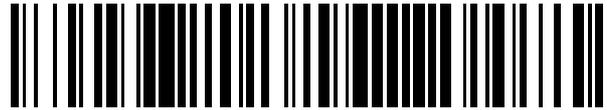


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 578 227**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2011 E 11705573 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 2538922**

54 Título: **Formulación de composiciones para el tratamiento de las afecciones inflamatorias**

30 Prioridad:

02.03.2010 GB 201003462

25.02.2010 GB 201003176

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

21.07.2016

73 Titular/es:

**ANDI-VENTIS LIMITED (100.0%)
Phalea&Matheos Matheou Str., Ay. Athanasios
Industrial Estate
Limassol CY-3604, CY**

72 Inventor/es:

RIPAMONTI, DR ARNALDO

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 578 227 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulación de composiciones para el tratamiento de las afecciones inflamatorias

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para la formulación de composiciones farmacéuticas que comprenden un agonista β_2 -adrenérgico y un glucocorticoide.

Antecedentes de la invención

Composiciones farmacéuticas que comprenden glucocorticoides y agonistas β_2 -adrenérgicos selectivos se utilizan para el tratamiento de afecciones o trastornos inflamatorios, en particular, enfermedades respiratorias, tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y rinitis. Estas composiciones se formulan por lo general como polvos estables, idóneos para la administración por vía de inhalación oral o nasal.

Las composiciones para el tratamiento de los trastornos respiratorios suelen comprender los compuestos formoterol y budesónida, bien en combinación o como formulaciones monoterápicas para la administración secuencial por separado.

El formoterol ((*RS,SR*)-*N*-[2-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[1-(4-metoxifenil)propan-2-ilamino]etil]fenil]formamida) es un agonista β_2 -adrenérgico muy potente y selectivo con una acción prolongada cuando se inhala. En comparación con otros compuestos β_2 -adrenérgicos, tiene una estructura química única con un grupo formamido sustituido en el anillo de benceno. También tiene dos átomos de carbono asimétricos en la molécula, lo que le permite tener cuatro estereoisómeros. El formoterol inhalado funciona como otros agonistas β_2 -adrenérgicos, lo que causa broncodilatación por la relajación del músculo liso de las vías aéreas para tratar la exacerbación del asma. La acción prolongada del formoterol se produce porque las moléculas de formoterol se difunden inicialmente a través de la membrana plasmática de las células pulmonares y, a continuación, se liberan lentamente de vuelta al exterior, donde entran en contacto con los receptores β_2 -adrenérgicos. Se ha demostrado que el formoterol inicia su acción con más rapidez que otros compuestos β_2 -adrenérgicos como resultado de la menor lipofilia, y también se ha demostrado que es más potente; se ha demostrado que una dosis de 12 μg de formoterol equivale a una dosis de 50 μg de salmeterol, que es un compuesto β_2 -adrenérgico de acción rápida.

La budesónida (16,17-(butilidonebis(oxi))-11,21-dihidroxi-(11- β ,16- α)-pregna-1,4-dién-3,20-diona) es un glucocorticoide que tiene un metabolismo alto de primer paso y, a diferencia de otros corticoides, influye poco en el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal y tiene menos incidencia de manifestaciones sistémicas que los compuestos similares. Como tal, la budesónida es un glucocorticoide preferido para ser usado en las composiciones para el tratamiento de las afecciones inflamatorias.

Las composiciones farmacéuticas diseñadas para la inhalación se formulan por lo general asociadas a vehículos o diluyentes, tales como la lactosa, para facilitar la dosificación desde el inhalador. Estas formulaciones consisten por lo general en partículas gruesas del vehículo junto con partículas finas del uno o varios fármacos, facultativamente junto a partículas pequeñas del vehículo o del diluyente. Una alternativa de tal formulación es formar aglomerados de las partículas pequeñas del uno o varios fármacos y el vehículo o diluyente.

Las composiciones farmacéuticas para el tratamiento de las enfermedades respiratorias que comprenden formoterol o enantiómeros del mismo, como el componente selectivo que es agonista β_2 -adrenérgico, y la budesónida, como el componente glucocorticoide, están disponibles en el mercado con el nombre comercial Symbicort™. Las composiciones que comprenden el formoterol como único ingrediente activo están disponibles con los nombres comerciales que incluyen Foradil™, Oxeze™ y Performist™. Las composiciones que comprenden la budesónida como único ingrediente activo están disponibles con los nombres comerciales Pulmicort™ (inhalación nasal) y Rhinocort™ (inhalación oral).

Los procedimientos actuales para la formulación de las composiciones farmacéuticas descritas más arriba se describen en las publicaciones de la técnica anterior que incluyen las patentes europeas EP 1289506 y EP 1462100 y la solicitud de patente internacional WO 0189492, y comprende las etapas generales siguientes:

1. mezclar el primer ingrediente activo con el vehículo o diluyente, y micronizar la mezcla;
2. facultativamente, añadir más vehículo o diluyente micronizado a la mezcla;
3. añadir y mezclar el segundo ingrediente activo premicronizado, que está facultativamente premezclado con el vehículo o diluyente micronizado; y
4. someter la mezcla resultante a la aglomeración y esferonización, o bien añadir un vehículo o diluyente grueso.

Sin embargo, este procedimiento presenta una serie de desventajas, que incluyen el riesgo de formación de aglomerados indeseables. Además, el procedimiento está limitado, ya que es muy difícil ajustar la formulación de la

composición una vez que el procedimiento ha alcanzado una etapa avanzada.

Así pues, existe una necesidad en la técnica de procedimientos mejorados para formular composiciones farmacéuticas idóneas para la administración por vía de inhalación oral o nasal.

5 Tales procedimientos mejorados proporcionan un producto de alta calidad y permiten un mayor control y flexibilidad del procedimiento de formulación.

Compendio de la invención

La presente invención da a conocer un procedimiento mejorado para la formulación de una composición farmacéutica que comprende un agonista β_2 -adrenérgico o un glucocorticoide, que comprende las etapas de:

- (i) mezclar un excipiente grueso y un excipiente microfino y tamizar la mezcla resultante;
- 10 (ii) mezclar el agonista β_2 -adrenérgico con un excipiente microfino y tamizar la mezcla resultante;
- (iii) añadir el producto de la etapa (ii) a una porción de la mezcla obtenida en la etapa (i);
- (iv) mezclar y/o tamizar el producto obtenido en la etapa (iii); y por separado
- (v) mezclar un glucocorticoide con un excipiente microfino y tamizar la mezcla resultante;
- (vi) añadir el producto de la etapa (v) a una porción de la mezcla obtenida en la etapa (i); y
- 15 (vii) mezclar y/o tamizar el producto obtenido en la etapa (vi),

en donde la composición de glucocorticoide de la etapa (vii) se combina con el agonista β_2 -adrenérgico de la etapa (iv) y la composición resultante se tamiza y se mezcla.

20 El procedimiento de la presente invención también puede comprender la etapa adicional de diluir el producto de la etapa (iv) con la mezcla de excipientes obtenida de acuerdo con la etapa (i), y mezclarlo y/o tamizarlo para producir una mezcla final.

Descripción de los dibujos

La figura 1 es un diagrama de flujo que resume el procedimiento de la invención.

Descripción detallada de la invención

25 La presente invención da a conocer un procedimiento mejorado para la formulación de una composición farmacéutica que comprende un agonista β_2 -adrenérgico o un glucocorticoide. Tales composiciones, que se formulan como polvos estables idóneos para la administración por vía de inhalación oral o nasal, son útiles para el tratamiento de afecciones o trastornos inflamatorios, en particular las enfermedades respiratorias, tales como asma, EPOC y rinitis.

El procedimiento para formular la composición farmacéutica comprende las etapas de:

- 30 (i) mezclar un excipiente grueso y un excipiente microfino, y tamizar la mezcla resultante;
- (ii) mezclar un agonista β_2 -adrenérgico con el excipiente microfino y tamizar la mezcla resultante;
- (iii) añadir el producto de la etapa (ii) a una porción de la mezcla obtenida en la etapa (i);
- (iv) mezclar y/o tamizar el producto obtenido en la etapa (iii); y por separado
- (v) mezclar un glucocorticoide con un excipiente microfino y tamizar la mezcla resultante;
- 35 (vi) añadir el producto de la etapa (v) a una porción de la mezcla obtenida en la etapa (i); y
- (vii) mezclar y/o tamizar el producto obtenido en la etapa (vi),

en donde la composición de glucocorticoide de la etapa (vii) se combina con el agonista β_2 -adrenérgico de la etapa (iv) y la composición resultante se tamiza y se mezcla.

40 En una realización, el procedimiento de la presente invención comprende la etapa adicional de diluir el producto de la etapa (iv) con la mezcla de excipiente obtenida de acuerdo con la etapa (i), y mezclar y/o tamizar para producir una mezcla final.

El procedimiento de la invención lleva asociadas numerosas ventajas. Tal y como se ilustra en la figura 1, los dos ingredientes activos (un agonista β_2 -adrenérgico y un glucocorticoide) se formulan totalmente por separado hasta las

etapas finales del procedimiento. Esto permite un mayor control y flexibilidad del procedimiento de formulación, ya que las dos formulaciones se pueden ajustar por separado antes de la combinación, o realmente no combinarlas en absoluto si lo que se necesitan son formulaciones activas monoterápicas.

5 Como tal, el procedimiento de la invención es un procedimiento modular; dos formulaciones independientes que contienen diferentes agentes activos se preparan en paralelo y es solo al final del procedimiento cuando es necesario decidir si se obtienen dos formulaciones activas monoterápicas, o bien una formulación única que combine ambos ingredientes activos.

10 A diferencia de las metodologías procedurales de la técnica anterior en las que el excipiente grueso se añade a la mezcla como una etapa final después de la combinación del primer y segundo activos, de acuerdo con la presente invención, el excipiente grueso se añade durante las etapas iniciales del procedimiento y está presente en la etapa en la que se combinan los dos ingredientes activos micronizados. Esto elude el riesgo de aglomeración entre los activos microfinos que ocasionaría la mezcla de dos activos microfinos en ausencia de un componente de vehículo o soporte.

15 Una ventaja más de formular dos productos por separado, en vez de combinar los ingredientes activos en las etapas iniciales del procedimiento de formulación, es que con cada agente activo se pueden utilizar diferentes tamices que tengan diferente número de malla. Esto da lugar a mezclas que tienen propiedades y funcionamiento diferentes en términos de uniformidad y de dosis o fracción respirable. Esto permite un mayor control del comportamiento de cada uno de los activos, lo que permite que los activos tengan diferentes tamaños de partícula, tal y como se desee de acuerdo con la aplicación *in vivo* o *in vitro*. Esto puede ser particularmente importante en el caso de una
20 combinación de activos que actúan selectivamente sobre receptores diferentes en las vías respiratorias (tales como los glucocorticoides y los agonistas β_2 -adrenérgicos). Tal control no es posible si los activos se combinan al comienzo del procedimiento de formulación (p. ej., se premezclan juntos y/o se micronizan juntos).

25 Preferiblemente, se utiliza un granulador oscilante para que los componentes se tamicen y se mezclen a la vez. El movimiento oscilante de la cabeza del granulador hace que la mayor parte del material acabe pasando a través de una red de tamizado, con lo que se posibilita un mayor control de las dimensiones de las partículas y del tiempo transcurrido para conseguir la uniformidad de producto que se necesita.

Finalmente, el procedimiento de la invención es ventajoso en el sentido de que es idóneo para la producción de lotes comerciales a gran escala.

30 La terminología «agonista β_2 -adrenérgico» se define en la presente memoria como cualquier miembro de la clase de compuestos que actúan sobre el receptor β_2 -adrenérgico, con lo que se ocasiona la relajación del músculo liso, lo que da lugar a la dilatación de las vías bronquiales, a la vasodilatación en el músculo y en el hígado, a la relajación del músculo uterino y a la liberación de insulina. Los compuestos de esta clase se pueden dividir en dos grupos: agonistas de acción rápida y agonistas de acción prolongada. Los agonistas β_2 -adrenérgicos de acción rápida incluyen el salbutamol, el levoalbutamol y la terbutalina. Los agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada
35 incluyen el salmeterol, el formoterol, el bambuterol y el clenbuterol. De acuerdo con la presente invención, se prefieren los agonistas de acción prolongada, más preferiblemente el formoterol, que puede estar en forma de una mezcla de enantiómeros o como un único enantiómero activo.

40 El término «glucocorticoide» se define en la presente memoria como cualquier miembro de la clase de hormonas esteroideas que se fijan al receptor de los glucocorticoides, lo que da lugar a la inducción de la expresión de las proteínas antiinflamatorias en el núcleo, y a la reducción de la expresión de las proteínas proinflamatorias en el citosol. Como tal, esta clase de compuestos es útil para el tratamiento de trastornos respiratorios que son resultado de una respuesta inflamatoria. Los glucocorticoides idóneos para ser usados de acuerdo con la presente invención incluyen propionato de fluticasona, furoato de mometasona, ciclesonida, budesónida, y epímeros, ésteres, sales y solvatos de los mismos. De acuerdo con la presente invención, el glucocorticoide preferido es la budesónida.

45 La composición formulada de acuerdo con el procedimiento de la presente invención comprende excipientes que funcionan como diluyentes o vehículos. El uno o varios excipientes pueden ser cualquier compuesto en polvo farmacéuticamente inactivo que tiene las propiedades idóneas respecto al flujo y al tamaño de partícula, que incluye glúcidos tales como la sacarosa o la lactosa. Un excipiente microfino se define por tener un tamaño de partícula cuyo diámetro es de menos de 10 μm , preferiblemente de 2 a 5 μm . Un excipiente grueso se define por tener un
50 tamaño de partícula cuyo diámetro es de 150 a 400 μm .

De acuerdo con la presente invención, se prefiere que los excipientes sean monohidrato de lactosa microfino y monohidrato de lactosa grueso. El monohidrato de lactosa es un disacárido que se produce en la naturaleza que consiste en un resto de glucosa y un resto de galactosa, y se obtiene de la leche. El monohidrato de lactosa microfino funciona como diluyente. El monohidrato de lactosa grueso funciona como soporte o vehículo, y está
55 presente en la composición a lo largo del procedimiento de formulación para impedir que se aglomeren los componentes particulados micronizados.

Las composiciones farmacéuticas formuladas de acuerdo con el procedimiento de la invención se pueden administrar por cualquier vía adecuada; no obstante, las vías de administración preferidas son la inhalación oral y

nasal, que permiten la introducción del uno o varios agentes terapéuticos en los pulmones.

Una realización del procedimiento de la presente invención se resume en la figura 1.

De acuerdo con la etapa (i) de la presente invención, el excipiente grueso, preferiblemente lactosa gruesa, se mezcla con el excipiente microfino, preferiblemente lactosa microfina, y se tamiza la mezcla resultante. En una realización preferida, el excipiente grueso que tiene una MMAD (mediana del diámetro aerodinámico por masa) de 200 a 250 μm se añade a una cantidad de excipiente microfino que tiene una MMAD de 2 a 5 μm , lo que corresponde a aproximadamente del 1 al 10% de la masa final, preferiblemente del 2 al 6%. Si el excipiente grueso se ha tamizado para conseguir el tamaño de partícula deseado (fase 1 de la figura 1), es preferible que se deje reposar durante una noche antes de mezclarlo con el excipiente microfino para permitir que se descargue la electricidad estática. La mezcla de excipientes gruesos y microfinos se mezcla exhaustivamente y se tamiza a través de una malla que tiene un diámetro de poro de 500 a 900 μm , preferiblemente un diámetro de poro de 600 a 700 μm , y a continuación se mezcla durante 10 a 40 minutos, preferiblemente de 10 a 30 minutos, y lo más preferiblemente de 20 a 30 minutos, a 6 rpm con un mezclador rotatorio (fase 2 de la figura 1). Es preferible utilizar un granulador oscilante cuando se tamiza la mezcla. La mezcla obtenida se deja reposar durante una noche para permitir que se descargue de electricidad estática.

De acuerdo con la etapa (ii) del proceso de la invención, un ingrediente activo, bien sea el agonista β_2 -adrenérgico, preferiblemente el formoterol, o bien sea el glucocorticoide, preferiblemente la budesónida, se añade a una porción del excipiente microfino de una manera gradual en varias etapas (fase 3 de la figura 1). Preferiblemente, los ingredientes activos se premicronizan antes de utilizarlos en el procedimiento de la invención, de tal manera que al menos el 80%, preferiblemente el 85%, más preferiblemente el 90% y lo más preferiblemente el 95%, del ingrediente activo tiene una MMAD de menos de 5 μm . Tales tamaños pequeños de partícula son necesarios para asegurar que los agentes activos alcanzan los pulmones después de la inhalación.

Si el ingrediente activo es el agonista β_2 -adrenérgico, se añade preferiblemente al excipiente microfino a una proporción de 1:20 a 1:1, más preferiblemente 1:10. Si el ingrediente activo es el glucocorticoide, se añade preferiblemente al excipiente microfino a una proporción de 3:1 a 1:3, más preferiblemente 1:1. A continuación, la mezcla resultante se tamiza con una malla que tiene un diámetro de poro de 400 a 700 μm , preferiblemente un diámetro de poro de 500 a 600 μm , y se deja reposar durante una noche (fase 5 de la figura 1; 5a y 5b corresponden a los dos activos diferentes). Esta etapa se puede llevar a cabo facultativamente por separado con el otro agente activo (fase 4 de la figura 1), lo que da lugar a dos mezclas independientes (5a y 5b), en donde cada una comprende un agente activo diferente (a saber, una comprende un agonista β_2 -adrenérgico y la otra comprende un glucocorticoide) y un excipiente microfino.

A continuación, una o ambas mezclas obtenidas en la etapa (ii) se añaden, por separado, a una porción de la mezcla de los excipientes gruesos y microfinos obtenida en la etapa (i) (fases 6a y/o 6b de la figura 1). Se prefiere la adición del 25% al 75% de las mezclas totales de agente activo a entre el 25% y el 75%, preferiblemente el 40% y el 60%, y lo más preferiblemente el 50%, de la mezcla de lactosa gruesa y microfina. La una o varias mezclas resultantes se mezclan exhaustivamente en un mezclador cúbico y se tamiza con una malla que tiene un diámetro de poro de 400 a 1000 μm , preferiblemente un diámetro de poro de 500 a 800 μm , más preferiblemente un diámetro de poro de 600 a 700 μm , para producir una mezcla semiacabada (fases 7a y 7b de la figura 1). Es preferible utilizar un granulador oscilante cuando se tamiza la mezcla.

La siguiente etapa es la preparación de la mezcla final (fase 8 de la figura 1). En esta etapa se puede obtener cualquiera de las tres formulaciones: una formulación combinada que comprende ambos agentes activos; una formulación que comprende el agonista β_2 -adrenérgico como el único agente activo; y/o una formulación que comprende el glucocorticoide como el único agente activo.

Para obtener una formulación combinada, las dos mezclas semiacabadas se combinan y se diluyen con una mezcla de excipientes gruesos y microfinos equivalente a la obtenida en la etapa (i). La mezcla resultante se mezcla durante 1 a 10 minutos, preferiblemente de 1 a 5 minutos, y lo más preferiblemente de 1 a 3 minutos, y/o se tamiza directamente a través de una malla que tiene un diámetro de poro de 400 a 1000 μm , preferiblemente un diámetro de poro de 500 a 800 μm , y más preferiblemente un diámetro de poro de 600 a 700 μm . De nuevo, es preferible utilizar un granulador oscilante cuando se tamiza la mezcla. La mezcla final se mezcla de nuevo durante 1 a 5 minutos, preferiblemente de 1 a 2 minutos, a 6-10 rpm con un mezclador rotatorio y se deja reposar durante una noche para que se descargue la electricidad estática.

Para obtener las formulaciones independientes, la una o dos mezclas semiacabadas se diluyen (por separado) con una mezcla de excipientes gruesos y microfinos equivalente a la obtenida en la etapa (i). La una o varias mezclas resultantes se mezclan juntas durante 1 a 5 minutos, preferiblemente de 1 a 2 minutos, y/o directamente se tamizan por una malla que tiene un diámetro de poro de 500 a 900 μm , preferiblemente un diámetro de poro de 600 a 700 μm , con un granulador oscilante. La una o varias mezclas finales se mezclan de nuevo durante 1 a 5 minutos, preferiblemente de 1 a 2 minutos, a 6-10 rpm con un mezclador rotatorio y se deja reposar durante una noche para que se descargue la electricidad estática (fase 9 de la figura 1).

ES 2 578 227 T3

La tabla 1 detalla los ejemplos de nueve formulaciones de combinaciones diferentes de budesónida y formoterol.

Tabla 1

Lote	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Tamaño teórico del lote (g)	2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000
Fórmula	80/4,5	(80/4,5)	(160/4,5)	(160/4,5)	(160/4,5)	(160/4,5)	(160/4,5)	(80/4,5)	(80/4,5)
Budesónida	90	90	180	192	200	206,43	206,44	103,22	101,59
Dihidrato de fumarato de formoterol	5,4	5,4	5,4	5,4	5,63	5,81	5,81	5,81	5,71
Relación (budesónida: formoterol)	16,67	16,67	33,33	35,56	35,52	35,55	35,56	17,78	17,78
Monohidrato de lactosa microfino	315	315	136,8	380	310	300	340	340	340
Monohidrato de lactosa grueso	3189,6	3189,6	3277,8	3022,6	3484,4	3487,8	3447,8	3551,0	3552,7
Budesónida %	2,50	2,50	5,00	5,333	5,000	5,161	5,161	2,580	2,540
Formoterol %	0,15	0,15	0,15	0,15	0,141	0,145	0,145	0,145	0,143
Lactosa microfina %	8,75	8,75	3,80	10,556	7,750	7,500	8,500	8,500	8,500
Lactosa gruesa %	88,60	88,60	91,05	83,961	87,109	87,194	86,194	88,774	88,817

5 Tal y como se describe más arriba, el procedimiento de la invención permite mayor control y mayor flexibilidad a la hora de formular la una o varias composiciones farmacéuticas resultantes, ya que dos formulaciones independientes se pueden ajustar antes de la combinación, o realmente no se combinan en absoluto si se necesitan formulaciones activas en monoterapia.

10 Como resultado de añadir un excipiente grueso a las formulaciones durante las etapas iniciales del procedimiento, se reduce la aglomeración entre los activos microfinos y se consigue la uniformidad del producto requerida en las composiciones farmacéuticas resultantes de una manera controlada.

Además, las composiciones obtenidas mediante el procedimiento de la invención, tales como las descritas en la tabla 1, son idóneas para aplicar a gran escala a las cantidades requeridas para la producción de lotes comerciales.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de una composición farmacéutica que comprende un agonista β_2 -adrenérgico y un glucocorticoide, que comprende las etapas de:
- 5 (i) mezclar un excipiente grueso y un excipiente microfino, y tamizar la mezcla resultante;
- (ii) mezclar un agonista β_2 -adrenérgico con un excipiente microfino y tamizar la mezcla resultante;
- (iii) añadir el producto de la etapa (ii) a una porción de la mezcla obtenida en la etapa (i);
- (iv) mezclar y/o tamizar el producto obtenido en la etapa (iii); y por separado
- (v) mezclar un glucocorticoide con un excipiente microfino y tamizar la mezcla resultante;
- 10 (vi) añadir el producto de la etapa (v) a una porción de la mezcla obtenida en la etapa (i); y
- (vii) mezclar y/o tamizar el producto obtenido en la etapa (vi),
- en donde la composición de glucocorticoide de la etapa (vii) se combina con la composición de agonista β_2 -adrenérgico de la etapa (iv) y la composición resultante se tamiza y se mezcla.
2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende la etapa de dilución de los
15 productos de las etapas (iv) y (vii) con el excipiente obtenido de acuerdo con la etapa (i), y mezclar y/o tamizar para producir una mezcla final.
3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la composición resultante se tamiza con tamices que tienen un diámetro de poro de entre 400 y 1000 μm , preferiblemente entre 500 y 800 μm .
4. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde las etapas (ii) y/o (v)
20 se llevan a cabo con tamices que tienen un diámetro de poro entre 400 y 700 μm , preferiblemente entre 500 y 600 μm .
5. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde las etapas (iv) y/o (vii) se llevan a cabo con tamices que tienen un diámetro de poro entre 400 y 1000 μm , preferiblemente entre 500 y 800 μm .
- 25 6. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la etapa (ii) se lleva a cabo mediante la adición de un agonista β_2 -adrenérgico a un excipiente microfino con una relación de entre 1:20 y 1:1, preferiblemente 1:10.
7. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la etapa (v) se lleva a cabo mediante la adición de un glucocorticoide al excipiente microfino con una relación de entre 3:1 y 1:3,
30 preferiblemente 1:1.
8. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde las etapas (iii) y (vi) se llevan a cabo mediante la adición del 25 al 75%, preferiblemente del 40 al 60%, del producto de la etapa (i) al 25-75% del producto de las etapas (ii) y (v).
9. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el agonista β_2 -
35 adrenérgico es el formoterol y/o el glucocorticoide es la budesónida.
10. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los excipientes gruesos y microfinos son glúcidos, preferiblemente en donde el excipiente grueso es monohidrato de lactosa grueso y/o en donde el excipiente microfino es monohidrato de lactosa microfino.
- 40 11. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el agonista β_2 -adrenérgico y el glucocorticoide están premicronizados.
12. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se utiliza un granulador oscilante para ayudar con el tamizado de los componentes.

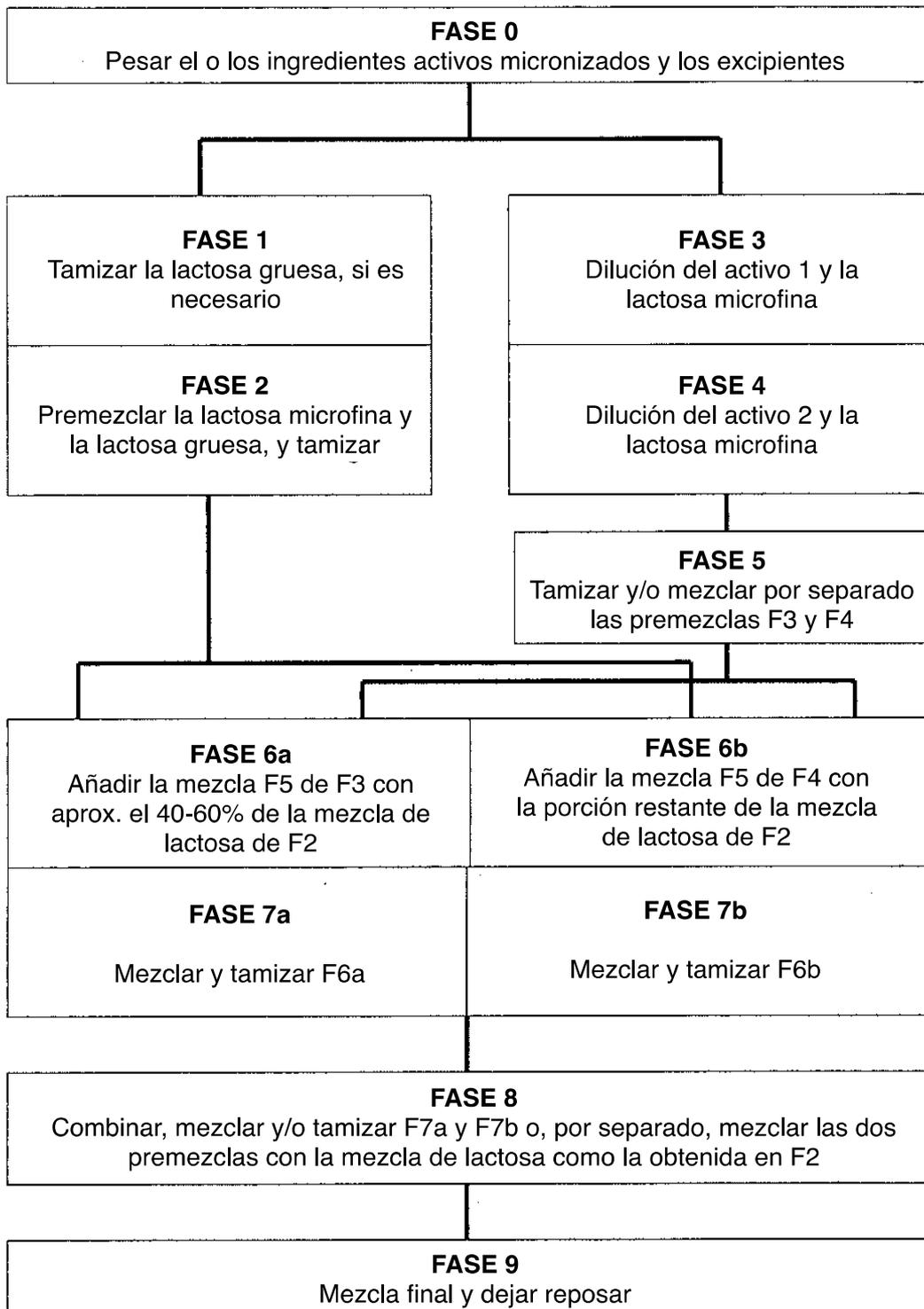


FIGURA 1