 hasta 10 micras, ya que son capaces de penetrar en las vías respiratorias inferiores, es decir, los sitios bronquiales y alveolares, que son el sitio de acción de los fármacos pulmonares y donde tiene lugar la absorción de los fármacos sistémicos. Las partículas más grandes se depositan en mayor medida en la cavidad orofaríngea, de tal manera que no pueden alcanzar dichos sitios, mientras que se considera que se exhalan las más pequeñas.

45

50

55

60

En adelante, los términos fármaco, ingrediente activo, compuesto activo y sustancia activa se utiliza como sinónimos.

Aunque la micronización del fármaco es esencial para el depósito en el tracto respiratorio inferior durante inhalación, también se sabe que, cuanto más finas son las partículas, más fuertes son las fuerzas de cohesión. Las fuerzas de cohesión intensas impiden la manipulación del polvo durante el proceso de fabricación (vertido, relleno). Más aún,

65

reducen la flotabilidad de las partículas, mientras que favorecen en los DPI de múltiples dosis la aglomeración y adhesión de estas a las paredes. Dichos fenómenos dañan la carga del polvo desde el reservorio hasta la cámara de dosificación. Por lo tanto, las fuerzas de cohesión intensas dan lugar a problemas de manipulación y precisión de dosificación.

5

La pobre flotabilidad también es perjudicial para la fracción respirable de la dosis suministrada, ya que las partículas activas son incapaces de dejar el inhalador y permanecen adheridas en el interior de este o dejan el inhalador como aglomerados grandes; las partículas aglomeradas, a su vez no pueden alcanzar los sitios bronquiales y alveolares de los pulmones. La incertidumbre en cuanto al alcance de la aglomeración de las partículas entre cada accionamiento del inhalador, y también entre inhaladores y tandas diferentes de partículas, también lleva a una pobre capacidad de reproducción de dosis.

10

Técnica anterior

15

En la técnica anterior, por ejemplo, en el documento WO 95/09615, un posible método para mejorar las propiedades de fluido de los polvos para inhalación es aglomerar, de forma controlada, las partículas micronizadas de un medicamento para formar aglomerados o gránulos de densidad relativamente alta y compactación. El proceso incluye las etapas de: (i) aglomerar el medicamento micronizado en polvo al pasarlo a través de un alimentador de tornillo; y (ii) esferonizar los aglomerados, preferiblemente en un recipiente rotativo inclinado. El Proceso preferiblemente incluye adicionalmente (iii) clasificar por tamaño los aglomerados esferonizados.

20

Alternativamente, se han mezclado partículas finas de un ingrediente activo micronizado con una pluralidad de uno o más excipientes, tales como lactosa, para dar lugar a un producto que se ha denominado gránulo blando, en donde las partículas de ingrediente activo micronizado y las partículas de lactosa están en un estado aglomerado.

25

Por ejemplo, el documento WO 95/24889 describe una composición en polvo que comprende partículas microfinas de un medicamento y por lo menos un gránulo de lactosa con un diámetro de entre 10 a 1500 micras, en el que el gránulo comprende una pluralidad de partículas microfinas de lactosa.

30

El documento EP 441740 reivindica un proceso y un aparato del mismo para aglomerar y dosificar polvos no fluidos, preferiblemente constituidos de fumarato de formoterol micronizado, y partículas finas de lactosa, con el fin de formar gránulos con mayor capacidad de flujo. En el texto se indica que la relación de mezcla entre el formoterol con la mezcla total esta en el rango de entre 1:10 a 1:500.

35

En el documento EP 441740 se indica que la presencia de un aditivo tal como un lubricante es desventajosa ya que forma conglomerados y las conglomeraciones formadas de esta manera son demasiado gruesas para permitir una medición suficientemente precisa de cantidades muy pequeñas.

40

Los documentos WO 98/31351 y WO 98/31352 reivindican una composición en polvo seco que comprende uno o más ingredientes activos, y una sustancia portadora, las cuales están en una forma dividida finamente, en donde la formulación tiene una densidad aparente de vertido desde 0.28 hasta 0.38 g/ml. La sustancia activa y la sustancia portadora se micronizan, se aglomeran y se esferonizan hasta que se obtiene la densidad aparente deseada. El tamaño de los aglomerados obtenidos está preferiblemente en el rango desde 100 hasta 2000 micras, más preferiblemente desde 100 hasta 800 micras.

45

Sin embargo, los gránulos blandos pueden alcanzar una coherencia interna tan alta, que compromete su degradación en partículas pequeñas durante inhalación; se podría considerar dicho inconveniente como una etapa crítica particular cuando se utilizan inhaladores de polvo seco para múltiples dosis de resistencia media o alta. Con dichos inhaladores, de hecho menos energía está disponible para degradar los gránulos en partículas primarias pequeñas del ingrediente activo.

50

Se han formulado polvos de otra forma para inhalación al mezclar el fármaco micronizado con un portador (generalmente un material fisiológicamente aceptable, comúnmente lactosa o manitol, preferiblemente monohidrato de α -lactosa) que consiste en partículas más gruesas para dar lugar a "mezclas ordenadas interactivas".

55

Sin embargo, es bien sabido que las fuerzas de interpartículas que se pueden presentar entre el ingrediente activo y las partículas gruesas del portador en las mezclas ordenadas muy elevadas, pueden ser muy altas con el fin de evitar la liberación de las partículas de fármaco micronizadas de la superficie de las partículas más gruesas durante inhalación, lo que es necesario para que las partículas de fármaco alcancen el sitio objetivo en los pulmones.

60

La superficie de las partículas de portador más gruesas, de hecho, no es suave, sino que tiene asperezas y hendiduras, que son sitios de alta energía a los que las partículas activas preferiblemente son atraídas y se adhieren más fuertemente.

65

Con el fin de incrementar la liberación de las partículas activas desde la superficie de las partículas de portador gruesas durante inhalación, se han propuesto diversos procesos.

ES 2 566 618 T3

- El documento EP 0,663,815 reivindica la adición de partículas de excipiente más finas (< 10 micras) a partículas de portador más gruesas (> 20 micras) para controlar y optimizar la cantidad de fármaco suministrado durante la fase de aerosolización.
- 5 Los excipientes adecuados son monosacáridos, tales como glucosa y arabinosa, disacáridos, tales como lactosa, sacarosa y maltosa, polisacáridos tales como dextranos), polialcoholes, tales como sorbitol, manitol y xilitol, y sales tales como cloruro de sodio y carbonato de calcio.
- 10 La proporción del ingrediente activo en la mezcla es usualmente muy pequeña, por ejemplo 0.01 a 0.1 mg de sustancia activa a aproximadamente 5 mg de mezcla de excipiente (que corresponde a una relación en peso desde 1:50 hasta 1:500).
- No se menciona la relación entre el ingrediente activo y las partículas de excipiente más finas.
- 15 El documento WO 95/11666 describe un proceso para modificar las propiedades de superficie de las partículas de portador, al desprender cualquier aspereza bajo la forma de pequeños granos, sin cambiar sustancialmente el tamaño de las partículas, con el fin de dejar que las partículas de fármaco micronizadas sean sometidas a fuerzas de adhesión de interpartícula más débiles.
- 20 Las partículas de portador incluyen cualquier material inerte farmacológicamente aceptable tal como azúcares cristalinos, preferiblemente lactosa y tienen un diámetro comprendido entre 50 y 1000 micras.
- Los granos pequeños tienen un diámetro entre 1 y 5 micras. Más aún, no se reportan relaciones entre las partículas de ingrediente activo y granos pequeños o entre los granos pequeños y las partículas de portador.
- 25 Se mezclan las partículas activas con las partículas de portador. Los inventores declaran que de manera ventajosa, el mezclado se interrumpe y la mezcla de partículas de portador y partículas activas se tamiza para reducir el número de aglomerados grandes presente.
- 30 El documento '666 no dice nada acerca de la presencia e incluso menos acerca de la relación entre el ingrediente activo y los granos pequeños durante el tamizado.
- El documento WO 01/78696 ('696) reivindica una formulación para uso en un dispositivo de inhalador, que comprende: i) partículas de portador con un MMAD de por lo menos 175 micras; ii) partículas finas de un material excipiente que tiene un MMAD de no más de 20 micras; partículas activas.
- 35 Las partículas de portador pueden ser de cualquier material farmacológicamente inerte, tal como azúcares como lactosa.
- 40 La solicitud '696 no proporciona una enseñanza general acerca de relaciones entre el ingrediente activo y partículas finas de excipiente o entre el ingrediente activo, excipiente fino y/o partículas de portador.
- Los ejemplos implican a sulfato de salbutamol, budesonida e insulina. Las formulaciones de los ejemplos se preparan primero al mezclar las partículas finas de excipiente y el ingrediente activo micronizado en una relación en peso 1:1, en una mezcladora de alto corte durante 5 minutos, luego agregar dicha mezcla a la fracción gruesa.
- 45 No se reportaron etapas de tamizado.
- 50 Los documento WO 01/89491 y WO 01/89492 se refieren a composiciones en polvo seco que comprenden formoterol micronizado y su combinación con un glucocorticoesteroide micronizado, y el proceso de su preparación, dicho proceso comprende: i) la preparación de una mezcla de ingrediente activo micronizado y portador/diluyente micronizado, seguido por ii) la adición de un portador/diluyente pre-micronizado adicional, que se mezcla con baja energía, y iii) ya sea someter la mezcla a aglomeración y esferonización, o agregar de un portador/diluyente grueso.
- 55 Preferiblemente, la etapa iii) involucra someter la mezcla a aglomeración y esferonización.
- El portador/diluyente preferiblemente es carbohidrato, más preferiblemente un carbohidrato de reducción, tal como lactosa, glucosa.
- 60 El portador/diluyente micronizado tiene un tamaño de partícula promedio menor de aproximadamente 25 micras, preferiblemente menor de aproximadamente 10 micras, más preferiblemente menor de aproximadamente 5 micras, mientras que el portador/diluyente grueso tiene un tamaño de partícula promedio de más de aproximadamente 25 micras. En la descripción, se especifica que la mezcla del primer ingrediente activo (formoterol) y el portador/diluyente de acuerdo con la primera etapa se puede preparar al micronizar los dos componentes juntos, o micronizar cada componente en forma individual y luego combinar para dar una mezcla micronizada. En la descripción no existe indicación acerca de la relación crítica entre el ingrediente activo y el portador/diluyente. En los ejemplos, la mezcla
- 65

- micronizada luego se someten a aglomeración y esferonización (es decir, en la forma de gránulos blandos), en donde la relación entre el dihidrato de fumarato de formoterol y la lactosa es de aproximadamente 1:190, 1:7696 y 1:170000 p/p. Dichas formulaciones no contienen un aditivo. Más aún, el objetivo de dichas formulaciones es obviar el problema de la estabilidad química del fumarato de formoterol en presencia de carbohidrato (por ejemplo, lactosa) y agua, y no mejorar la dispersión del ingrediente activo en la composición en polvo.
- El documento WO 03/024396 se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden: una fracción de medicamento, dicha fracción de medicamento que comprende partículas de medicamento con un MMAD no mayor de aproximadamente 10 micras; y por lo menos 50% de una fracción de excipiente no respirable, dicha fracción de excipiente no respirable comprende partículas de excipiente de baja densidad, que tienen un diámetro aerodinámico mayor de aproximadamente 10 micras y un diámetro geométrico mayor de aproximadamente 30 micras.
- En una realización adicional de la invención, las composiciones farmacéuticas incluyen una fracción de excipiente respirable que comprende partículas de excipiente con un diámetro aerodinámico no mayor de 10 micras. El material excipiente preferido es manitol.
- Los ejemplos implican una etapa de mezcla previa de la fracción de excipiente grueso con la fracción de excipiente o de medicamento fino, y mezclar posteriormente la primera composición homogénea un componente adicional (es decir, el medicamento o excipiente fino). La solicitud no dice nada acerca de lo crítico de la relación entre el excipiente fino y el medicamento. No se mencionan aditivos.
- En otros documentos de la técnica anterior, se ha reportado el uso de partículas de portador y/o excipiente que comprenden un aditivo.
- En los documentos WO 96/23485 ('485) se refiere a un polvo que incluye un material aditivo sobre las superficies de las partículas de portador para promover la liberación de las partículas activas de las partículas de portador sobre el accionamiento del inhalador. El aditivo es un material con propiedades antiadherentes o de antifricción que consisten de uno o más compuestos seleccionados entre aminoácidos (preferiblemente leucina), fosfolípidos o surfactantes o estearatos.
- El tipo y tamaño del portador son los mismos del documento WO 95/11666. Puede estar presente una fracción de granos pequeños. La fracción de granos pequeños no se caracteriza y no se especifica el tamaño de los gránulos. La solicitud '485 no dice nada en absoluto acerca de lo crítico de la relación entre las partículas de ingrediente activo y los granos pequeños.
- El documento WO 02/43702 se relaciona con micropartículas que tienen un MMAD de 10 micras o menos, para utilizarlas en composiciones farmacéuticas para administración pulmonar, que comprenden partículas de una sustancia activa que tienen, sobre sus superficies, partículas de un material hidrófobo apropiado para retardar la disolución de la sustancia activa. Como material hidrófobo, se pueden utilizar diferentes sustancias, tales como aminoácidos hidrófobos, preferiblemente leucina, ácidos carboxílicos C₁₀-C₂₂ y ésteres, amidas y sales de las mismas, preferiblemente estearato de magnesio, y materiales de superficie activa, tales como lecitina. Dichas composiciones pueden comprender esencialmente solo las micropartículas o pueden comprender ingredientes adicionales, tales como partículas de portador y agentes saborizantes.
- El documento WO 00/53157 se refiere a polvos para inhalación que comprenden un ingrediente activo y partículas de portador que contienen como aditivo una cantidad pequeña de lubricante, 0.1-0.5% en peso, preferiblemente de estearato de magnesio.
- De manera ventajosa, las partículas de portador se componen de uno o más azúcares cristalinos, preferiblemente de monohidrato de α -lactosa, y tienen un tamaño de partícula en el rango de 20-1000 micras, más preferiblemente en el rango de 90-150 micras. No se contempla la presencia de partículas de portador con un tamaño de partícula menor de 20 micras.
- El documento WO 00/53158 se relaciona con un proceso para obtener un portador para formulaciones en polvo en donde se genera una fracción fina de portador in situ. También se contemplan formulaciones que comprenden partículas de ingrediente activo, un aditivo y un polvo portador, con una fracción gruesa y una fracción fina con un diámetro aerodinámico promedio menor de 10 μ m.
- El documento WO 00/33789 se refiere a un polvo para fármacos inhalables que comprende un ingrediente activo y un polvo de excipiente que comprende una primera fracción gruesa (con por lo menos 80% en peso de partículas que tienen un tamaño de partícula de por lo menos 10 micras), una segunda fracción fina (con por lo menos 90% en peso de partículas que tienen un tamaño de partícula no mayor que 10 micras) y un agente ternario que es preferiblemente un agente de superficie activa soluble en agua, con una preferencia leucina. En los ejemplos, el proceso para elaborar los polvos contempla la etapa final de mezclar las partículas de portador hechas de la fracción gruesa, la fracción fina y leucina con partículas micronizadas de un corticosteroide.

- 5 El documento WO 00/28979 se dirige al uso de pequeñas cantidades de estearato de magnesio como aditivo para mejorar la estabilidad a la humedad de las formulaciones en polvo seco para inhalación. Dicha formulación comprende partículas de portador con un MMAD de 10-500 micras, preferiblemente 50 - 200 micras, y también puede contener una fracción de partículas de tamaño respirable, por ejemplo, 0.1-10% p/p de portador micronizado. El portador es una sustancia farmacológicamente inactiva.
- 10 En el texto, se informa que se pueden producir formulaciones al mezclar el material portador, el fármaco finamente disperso y estearato de magnesio. Se pueden agregar componentes en cualquier orden. En el ejemplo 2, se mezcla monohidrato de lactosa grueso con monohidrato de lactosa micronizado en una mezcladora de tambor. Después de esto, se tamizan y mezclan el dihidrato de fumarato de formoterol y la mezcla preliminar. La mezcla obtenida de esta manera se mezcla con estearato de magnesio. No se reportan las condiciones de mezcla.
- 15 El documento WO 01/78695 se dirige a una formulación para utilizar en un dispositivo inhalador, que comprende: i) partículas de portador con un MMAD de por lo menos 175 micras; ii) partículas activas; y iii) material aditivo sobre la superficie de las partículas de portador, que son capaces de promover la liberación de las partículas activas de las partículas de portador sobre el accionamiento del dispositivo inhalador. La formulación puede comprender adicionalmente partículas finas de un material excipiente de MMAD no mayor de 50 micras, preferiblemente no mayor de 15 micras.
- 20 Las partículas de portador se elaboran de cualquier material inerte farmacológicamente aceptable, por ejemplo alcoholes de azúcar y tienen preferiblemente una superficie fisurada relativamente alta. Se pueden utilizar agentes antiadherentes, deslizantes, aminoácidos, materiales de superficie activa como aditivos.
- 25 Los ejemplos se refieren a sulfato de salbutamol y budesonida. Se preparan las formulaciones primero al co-mezclar o co-moler el ingrediente activo y el aditivo (leucina, estearato de magnesio y otros) en un molino de bolas, luego mezclar esta fracción con la fracción gruesa de portador y si es el caso con las partículas finas de excipiente.
- 30 En el documento WO 01/78693, el solicitante ha descrito un polvo para uso en un inhalador de polvo seco, el polvo comprende i) una fracción de partículas finas constituidas de una mezcla compuesta partículas de un excipiente fisiológicamente aceptable y estearato de magnesio, las partículas de dicha mezcla tienen un tamaño de partícula promedio menos de 35 micras, preferiblemente menos de 15 micras; ii) una fracción de partículas gruesas de un portador fisiológicamente aceptable que tiene un tamaño de partícula de por lo menos 100 micras, dicha mezcla (i) está compuesta por entre 90 a 99 por ciento en peso de partículas de excipiente, y entre 10 a 1 por ciento en peso de estearato de magnesio, y la relación entre las partículas finas y las partículas de portador gruesas está entre 1:99 y 40:35 60 por ciento en peso; dicha preparación ha sido mezclada adicionalmente con uno o más ingredientes activos en forma micronizada.
- 40 Las partículas de portador se elaboran de cualquier material inerte farmacológicamente aceptable, por ejemplo alcoholes de azúcar.
- 45 La solicitud también se relaciona con procesos para elaborar la formulación en polvo: todos contemplan la etapa final de mezclar las partículas micronizadas de ingrediente activo como tal con las partículas de portador. En la solicitud WO 01/78693 se ha demostrado que la presencia de un lubricante, en particular estearato de magnesio, en la formulación mejora el desempeño del aerosol, lo que permite se suministre una dosis elevada de partículas finas de ingrediente activo a los pulmones mediante inhalación.
- 50 El documento US 6673335 describe formulaciones en polvo seco para suministro pulmonar que comprende un agente activo y portador en donde el polvo comprende una pluralidad de partículas que tienen MMD de menos de 10 μm , en particular 1.0-5.0 μm . Se puede preparar las formulaciones en polvo mediante molido a chorro.
- 55 El documento WO 95/00128 describe formulaciones en polvo seco para uso en un inhalador el polvo seco que comprende una mezcla de agente activo y portador en la que por lo menos 50% de la mezcla consiste de partículas primarias que tienen un diámetro menor de o igual a 10 micrómetros. El polvo se microniza en un molino adecuado
- 60 Todos los documentos mencionados anteriormente, que tratan con formulaciones en polvo para inhalación que comprenden un aditivo, no dicen nada en absoluto acerca de la relación entre el excipiente o portador fino y el ingrediente activo y acerca de lo crítico con respecto a diferentes realizaciones para la preparación de las formulaciones en polvo.
- 65 Los solicitantes han encontrado que puede ocurrir formación de aglomerados aun cuando se mezclan partículas de ingrediente activo micronizadas con partículas gruesas de excipiente, es decir, durante la dispersión del anterior sobre la superficie del último, y, que las más finas que son las partículas de ingrediente activo, tienden a aglomerarse más rápidamente. En particular, se ha observado este fenómeno cuando se utilizan ingredientes activos de concentración de dosis baja con una cantidad significativa de partículas que tienen un diámetro de masa menor que 1 micra, aún en presencia de un aditivo, tal como un antiadherente o lubricante que se reporta contribuye a que se disperse mejor el ingrediente activo.

5 Con el término concentración de dosis baja (también conocido como concentración baja por razones de brevedad) nos referimos a ingredientes activos dotados con potencia particularmente alta, que están presentes en la formulación en polvo en una concentración muy baja. Este factor, junto con otras propiedades tales como el alto grado de adhesividad, lleva a problemas en la fabricación de una composición proporcionada con buena capacidad de reproducción de dosificación cuando se administra mediante DPI.

10 La formación de aglomeraciones es perjudicial para la posibilidad de obtener una buena uniformidad de distribución del ingrediente activo en la mezcla en polvo, y por lo tanto, una buena precisión de la dosis. La formación de aglomerados es particularmente crítica cuando se utiliza un ingrediente activo de baja concentración. De hecho, entre menor sea la concentración porcentual en peso de ingrediente activo sobre el peso total de la formulación, mayor es el efecto perjudicial de los aglomerados sobre la uniformidad del ingrediente activo en la mezcla en polvo. La falta de homogeneidad del polvo, debido a la formación de aglomerados, implica el riesgo de incurrir en sobre o subdosificación.

15 En vista del problema descrito previamente, sería muy ventajoso proporcionar una formulación en polvo, dirigida a suministrar ingredientes activos en concentraciones bajas mediante inhalación con un dispositivo DPI, que exhibe una buena uniformidad de distribución de partículas de ingrediente activo, y por lo tanto, una precisión apropiada en la dosis medida, junto con un buen desempeño en términos de la dosis medida y la fracción respirable.

20 Objeto de la invención

El problema técnico que subyace a la invención es proporcionar una formulación que se va administrar como polvo seco para inhalación adecuada para suministro eficaz de fármacos en baja concentración de dosis al tracto respiratorio inferior de los pacientes. En particular, el problema técnico es proporcionar una formulación que se va a administrar como un polvo seco para inhalación de fluido libre, estable física y químicamente, y capaz de suministrar dosis precisas y fracciones de partículas altamente respirables de partículas de ingredientes activos en baja concentración de dosis.

30 La solución ofrecida es una formulación en polvo para uso en un inhalador de polvo seco, el polvo comprende micropartículas de ingrediente activo en baja concentración de dosis y micropartículas de un excipiente, como se define en las reivindicaciones adjuntas.

De acuerdo con una realización particular de la invención, la formulación en polvo puede comprender adicionalmente partículas de un portador adicional y/o partículas de aditivo.

35 También se proporciona un proceso para la preparación de una formulación en polvo para el suministro efectivo de ingredientes activos en baja concentración de dosis, dicho proceso proporciona una mejor dispersión de la sustancia activa en la formulación en polvo y por lo tanto una buena homogeneidad, evitando la formación de agregados y da lugar a una mejor uniformidad a la dosis suministrada.

40 En particular, se proporciona una formulación en polvo para uso en un inhalador de polvo seco, donde el polvo comprende micropartículas compuestas de un ingrediente activo en baja concentración de dosis y micropartículas de un excipiente, donde el MMD de las micropartículas está comprendido entre 2 y 15 micras, por lo menos 10% de las micropartículas tienen un diámetro de masa (MD) mayor de 0.5 micras. Preferiblemente, la relación entre las micropartículas de ingrediente activo y las micropartículas de excipiente es de entre 1:60 y 1:2000, preferiblemente entre 1:100 y 1:1000 en peso.

45 En caso de ingredientes de baja concentración de dosis, la relación entre el ingrediente activo y las micropartículas de excipiente es de entre 1:250 y 1:500, en peso.

50 Definiciones

La formulación de la invención comprende una sustancia terapéuticamente activa en la forma de un polvo micronizado (el ingrediente activo) y sustancias no terapéuticamente activas como diluyentes sólidos (el excipiente y el portador adicional).

55 En la siguiente descripción, el término "excipiente" define el diluyente sólido no terapéuticamente activo presente en la formulación en la forma de micropartículas caracterizadas por un MMD comprendido entre 2 y 15 micras, mientras que los términos "portador fino" y "portador grueso" definen los diluyentes sólidos no terapéuticamente activos del portador adicional.

60 Descripción detallada de la invención

Las características de la formulación de la invención y el proceso de preparación de la misma serán más evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

65 La presente invención se relaciona una formulación en polvo para uso en un inhalador de polvo en seco, el polvo comprende micropartículas de un ingrediente activo que pertenece a la clase de agonistas beta₂ de acción prolongada

ES 2 566 618 T3

- de concentración de dosificación baja que tienen una dosis nominal terapéutica igual a o menor de 4 µg sobre cada accionamiento del inhalador de polvo y micropartículas de monohidrato de alfa-lactosa en una relación de entre 1:5 y 1:100 en peso, ii) desde 99.5 hasta 95 por ciento en peso de un portador que comprende partículas gruesas de monohidrato de alfa-lactosa que tiene un diámetro de masa de entre 150 y 400 micras, un índice de fisura de no menos de 1.5 y un coeficiente de rugosidad de por lo menos 1.25
- 5
- en donde ambas micropartículas de i) tienen:
- el diámetro medio de masa (MMD) comprendido entre 2 y 15 µm (micras);
 - el d(0.1) mayor de 0.5 µm; y
 - el d(0.9) menor de 60 µm.; y
- 10
- 15 en donde dicha formulación tiene una densidad aparente antes de sedimentación de por lo menos 0.5 g/ml.
- Las micropartículas del excipiente tienen un MMD comprendido entre 2 y 15 micras, preferiblemente comprendido entre 2 y 10, más preferiblemente comprendido entre 3 y 7 micras y, el MD del 90% de las micropartículas es igual a o menor de 60 micras, preferiblemente igual a o menor de 50 micras, más preferiblemente igual a o menor de 30 micras. En una realización preferida, el MD de las micropartículas del excipiente está comprendido entre 1 y 20 micras, preferiblemente entre 1 y 15 micras y el MMD está comprendido entre 3 y 7 micras.
- 20
- La relación entre las micropartículas del ingrediente activo y las micropartículas del excipiente está comprendida entre 1:1 y 1:2000 en peso, preferiblemente entre 1:15 y 1:1000, más preferiblemente entre 1:20 y 1:500. De acuerdo con una realización preferida la relación está comprendida entre 1:60 y 1:2000, preferiblemente 1:100 y 1:1000 en peso.
- 25
- En caso de ingredientes activos de muy baja concentración, la relación entre el ingrediente activo y micropartículas de excipiente está entre 1:250 y 1:500 en peso.
- 30
- Se pueden suministrar útilmente dosis nominales de ingrediente activo incluso de entre 0.5 y 3.0 µg en la formulación de la invención.
- Las partículas de excipiente consisten de monohidrato de α-lactosa.
- 35
- Ejemplos de monohidratos de α-lactosa comerciales son Capsulac® y Pharmatose®. Un ejemplo de manitol comercial es Pearlitol®.
- Dependiendo de las características del ingrediente activo y su cantidad porcentual en la formulación y la clase de inhalador de polvo seco utilizado para su administración, la formulación en polvo de la invención puede comprender esencialmente solo las micropartículas del ingrediente activo y del excipiente o puede comprender partículas de portador adicionales y/o un aditivo.
- 40
- De hecho se ha encontrado que, en ciertos casos, si las partículas de ingrediente activo micronizadas, antes se diluyen con partículas de portador adicionales, se mezclan con partículas de excipiente micronizadas en la relación en peso propuesta, se puede lograr una mejor dispersión de la sustancia activa en la formulación en polvo, y por lo tanto, una buena homogeneidad, evitando la formación de agregados. A su vez, una buena homogeneidad da lugar a una mejor uniformidad de la dosis suministrada, especialmente cuando el ingrediente activo está presente en una baja concentración de dosis.
- 45
- 50 La dispersión homogénea del ingrediente activo en polvo y la ausencia de agregados de partículas activas se puede establecer utilizando un espectrofotómetro Infrarrojo Cercano equipado con un sistema de formación de imágenes microscópicas ("Near Imaging").
- En una realización preferida de la invención, y en particular cuando la formulación se suministra con un DPI de múltiples dosis, se diluyen micropartículas que consisten de partículas de un ingrediente activo en baja concentración de dosis y micropartículas de un excipiente con partículas de un portador terapéuticamente no activo.
- 55
- Las partículas del portador adicional pueden comprender partículas finas, partículas gruesas y una mezcla de las mismas.
- 60
- Ventajosamente, las partículas de portador adicionales comprenden adicionalmente uno o más aditivos para promover la liberación de las partículas activas del excipiente y las partículas de portador luego del accionamiento del inhalador. El aditivo preferido es un material antiadherente o un lubricante.
- 65
- Las partículas finas y gruesas del portador adicional consisten de monohidrato de α-lactosa.

En una realización particular de la invención, el portador adicional consiste en:

- i) una fracción de partículas finas constituidas por una mezcla compuesta de partículas de portador finas y partículas de un aditivo con propiedades antiadherentes o lubricantes (la fracción de portador fino);
- ii) una fracción de partículas de portador gruesas (la fracción de portador grueso).

La formulación de la presente invención muestra excelentes propiedades reológicas y tiene estabilidad física y química sin someter el polvo a tratamientos de acondicionamiento tales como aquellos contemplados en los documentos WO 01/89491 y WO 01/89492. También exhibe un buen desempeño de aerosol.

Más aún, en dicha formulación, el ingrediente activo se distribuye en forma homogénea.

En general, las partículas de portador finas tienen un MMD de por lo menos 50 micras, preferiblemente menor de 35 micras, más preferiblemente comprendido entre 3 y 15 micras con un MD comprendido entre 1 y 100 micras, preferiblemente entre 1 y 70 micras.

Ventajosamente, el MMD de las partículas de portador gruesas es mayor de 90 micras. Las partículas gruesas tienen un MD comprendido entre 150 y 400 micras, aún más preferiblemente entre 210 y 355 micras.

Las partículas de portador gruesas preferiblemente tienen una superficie relativamente muy fisurada, es decir, en la cual existen hendiduras y valles y otras regiones ahuecadas, mencionadas aquí colectivamente como fisuras.

Las partículas de portador gruesas "relativamente muy fisuradas" se pueden definir en términos del índice de fisura o los coeficientes de rugosidad como se describe en los documentos WO 01/78695 y WO 01/78693, y se pueden caracterizar de acuerdo con la descripción reportada allí.

El índice de fisura no es menor que 1.5, mientras que el coeficiente de rugosidad es de por lo menos 1.25.

Dichas partículas de portador gruesas también se pueden caracterizar en términos de densidad compactada o volumen de intrusión total, medida como se reporta en el documento WO 01/78695.

La densidad compactada de las partículas de portador gruesas ventajosamente es menor de 0.8 g/cm^3 , preferiblemente entre 0.8 y 0.5 g/cm^3 .

El volumen de intrusión total es de por lo menos 0.8 cm^3 , preferiblemente por lo menos 0.9 cm^3 .

El aditivo puede incluir una combinación de uno o más materiales.

Ventajosamente, el aditivo es un material con propiedades antiadherentes, tales como los aminoácidos leucina e isoleucina. El aditivo también puede consistir en uno o más materiales de superficie activa solubles en agua, por ejemplo, lecitina, en particular lecitina de soja.

Preferiblemente, el aditivo es un lubricante insoluble en agua, tal como estearato de magnesio; estearil fumarato de sodio; laurel sulfato de sodio, alcohol estearílico, ácido esteárico y monopalmitato de sacarosa. En una realización más preferida de la invención, el aditivo es estearato de magnesio, y sus partículas forman por lo menos parcialmente una envoltura continua alrededor de la superficie de las partículas de excipiente.

Ventajosamente, el MMD del aditivo es menor de 50 micras, preferiblemente menor de 35 micras, más preferiblemente menor de 15 micras.

Ventajosamente, la cantidad de aditivo en la formulación final está comprendida entre por lo menos 0.02 y 4.0 por ciento en peso (que es igual a 4 g por cada 100 g de formulación final), preferiblemente entre 0.05 y 2.0 por ciento en peso del peso total de la formulación.

En el caso del estearato de magnesio, la cantidad está comprendida entre 0.02 y 1.0 por ciento en peso, preferiblemente entre 0.05 y 0.5 por ciento en peso, más preferiblemente entre 0.1 y 0.4 por ciento en peso del peso total de la formulación.

La invención también proporciona un proceso para preparar la formulación.

En una realización particular, el proceso involucra la preparación de micropartículas que consisten de micropartículas de ingrediente activo y de un excipiente fisiológicamente aceptable.

Se pueden preparar dichas micropartículas al mezclar y luego micronizar los dos componentes juntos mediante molido. Alternativamente, se puede micronizar cada componente en forma individual, y luego combinar mediante mezclado.

ES 2 566 618 T3

En una primera realización, se preparan las micropartículas al mezclar y luego micronizar los dos componentes juntos en un mortero o un molino.

5 Como una primera etapa, se mezclan las partículas de ingrediente activo y las partículas de excipiente en una mezcladora convencional, tal como en una mezcladora Turbula que opera a una velocidad comprendida entre 8 y 72 r.p.m, preferiblemente entre 16 y 32 r.p.m durante por lo menos una hora, preferiblemente por lo menos dos horas, más preferiblemente hasta cinco horas, luego se co-micronizan en un molino.

10 Un amplio rango de dispositivos de molido, tales como un molino de bolas, un molino de martillo o un molino de cuchillo, y condiciones de operación de estos, son apropiados para preparar las micropartículas de la invención.

Preferiblemente, las partículas se co-micronizan al utilizar un molino a chorro, al modular apropiadamente los parámetros relevantes.

15 De hecho se ha encontrado que al modular de forma adecuada la presión y otros parámetros, tales como la velocidad de alimentación a la que opera el molino a chorro, es posible controlar el proceso de micronización, en tal una forma que incrementa el rendimiento del proceso, así como también se alcanza la distribución de tamaño de partícula deseada. Dicho tamaño de partícula es óptimo para evitar la formación de aglomerados estables cuando se mezclan las micropartículas con partículas de portador adicionales.

20 Por ejemplo, cuando se utiliza un molino a chorro Glove Box 100 W, se obtienen micropartículas que satisfacen los requerimientos de la invención al utilizar una presión de molido de 7 bar y una velocidad de alimentación de 1.5-2.0 kg/h.

25 Ventajosamente, el MD de partida de las partículas de excipiente antes de comicronización está comprendido entre 20 y 1000 micras, preferiblemente entre 50 y 400 micras, más preferiblemente entre 212 y 355 micras.

Las partículas de ingrediente activo pueden estar en una forma micronizada antes se comuelen con las partículas de excipiente.

30 Alternativamente, se pueden preparar micropartículas que consisten del ingrediente activo y partículas micronizadas de un excipiente fisiológicamente aceptable al micronizar cada componente en forma individual, y luego combinarlo al mezclar de forma convencional, por ejemplo, como se describió antes en la página 20, líneas 19-23.

35 En la realización del proceso de la invención, las micropartículas tienen un MMD de partida comprendido entre 2 y 15 micras, preferiblemente comprendido entre 2 y 10 micras, más preferiblemente comprendido entre 3 y 7 micras. El MD de las micropartículas está comprendido entre 1 y 20 micras, preferiblemente entre 1 y 15 micras y por lo menos 10% de las micropartículas tienen un MD mayor que 0.5 micras.

40 En las realizaciones descritas anteriormente, para la preparación de las micropartículas, la relación entre las micropartículas del ingrediente activo y las micropartículas del excipiente es entre 1: 5 y 1:100 en peso, preferiblemente entre 1:9 y 1:90, más preferiblemente entre 1:15 y 1:80, aún más preferiblemente entre 1:20 y 1:75, incluso más preferiblemente entre 1:20 y 1:60.

45 El proceso puede incluir adicionalmente la etapa de la adición mediante la mezcla de las micropartículas a partículas de portador adicionales, como se definió previamente.

Las partículas de portador adicionales pueden comprender partículas finas, partículas gruesas y una mezcla de estas. Ventajosamente, las partículas de portador adicionales comprenden adicionalmente uno o más aditivos para promover la liberación de las partículas activas desde las partículas de excipiente y portador mediante el accionamiento del inhalador. El aditivo preferido es un material antiadherente o un lubricante.

50 Se puede llevar a cabo el proceso de mezcla de acuerdo con los métodos descritos en la técnica anterior y bien conocidos por aquellos expertos en la técnica, y por ejemplo, como se reportó previamente en la página 20, líneas 19-23.

55 Se pueden preparar partículas de portador adicionales que comprenden partículas de portador finas, partículas de portador gruesas, opcionalmente partículas de aditivo y sus mezclas, al comenzar el portador fino, el portador grueso y opcionalmente las partículas de aditivo, en cualquier orden y combinación, durante por lo menos dos horas.

60 Cuando las partículas de portador adicionales comprenden partículas de portador finas y gruesas, la relación entre las partículas de portador finas y las partículas de portador gruesas está comprendida entre 1: 99 y 40: 60 por ciento en peso, preferiblemente entre 5:95 y 30:70 por ciento en peso, incluso más preferiblemente entre 10:90 y 20:80 por ciento en peso.

65

Ventajosamente, las partículas de portador finas y/o gruesas adicionales incluyen desde 0.02 hasta 10 por ciento en peso de las partículas de aditivo del peso de la formulación final, preferiblemente desde 0.05 hasta 5% p/p, más preferiblemente desde 0.1 hasta 1 por ciento en peso del peso total de la formulación final.

5 En una realización adicional, el portador adicional comprende una fracción de portador fina y una fracción de portador gruesa como se definió en la página 18, líneas 10-15. Se puede preparar la fracción de portador fino de acuerdo con los métodos descritos en la solicitud de patente WO 01/78693, cuyas enseñanzas se incorporan por completo en la presente solicitud.

10 Las partículas de portador finas y las partículas de aditivo se co-micronizan para reducir su tamaño de partícula a un MMAD de menos de 35 micras, y opcionalmente hacer que las partículas de aditivo completa o parcialmente, continua o discontinuamente recubran la superficie de partículas de excipiente. Luego se combina la mezcla resultante con las partículas de portador gruesas, de tal manera que las partículas de fracción de portador finas se adhieren a la superficie de las partículas de portador gruesas.

15 Alternativamente, se puede preparar la fracción de portador fino al mezclar en una mezcladora de alta energía las partículas de portador finas y las partículas de aditivo que tienen un MMD de menos de 35 micras.

20 En una realización preferida de la invención, las partículas de portador adicionales consisten en una fracción de portador fina y una fracción de portador gruesa, como se definió anteriormente, en donde la fracción de portador fino está compuesta desde 90 hasta 99 por ciento en peso de partículas de monohidrato de α -lactosa, y desde 10 hasta 1 por ciento en peso de partículas de estearato de magnesio, preferiblemente desde 98 hasta 2, y la relación entre la fracción de portador fina y la fracción de portador gruesa elaborada de partículas de monohidrato de α -lactosa es desde 15 hasta 85 hasta 5:95, preferiblemente 10 hasta 90 por ciento en peso.

25 Ventajosamente, las partículas de estearato de magnesio recubren por lo menos parcialmente, la superficie de las partículas de portador finas o gruesas.

30 La formulación de la invención tiene una densidad aparente antes de sedimentar de por lo menos 0.5 g/ml, preferiblemente desde 0.6 hasta 0.7 g/ml, y un índice Carr menor de 25, preferiblemente menor de 15.

La formulación de la invención puede estar en la forma de "gránulos duros", obtenidos al someter la mezcla a un proceso de esferonización.

35 El término "gránulos duros" significa unidades esféricas o semiesféricas cuyo núcleo está elaborado de partículas de portador gruesas que se separan fácilmente cuando se suministran.

El término "esferonización" significa el proceso de "redondeo" de las partículas, que ocurre durante el tratamiento.

40 Se llevará a cabo la etapa de esferonización al mezclar la fracción de portador gruesa y la fracción de portador fina en una mezcladora adecuada, por ejemplo, mezcladoras de tambor, tal como una mezcladora Turbula, mezcladoras rotativa o mezcladoras de alta energía, tal como una mezcladora Diosna, durante por lo menos 5 minutos, preferiblemente durante por lo menos 30 minutos, más preferiblemente durante por lo menos dos horas, incluso más preferiblemente durante cuatro horas. En una forma general, aquellos expertos en la técnica ajustarán el tiempo de mezcla y la velocidad de rotación de la mezcladora para obtener una mezcla homogénea.

45 La relación entre las micropartículas y las partículas de portador adicionales dependerá del tipo de dispositivo inhalador utilizado y la dosis requerida del ingrediente activo. La relación entre las micropartículas y las partículas de portador adicionales es de entre 5:95 y 0.1:99, preferiblemente 10:90 y 0.25:99.75 en peso, más preferiblemente entre 2:98 y 0.5:99.5 en peso.

50 Las micropartículas se mezclan con las partículas de portador en una mezcladora apropiada, preferiblemente una mezcladora Turbula, durante por lo menos 30 minutos, preferiblemente durante una hora, preferiblemente durante dos horas, más preferiblemente durante por lo menos tres horas, operando a una velocidad comprendida entre 8 y 72 r.p.m., preferiblemente a 16 o 32 r.p.m..

55 Después del mezclado, la uniformidad de contenido del ingrediente activo, expresada como desviación estándar relativa (RSD), es menor del 6%, preferiblemente menor del 5%, más preferiblemente igual/menor del 2.5%, incluso más preferiblemente igual o menor del 1.5%.

60 En determinados casos, y en particular en la presencia de ingrediente activo de muy baja concentración, cuando la homogeneidad del polvo y la ausencia de agregados es particularmente crítica para asegurar uniformidad de la dosis, la formulación de la invención se prepara de acuerdo al siguiente proceso.

65 Las partículas del ingrediente activo en una forma micronizada y un diluyente sólido terapéuticamente no activo que consiste de partículas micronizadas de un excipiente fisiológicamente aceptable, provechosamente una porción del

portador adicional que comprende partículas de portador finas y/o partículas de portador gruesas y opcionalmente partícula de aditivo, se obligan a pasar a través de un tamiz con el fin de facilitar la dispersión del ingrediente activo y evitar la formación de aglomerados.

5 Ventajosamente, en esta realización particular, la relación entre las partículas del ingrediente activo y las partículas de excipiente está comprendida entre 1:1 y 1:3 en peso, preferiblemente entre 1:1.5 y 1:2, y la relación entre las partículas de ingrediente activo y el diluyente sólido no terapéuticamente activo que consiste de partículas de excipiente y las partículas de portador adicionales está comprendida entre 1:10 y 1:100 en peso, preferiblemente entre 1:10 y 1:50, más preferiblemente entre 1:20 y 1:30 en peso.

10 El aditivo preferido es un lubricante, más preferiblemente estearato de magnesio.

Ventajosamente el tamaño de la malla de tamiz está comprendido entre 100 y 400 micras, preferiblemente entre 200 y 300 micras, y más preferiblemente es de 250 micras.

15 En una realización preferida, dicho proceso se lleva a cabo al utilizar partículas del ingrediente activo micronizadas, partículas de excipiente micronizadas, partículas de portador gruesas, y estearato de magnesio como aditivo, de una manera tal que la relación entre el ingrediente activo y las partículas de excipiente está entre 1:1.5 y 1 :2 en peso y la relación entre el ingrediente activo y el excipiente, partículas de portador gruesas y estearato de magnesio está entre 20 1:10 y 1:20 en peso.

En una realización más preferida, las partículas de excipiente micronizadas, estearato de magnesio y las partículas de portador gruesas se premezclan en una relación comprendida entre 14.7:0.3:85 y 5:0.2:94.8 en peso, preferiblemente 25 9.8:0.2:90 en peso, antes de agregar las micropartículas del ingrediente activo y hacer pasar la mezcla a través del tamiz.

En dicha realización, el excipiente y el portador grueso consisten de monohidrato de α -lactosa y MMD del excipiente está comprendido entre 2 μ m y 15 μ m.

30 Los procesos adicionalmente incluyen la etapa de adición al combinar la mezcla resultante del proceso para tamizado con el portador adicional en tal una manera que el porcentaje del ingrediente activo en la formulación final está comprendido entre 0.005 y 0.05% en peso total de la formulación final. Se puede llevar a cabo el proceso de mezclado como se reporta en la página 20, líneas 19-23.

35 Se debe entender que las referencias aquí a agonistas β_2 incluyen cualesquier derivados farmacológicamente aceptables en particular sales, solvatos y solvatos de sales.

Ejemplos de fármacos de alta potencia respiratoria son los β_2 -agonistas de acción prolongada, tales como 8-hidroxi-5- 40 [(1R)- 1-hidroxi-2-[[[(1R)- 2-(4-metoxifenil) -1- metiletil]amino]etil-2(1H) -quinolinona y sus sales.

Las sales adecuadas, para los propósitos de la invención, incluyen sales de clorhidrato, fosfato, salicilato y mandelato.

La sal preferida es la sal de clorhidrato, algunas veces también denominada como TA 2005 y reportada en lo siguiente con el código experimental CHF 4226.

45 Las partículas activas preferiblemente comprenden CHF 4226.

Ventajosamente, la dosis nominal de CHF 4226 está en el rango de 0.5 a 8 μ g, preferiblemente entre 1 a 4 μ g, más preferiblemente 1 a 2 μ g, o 2 a 4 μ g.

50 Una realización particular de la invención se relaciona con clorhidrato de 8-hidroxi-5- [(1R) -1-hidroxi-2- [[[(1R)-2- (4-metoxifenil) -1-metiletil]amino] etil-2(1H) –quinolinona o CHF 4226, en una formulación en polvo que comprende micropartículas de excipiente y, opcionalmente, partículas de portador finas y/o gruesas adicionales, y/o un aditivo, de acuerdo con las definiciones en la presente solicitud, en donde el CHF 4226 está presente en una cantidad entre 55 0.005% y 0.05% en peso total de la formulación final.

En una realización más particular de la invención, la formulación comprende micropartículas de CHF 4226 en una cantidad comprendida entre 0.005 y 0.05%, las micropartículas de excipiente elaboradas de monohidrato de α -lactosa con un MMD comprendido entre 2 y 15 micras, partículas de portador gruesas elaboradas de monohidrato de α -lactosa con un MD comprendido entre 212 y 355 micras, y estearato de magnesio y se prepara de acuerdo con el proceso descrito de la página 25, línea 23 a página 26, línea 13.

60 Si se desea, las partículas activas pueden comprender CHF 4226 en combinación con ingredientes activos adicionales seleccionados del grupo de corticosteroides, tales como budesonida y sus epímeros, dipropionato de beclometasona, acetonida de triamcinolona, propionato de fluticasona, flunisolida, furoato de mometasona, rofleponida y ciclesonida; el grupo de agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, tales como bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, bromuro 65

de tiotropio, bromuro de glicopirrolato o revatropato, y sus enantiómeros; el grupo de inhibidores de fosfodiesterasa-4 (PDE-4), tales como cilomilast y roflumilast, y sus combinaciones, siempre y cuando sean compatibles entre sí bajo condiciones de almacenamiento y uso.

5 Cuando están presentes, los ingredientes activos adicionales se agregan al primer ingrediente activo y/o a las partículas de excipiente, opcionalmente en la presencia de partículas de portador adicionales luego se co-mezclan y opcionalmente se co-tamizan o co-mezclan y comuelen de acuerdo con las enseñanzas reportadas anteriormente para formar las micropartículas.

10 La formulación de la invención es particularmente apropiada para suministrar ingredientes activos en bajas concentraciones de dosis, al utilizar un dispositivo DPI de resistencia alta o media.

La formulación también puede comprender componentes adicionales, tales como agentes saborizantes.

15 La invención se ilustra en los siguientes ejemplos.

En vista de la descripción en la presente solicitud, el experto en la técnica sería capaz de reproducir las enseñanzas proporcionadas aquí al utilizar otras clases de excipientes o portadores adicionales, y sus mezclas.

20 Ejemplo 1 - Preparación de micropartículas que contienen clorhidrato de CHF 4226 como ingrediente activo y diferentes tipos de monohidrato de α -lactosa a través de co-molido a diferentes presiones.

25 Se mezclaron clorhidrato de CHF 4226 micronizado y diferentes tipos de monohidrato de α -lactosa en diferentes relaciones de peso, en una mezcladora Turbula durante un periodo de tiempo de mezclado apropiado a 32 r.p.m., luego se comuelen en un aparato de molido a chorro a diferentes condiciones de operación, con el fin de obtener distribución de tamaño de partícula diferente.

30 Las micropartículas se caracterizaron en términos de uniformidad de distribución del ingrediente activo, tamaño de partícula y densidades aparentes.

El tamaño de partícula de las micropartículas obtenidas se determina a través de un análisis de difracción láser. Los parámetros que se toman en consideración fueron: i) el VD en micra del 10% 50%, y 90% de las partículas expresadas como $d(v, 0.1)$, $d(v, 0.5)$ y $v(d, 0.9)$, respectivamente, los cuales corresponden al diámetro de masa, asumiendo una densidad independiente del tamaño para las partículas. ii) la polidispersión del polvo, es decir el ancho de la distribución del tamaño de partícula, que se expresa como el lapso ($\text{lapso} = [d(v, 0.9) - d(v, 0.1)] / d(v, 0.5)$) de acuerdo con Chew NY et al J Pharm Pharmaceut Sci 2002, 5, 162-168).

Se calculan las densidades aparentes de acuerdo con el método que se reporta a continuación.

40 Se vierten mezclas en polvo (100 g) dentro de un cilindro de vidrio graduado, y se lee el volumen aparente no sedimentado V_0 ; la densidad aparente antes de sedimentación (densidad de vertido, dv) se calcula dividiendo el peso de la muestra por el volumen V_0 . Después de 1250 golpes ligeros con el aparato descrito, se lee el volumen aparente después de sedimentación (V_{1250}) y se calcula la densidad aparente después de sedimentación (densidad compactada, ds).

45 Los datos relevantes se reportan en la Tabla 1.

Tabla 1 - Distribución del tamaño de partícula de las diferentes composiciones

	Tanda 1	Tanda 2	Tanda 3	Tanda 4
Relación entre el ingrediente activo y el excipiente (p/p)	1:24	1:24	1:49	1:49
Tipo de lactosa	Capsulac®	Capsulac®	Capsulac®	Spherolac®
Tamaño de partícula de partida (μm)	212-355	212-355	212-355	50-400
Tamaño de partícula Final (μm)				
$d(v, 0.1)$	1.06	0.69	1.10	1.07
$d(v, 0.5)$	2.79	1.66	2.79	2.64
$d(V, 0.9)$	6.03	3.05	5.66	5.21
lapso	1.78	1.42	1.63	1.57
Densidad aparente (g/ml)				
Densidad de vertido (ds)	-	-	0.75	-
Densidad compactada (ds)	-	-	1.04	-

50 Todas las preparaciones mostraron una buena uniformidad de distribución del ingrediente activo ya que exhibieron una RSD menor de 6%.

5 Como se puede apreciar a partir de la Tabla 1, se obtuvieron diferentes distribuciones de tamaño de partícula de las micropartículas, variando la velocidad de carga a la cual opera el aparato de molido a chorro. Todas las fracciones de micropartículas tienen por lo menos 10% de las partículas con un MD mayor que 0.5 micras y un MMD mayor de 2 micras, excepto la Tanda 2. Las diferentes tandas de micropartículas luego se agregan a un portador hecho de partículas más gruesas. Las tandas 1, 3 y 4 se dispersaron uniformemente dentro del portador y luego de un tiempo de mezclado apropiado no se observaron aglomerados. En la formulación preparada partiendo de la tanda 2, constituida de micropartículas que tienen una MMD menor de 2 micras, los aglomerados continuaron aún presentes luego de un tiempo más largo, por ejemplo 10 horas de mezclado.

10 Los aglomerados se aíslan al tamizar, y su distribución de tamaño de partícula se determina mediante análisis de difracción láser.

Los resultados se reportan en la Tabla 2, para comparación con la distribución de tamaño de partícula de la tanda 2.

15 Tabla 2 - Distribución de tamaño de partícula de los aglomerados

Tamaño de partícula (µm)	Aglomerados (10 min.)	Tanda 2
d(v, 0.1)	0.49	0.69
d(v, 0.5)	1.38	1.66
d(v, 0.9)	2.85	3.05
Lapso	1.71	1.42

20 A partir del análisis, parecería que los aglomerados se forman por las partículas más finas de la fracción de micropartículas compuestas por el excipiente y el ingrediente activo.

Se deduce que las fracciones que tienen el d(v, 0.1) y d(v, 0.5) de las partículas se mueve hacia tamaños más finos, es decir, igual o menor de 0.5 micras y menor de 2 micras, respectivamente, dan origen a aglomerados estables que no se pueden dispersar incluso después de largos tiempos de mezclado (más de 10 horas). Esto va en detrimento de la uniformidad de distribución del ingrediente activo en la formulación final.

25 Ejemplo 2 - Preparación de micropartículas constituidas de clorhidrato de CHF 4226 y diferentes tipos de monohidrato de α-lactosa mediante co-mezclado

30 Se mezclan clorhidrato de CHF 4226 micronizado que tiene un MMD de 1.8 micras y monohidrato de α-lactosa micronizada que tiene un MMD de aproximadamente 12.5 micras en una relación 1:2, 1:9, 1:24 y 1:99 por ciento en peso en un mortero para obtener diferentes tandas de micropartículas.

35 Las micropartículas se caracterizaron en términos de tamaño de partícula (análisis de difracción láser) y de uniformidad de distribución del ingrediente activo.

Los resultados se reportan en la Tabla 3.

Tabla 3 - Parámetros tecnológicos de las micropartículas

	Tanda 1	Tanda 2	Tanda 3	Tanda 4
Relación	1:2	1:9	1:24	1:99
Distribución de tamaño (µm)				
d(v, 0.1)	0.56	1.02	1.53	2.50
d(v, 0.5)	2.09	5.19	9.92	12.92
d(v, 0.9)	23.93	29.2	54.32	51.70

40 Todas las tandas de micropartículas mostraron una buena uniformidad de distribución del ingrediente activo, ya que exhiben un RSD menor de 6% y, en todos los casos, por lo menos 10% de las partículas tienen un MD mayor de 0.5 micras con un MMD mayor de 2 micras e igual o menor de 15 micras.

45 Las diversas tandas de micropartículas luego se agregan a un portador elaborado de partículas gruesas. Las tandas 2, 3 y 4 se dispersan uniformemente en la formulación final. En esta clase de preparación se puede observar que la Tanda 1, en donde la relación entre el ingrediente activo y el excipiente es 1:2, no exhibe una buena uniformidad de distribución del ingrediente activo y el RSD es de 13.27%.

50 Ejemplo 3 - Preparación de una formulación que consiste en micropartículas elaboradas de clorhidrato de CHF 4226 y monohidrato de α-lactosa co-micronizados, en una relación 1:49 p/p, y un portador que comprende una fracción de portador fina y una fracción de portador gruesa.

a) preparación de la fracción de portador fina.

55

ES 2 566 618 T3

Se comuelen monohidrato de α -lactosa Spherolac® 100 con un MD de partida de 50 a 400 micras (MMD de aproximadamente 170 micras) y estearato de magnesio con un MD de partida de 3 a 35 micras (MMD de aproximadamente 10 micras), en una relación 98:2 en porcentaje en peso en un aparato de molido a chorro

5 b) Adición de la fracción de portador fina a la fracción de portador gruesa.

Se colocan 89.5 por ciento en peso de monohidrato de α -lactosa Capsulac® (212-355 micras) en un recipiente de acero inoxidable de 240 ml, luego, se agrega 10 por ciento en peso de la fracción de portador fina. La mezcla se combina en una mezcladora Turbula durante 4 horas a 32 r.p.m. para obtener el portador.

10

c) Adición de la fracción de micropartículas al portador.

15 Se agregan clorhidrato de CHF 4226 y monohidrato de α -lactosa Capsulac® (212-355 micras) en relación 1:49 por ciento de la Tanda 3 del ejemplo 1 al portador en una cantidad adecuada con el fin de obtener una relación de 1 μ g de ingrediente activo a 10 mg de formulación final, y se mezclan en una mezcladora Turbula durante 3 horas a 32 r.p.m. La cantidad de estearato de magnesio en la formulación final es de 0.2 por ciento en peso.

Ejemplo 4 - Caracterización tecnológica de la formulación del Ejemplo 3

20 La formulación del Ejemplo 3 de caracteriza a través de sus parámetros de densidad/flotabilidad y uniformidad de distribución del ingrediente activo.

Las densidades aparentes se calculan como las reportadas en el Ejemplo 1.

25 Se probaron las propiedades de flotabilidad de acuerdo al método reportado adelante.

Las mezclas de polvo (aproximadamente 110 g) se vierten en un embudo seco equipado con un orificio de diámetro apropiado que se bloquea por el medio adecuado. La abertura inferior del embudo se desbloquea y se registra el tiempo necesario para que la muestra completa fluya afuera del embudo. La flotabilidad, se expresa en segundos y décimas de segundo en relación a 100 g de muestra.

30

La flotabilidad también se avalúa con el índice de Carr, de acuerdo a la siguiente formula:

$$\text{Índice de Carr (\%)} = \frac{ds - dv}{ds} \times 100$$

35 Un índice de Carr de menos de 25 se considera usualmente como indicador de buenas características de flotabilidad.

La uniformidad de distribución del ingrediente activo se evalúa mediante retiro de 10 muestras, cada una equivalente a aproximadamente una dosis única, desde diferentes partes de la mezcla.

40 Los resultados se reportan en la Tabla 4.

Tabla 4 - Parámetros tecnológicos de la formulación

Densidad aparente	
Densidad de vertido (d_v)	0.68 g/ml
Densidad compactada (d_s)	0.77 g/ml
Flotabilidad	
Velocidad de flujo a 4 mm \varnothing	140.6 s/100 g
Índice de Carr	11.7
Uniformidad de distribución del ingrediente activo RSD	2.5%

45 La formulación de la invención muestra una buena uniformidad de distribución del ingrediente activo como lo demuestran los bajos RSD. También exhibe propiedades de flujo muy buenas como lo demuestran los índices de Carr; este parámetro es muy importante para obtener consistencia de la dosis medida cuando se utilizan inhaladores de polvo seco de múltiples dosis.

50 Ejemplo 5 - Determinación del desempeño del aerosol de la formulación del Ejemplo 3

Se carga una cantidad de polvo para inhalación en un inhalador de polvo seco de múltiples dosis.

55 La evaluación del desempeño del aerosol se efectúa utilizando el aparato Multi Stage Liquid Impinger (MSLI) (Aparato C), de acuerdo con las condiciones reportadas en Eur Ph 4th Ed 2004, par 2.9.18, páginas 213-219. Luego de la aerosolización de 10 dosis, se desarma el aparato MSLI y se recuperan las cantidades de fármaco depositadas

5 mediante lavado con una mezcla de solventes, y luego se cuantifican mediante Cromatografía Líquida de Alto Desempeño (HPLC). Se calculan los siguientes parámetros: i) la dosis suministrada que es la cantidad de fármaco suministrada desde el dispositivo recuperada en el impactador; ii) la dosis de partículas finas (FPD) que es la cantidad de dosis suministrada recuperada por debajo de 5 micras; iii) la fracción de partícula fina (FPF) que es el porcentaje de dosis de partículas finas en relación con la dosis suministrada que alcanza la etapa 2 del (MSLI), iv) el MMAD.

Los resultados en términos de desempeño del aerosol se reportan en la Tabla 5.

10 Tabla 5 - Desempeño del aerosol

Dosis suministrada	FPD	FPF	MMAD
µg	µg	%	µm
0.82	0.44	53.9	1.53

Los desempeños del aerosol de la formulación son muy buenos con más de 50% de FPF.

15 Ejemplo 6 - Formulación que consiste en micropartículas elaboradas de clorhidrato de CFC 4226 y monohidrato de α-lactosa en diferentes relaciones de p/p obtenidas al co-mezclar partículas pre-micronizadas, y un portador que comprende una fracción de portador fina y una fracción de portador gruesa.

a) Preparación de las formulaciones.

20 El portador se prepara como se describe en el Ejemplo 3.

Las micropartículas se preparan como se describe en el Ejemplo 2.

25 Las micropartículas se agregan al portador en una cantidad apropiada con el fin de obtener una relación de 1 µg de ingrediente activo a 10 mg de formulación final, y se mezclan en una mezcladora Turbula durante una hora a 32 r.p.m.

b) Caracterización tecnológica de las formulaciones finales.

30 Las comulaciones finales se caracterizan por sus parámetros de densidad/flotabilidad y uniformidad de distribución de ingrediente activo, como se reporta en el Ejemplo 4.

Los resultados se reportan en la Tabla 6.

35 Tabla 6 – Parámetros tecnológicos de la formulación final

Relación	1:9	1:24	1:99
Densidad aparente			
Densidad de vertido (d _v) –g/ml-	0.67	0.66	0.67
Densidad compactada (d _s) –g/ml-	0.74	0.74	0.74
Flotabilidad			
Velocidad de flujo a 4 mm Ø –s/100	136.4	145.2	141.2
Índice de Carr	9.5	10.8	9.5

c) Determinación del desempeño del aerosol de las formulaciones finales. El desempeño del aerosol se determina como se reporta en el ejemplo 5.

40 Los resultados se reportan en la Tabla 7.

Tabla 7 – Desempeños del aerosol

Relación	Dosis suministrada	FPD	FPF	MMAD
	µg	µg	%	µm
1:9	1.00	0.46	47.1	1.72
1:24	0.82	0.44	53.9	1.53
1:99	1.00	0.54	53.3	1.42

45 Todas las formulaciones muestran excelentes características en términos de ya sea uniformidad de distribución del ingrediente activo (RSD menor de 5%) y desempeño del aerosol.

En el caso de la relación 1: 24 y 1:99 se ha logrado un FPF mayor de 50%.

Ejemplo 7 - Preparación de una formulación que comprende micropartículas de CHF 4226, micropartículas de excipiente, partículas de portador gruesas y estearato de magnesio.

5 a) preparación de un diluyente sólido no terapéuticamente activo que consiste de una mezcla de micropartículas de excipiente, partículas de portador gruesas y estearato de magnesio.

10 Las partículas de monohidrato de α -lactosa con un MD comprendido entre 1 y 15 micras, y un MMD comprendido entre 3 y 7 micras, se mezclan con estearato de magnesio y las partículas de portador gruesas del monohidrato de α -lactosas con un MD comprendido entre 212 y 355 micras en una relación 9.8:0.2:90 en peso, respectivamente.

15 b) A aproximadamente 60 g de la mezcla a) se agregan 3.2 g de CHF4226 micronizado de tal una manera que la relación entre el ingrediente activo y el diluyente sólido no terapéuticamente activo es de aproximadamente 1: 20 en peso y la mezcla resultante se tamiza a través de una malla de 250 μ m.

20 c) La mezcla obtenida en la etapa b) luego se agrega a la mezcla de diluyente sólido restante a) para tener una cantidad de 4 μ g del ingrediente activo en 10 mg de la formulación final (0.04%) y se mezcla en una mezcladora Turbula industrial durante 1 hora a 16 r.p.m. La cantidad de estearato de magnesio en la formulación final es 0.2 por ciento en peso.

25 La formulación se caracteriza por sus parámetros de densidad/flotabilidad, uniformidad de distribución del ingrediente activo y desempeño del aerosol.

Las densidades aparentes se calculan como se reportaron en el Ejemplo 1. Las propiedades de flotabilidad y la uniformidad de distribución se determinan como se reportaron en el Ejemplo 4.

30 La evaluación del desempeño del aerosol se lleva a cabo por medio de un Andersen Cascade Impactor de acuerdo con las condiciones reportadas en el Eur Ph 3rd Ed Suppl. 2001, par 2.9.18 páginas 123-124, que determina los mismos parámetros reportados en el Ejemplo 5.

Los resultados se reportan en las Tablas 8 y 9.

Tabla 8 - Parámetros tecnológicos de la formulación

Densidad aparente	
Densidad de vertido(d_v)	0.68 g/ml
Densidad compactada (d_s)	0.77 g/ml
Flotabilidad	
Velocidad de flujo a 4 mm \varnothing	110.8 s/100 g
Uniformidad de distribución del ingrediente activo RSD	1.0%

35 Tabla 9 - Desempeño del aerosol de la formulación

Dosis suministrada	FPD	FPF	MMAD
μ g	μ g	%	μ m
3.0	1.9	63.7	2.0

40 Como se puede apreciar, la formulación de la invención muestra una buena uniformidad de la distribución del ingrediente activo como se demuestra por el RSD bajo así como también muy buenas características de flujo como se demuestra por la velocidad de flujo. También el desempeño del aerosol de la formulación es muy bueno con más del 60% de FPF.

45 Más aún, el ingrediente activo en la formulación se volvió estable física y químicamente después de almacenamiento durante tres meses en un almacén bajo condiciones ambientales controladas, como se demuestra por el ensayo de CHF 4226 que permanece sustancialmente sin cambios y permaneció sin cambio el desempeño del aerosol después de almacenamiento en donde la dosis suministrada es de 3.0 μ g. Más aún no se detectó ninguna degradación de los productos.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación en polvo para uso en un inhalador de polvo en seco, el polvo comprende:
- 5 i) desde 0.5 hasta 5.0 por ciento en peso de micropartículas que consisten de un ingrediente activo que pertenece a la clase de agonistas beta₂ de acción prolongada de concentración de dosificación baja que tiene una dosis nominal terapéutica igual a o menor de 4 µg (microg) sobre cada accionamiento del inhalador de polvo y micropartículas de monohidrato de alfa-lactosa en una relación de entre 1:5 y 1: 100 en peso,
- 10 ii) desde 99.5 hasta 95 por ciento en peso de un portador que comprende partículas gruesas de monohidrato de alfa-lactosa que tienen un diámetro de masa de entre 150 y 400 micras, un índice de fisura de no menos de 1.5 y un coeficiente de rugosidad de por lo menos 1.25
- en donde ambas micropartículas de i) tienen:
- 15 - el diámetro medio de masa (MMD) comprendido entre 2 y 15 µm (micras);
 - el d(0.1) mayor de 0.5 µm; y
 - el d(0.9) menor de 60 µm.; y
- 20 en donde dicha formulación tiene una densidad aparente antes de sedimentación de por lo menos 0.5 g/ml.
2. La formulación en polvo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la relación entre las micropartículas del ingrediente activo y las micropartículas de monohidrato de alfa-lactosa está comprendida entre 1:9 y 1:90.
- 25 3. La formulación en polvo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el MMD de las micropartículas de monohidrato de alfa-lactosa está comprendido entre 2 y 10 µm.
4. La formulación en polvo de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el MMD de las micropartículas de monohidrato de alfa-lactosa está comprendido entre 3 y 7 µm.
- 30 5. La formulación en polvo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde las partículas gruesas de la [fracción] ii) tienen un diámetro de masa de entre 212 y 355 micras.
6. La formulación en polvo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el volumen de intrusión total de las partículas gruesas de [fracción] ii) es de por lo menos 0.8 cm³.
- 35 7. La formulación en polvo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la densidad aparente antes de sedimentación está comprendida entre 0.6 y 0.7 g/ml.
- 40 8. La formulación en polvo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende adicionalmente un corticosteroide seleccionado del grupo que consiste de budesonida y sus epímeros, dipropionato de beclometasona, furoato de mometasona, flunisolida, ciclesonida, rofleponida, propionato de fluticasona y acetona de triamcinolona.
9. La formulación en polvo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que comprende adicionalmente un agente anticolinérgico/antimuscarínico seleccionado del grupo que consiste de bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, bromuro de tiotropio, bromuro de glicopirrolato, revatropato y sus enantiómeros.
- 45 10. La formulación en polvo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que comprende adicionalmente un inhibidor de fosfodiesterasa-4 (PDE-4).
- 50 11. Un proceso para la preparación de una formulación en polvo de acuerdo con la reivindicación 1 en donde las micropartículas de la [fracción] i) se preparan al mezclar primero y luego micronizar los dos componentes juntos mediante molido.
- 55 12. Un proceso para la preparación de una formulación en polvo de acuerdo con la reivindicación 1 en donde las micropartículas de la [fracción] i) se micronizan en forma separada y luego se combinan mediante mezclado.
13. Un inhalador de polvo en seco de resistencia alta o media cargado con una formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.