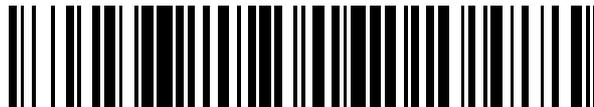


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 179**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.04.2011 PCT/EP2011/056227**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.10.2011 WO11131663**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2011 E 11719211 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018 EP 2560611**

54 Título: **Procedimiento para proporcionar partículas con cargas electrostáticas reducidas**

30 Prioridad:

21.04.2010 EP 10160565

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

08.03.2018

73 Titular/es:

**CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)
Via Palermo, 26/A
43100 Parma, IT**

72 Inventor/es:

**COCCONI, DANIELA y
MUSA, ROSSELLA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 658 179 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

Procedimiento para proporcionar partículas con cargas electrostáticas reducidas

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de formulaciones de polvo seco para inhalación. En particular, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de partículas de vehículo para formulaciones de polvo seco que tienen cargas electrostáticas reducidas.

Antecedentes de la invención

La terapia farmacológica por inhalación de polvo seco (IPS) se ha utilizado durante muchos años para tratar afecciones respiratorias tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y rinitis alérgica.

10 Los fármacos destinados a la inhalación como polvos secos deben usarse en forma de partículas micronizadas que generalmente se obtienen por molienda o a través de otras técnicas tales como el secado por pulverización.

Las formulaciones de polvo seco destinadas a la inhalación normalmente se preparan mezclando el fármaco micronizado con partículas de vehículo gruesas, dando lugar a una mezcla ordenada en la que las partículas activas micronizadas se adhieren a la superficie de las partículas de vehículo mientras están en el dispositivo inhalador.

15 El vehículo hace que el polvo micronizado sea menos cohesivo y mejora su fluidez, haciendo más fácil la manipulación del polvo durante el procedimiento de fabricación (vertido, rellenado, etc.)

Sin embargo, se sabe que los polvos secos tienden a cargarse electrostáticamente. La triboelectrificación en polvos farmacéuticos es un proceso muy complicado y no bien entendido, aunque se ha demostrado que se ve influenciado por muchos factores.

20 Durante las diversas operaciones de fabricación (molienda, mezclado, transporte y rellenado), los polvos acumulan cargas electrostáticas de las colisiones entre las partículas y el contacto con superficies sólidas (por ejemplo, paredes de los vasos).

25 Este proceso de electrificación inducido tanto por contacto como por tribología se ha identificado en los mecanismos de pérdida de fármaco a través de segregación, adhesión y formación de aglomeración. Además, cuanto más energía esté implicada durante un procedimiento, mayor será la propensión a que los materiales acumulen niveles significativos de cargas electrostáticas.

La tabla siguiente presenta algunos valores de carga típicos para diferentes operaciones de fabricación de una formulación de polvo seco.

30 *Generación de carga normal durante operaciones de procesamiento de polvo. Referencia: Code of practice for control of undesirable static electricity (Código de prácticas para el control de la electricidad estática no deseable), BS 5958 (British Standards Institution, Londres, 1991)*

Operación	Densidad de carga de masa (µC/kg)
Tamizaje	10 ⁻³ - 10 ⁻⁶
Vertido	10 ⁻¹ - 10 ⁻³
Transferencia de alimentación	1 - 10 ⁻²
Micronización	10 ² - 10 ⁻¹
Transporte neumático	10 ³ - 10 ⁻¹

La carga electrostática neta de una mezcla de polvo es muy dependiente de la frecuencia de colisiones partícula-sustrato y partícula-partícula durante la fabricación, lo que invariablemente puede conducir a una carga neta en la muestra de polvo que puede ser positiva, negativa o ambas.

35 El documento WO 01/78693 y el documento WO 01/78695 desvelan formulaciones de polvo seco que comprenden como vehículo, una fracción de partículas gruesas y una fracción hecha de partículas finas y un aditivo tal como estearato de magnesio o leucina, y procedimientos de preparación de las mismas.

El documento US 2004/02022616 desvela el uso de estearato de magnesio para mejorar la resistencia a la humedad de formulaciones de polvo seco para inhalación.

40 Guchardi R y col. *Int J Pharm* 2008, 348, 10-17 investigan el comportamiento de polvos secos para inhalación dependiendo de la cantidad de partículas finas de lactosa y la presencia de estearato de magnesio.

Dichas formulaciones pueden producirse de una forma simple, son químicamente y físicamente estables y están

provistas de buenos rendimientos inhalatorios.

Sin embargo, dichos documentos no proporcionan ninguna información con respecto a las cargas electrostáticas.

Por otro lado, la reducción de la capacidad de carga electrostática puede mejorar las propiedades de flujo durante las operaciones del procedimiento de fabricación (tamizado, vertido) y durante el rellenado del inhalador.

- 5 Esto a su vez conduciría a una homogeneidad mejorada del ingrediente activo en la formulación y, por tanto, a una reproducibilidad y precisión mejoradas de la dosis entregada y la dosis de partículas finas.

En vista de las consideraciones anteriores, sería altamente ventajoso proporcionar un procedimiento para la preparación de formulaciones de polvo tales como las desveladas en el documento WO 01/78693 y el documento WO 01/78695 capaces de reducir las cargas electrostáticas y, por tanto, mejorar sus características de rendimiento.

10 **Sumario de la invención**

La invención se refiere a un procedimiento para preparar partículas de vehículo para una formulación de polvo seco para inhalación que comprende i) una fracción de partículas comicronizadas constituidas por una mezcla de un excipiente y un aditivo, teniendo la mezcla una MDM inferior a 20 micrómetros; ii) una fracción de partículas gruesas de excipiente que tiene una MDM igual o superior a 80 micrómetros, comprendiendo dicho procedimiento las siguientes etapas:

- 15 a) comicronizar las partículas de excipiente y las partículas de aditivo;
 b) añadir y mezclar las partículas comicronizadas obtenidas con las partículas gruesas de excipiente; caracterizadas porque las partículas comicronizadas de la etapa a) se acondicionan en primer lugar por la exposición a una humedad relativa del 50-75 % a temperatura ambiente durante un tiempo comprendido entre 24 y 60 horas, en la que temperatura ambiente significa 22 ± 2 °C.

En un segundo aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para preparar una formulación de polvo seco para inhalación que comprende la etapa de mezclar las partículas de vehículo anteriores con uno o más ingredientes activos.

- 25 La invención también desvela una mezcla de partículas comicronizadas constituidas por un excipiente y un aditivo para su uso en una formulación de polvo seco para inhalación, teniendo dicha mezcla una densidad de carga de masa comprendida entre -9×10^{-10} y -5×10^{-8} nC/g, pudiendo obtenerse dicha mezcla mediante un procedimiento que comprende el acondicionamiento mediante la exposición a una humedad relativa del 50-75 % a temperatura ambiente durante un tiempo comprendido entre 24 y 60 horas.

- 30 La invención también desvela una formulación de polvo seco para inhalación que comprende la mezcla mencionada anteriormente de partículas comicronizadas y uno o más ingredientes activos.

La invención también desvela un inhalador de polvo seco rellenado con la formulación de polvo seco anterior.

La invención también desvela el uso de la mezcla de partículas comicronizadas desvelada para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad pulmonar, tal como el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

35 **Definiciones**

Las expresiones "fármaco activo", "ingrediente activo", "activo" y "agente activo", "compuesto activo" y "agente terapéutico" se usan como sinónimos.

- 40 El término "higroscópico" se refiere a un compuesto activo que nunca se seca completamente en contacto con aire que tiene un contenido de humedad relativa de >0 %, pero siempre contiene una cierta cantidad de agua unida por absorción (H. Sucker, P. Fuchs y P. Speiser: *Pharmaceutical Technology*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Nueva York, 2ª edición 1991, página 85).

El término "hidrófilo" se refiere a un ingrediente activo que puede humedecerse fácilmente por agua.

El término "acondicionamiento" significa una exposición del polvo colocado en un recipiente adecuado a una combinación de condiciones de temperatura y humedad relativa mantenidas bajo control.

- 45 Por "dosis terapéuticamente eficaz" se entiende la cantidad de ingrediente activo administrado en un momento por inhalación tras el accionamiento del inhalador.

Por "accionamiento" se entiende la liberación de ingrediente activo desde el dispositivo por una sola activación (por ejemplo, mecánica o por respiración).

- 50 La expresión "ingrediente activo de baja concentración de dosificación" significa un ingrediente activo que se ha de entregar usando un dispositivo inhalador de polvo seco (IPS) cuya dosis administrada después de cada

accionamiento del inhalador es igual o inferior a 12 µg, preferentemente igual o inferior a 6 µg, más preferentemente igual o inferior a 4 µg, incluso más preferentemente inferior a 2 µg.

En términos generales, el tamaño de partícula de las partículas se cuantifica midiendo un diámetro de esfera equivalente característico, conocido como diámetro en volumen, por difracción láser.

- 5 El tamaño de partícula también puede cuantificarse midiendo el diámetro en masa por medio de un instrumento conocido adecuado tal como, por ejemplo, el analizador de tamiz.

El diámetro en volumen (DV) se relaciona con el diámetro en masa (DM) por la densidad de las partículas (suponiendo una densidad independiente del tamaño para las partículas).

- 10 En la presente solicitud, el tamaño de partícula se expresa en términos de diámetro en masa y la distribución del tamaño de partícula se expresa en términos de la mediana del diámetro en masa (MDM) que corresponde al diámetro del 50 por ciento en peso de las partículas [d(0,5)] y, opcionalmente, también en términos de diámetro en masa en micrómetros del 10 % y el 90 % de las partículas, respectivamente [d(0,1) y d(0,9)].

La expresión "microgránulos duros" se refiere a unidades esféricas o semiesféricas cuyo núcleo está hecho de partículas de excipiente gruesas.

- 15 El término "esferonización" se refiere al procedimiento de redondeo de las partículas que se produce durante el tratamiento.

El término "fluidificación" se refiere a la propiedad de una formulación de IPS basada en vehículo de ser "fluidificada", es decir, de ser transportada fácilmente en la corriente de aire durante la formación de aerosol. Dicha propiedad es dependiente de la resistencia (cohesividad) de la mezcla.

- 20 La expresión "buena fluidez" se refiere a una formulación que es fácil de manipular durante el procedimiento de fabricación y es capaz de garantizar una entrega precisa y reproducible de la dosis terapéuticamente eficaz.

Las características de flujo pueden evaluarse mediante diferentes ensayos, tales como el ángulo de reposo, el índice de Carr, la relación de Hausner o el caudal a través de un orificio.

- 25 En el contexto de la presente solicitud las propiedades de flujo se sometieron a ensayo mediante la medición del caudal a través de un orificio de acuerdo con el procedimiento descrito en la Farmacopea Europea (Eur. Ph.).

La expresión "buena homogeneidad" se refiere a una formulación en la que, tras la mezcla, la uniformidad de distribución del ingrediente activo, expresada como coeficiente de variación (CV) también conocido como desviación típica relativa (DTR), es inferior al 2,5 %, preferentemente igual o inferior al 1,5 %.

- 30 La expresión "fracción respirable" se refiere a un índice del porcentaje de partículas activas que alcanzarían los pulmones profundos en un paciente.

La fracción respirable, también denominada fracción de partículas finas, se evalúa usando un aparato *in vitro* adecuado tal como un Impactador en Cascada de Múltiples Etapas o un Colisionador de Líquidos de Múltiples Etapas (CLME) de acuerdo con procedimientos descritos en farmacopeas comunes.

Se calcula mediante la relación entre la dosis respirable y la dosis entregada.

- 35 La dosis entregada se calcula a partir de la deposición acumulativa en el aparato, mientras que la dosis respirable (dosis de partículas finas) se calcula a partir de la deposición en las Etapas 3 (E3) al filtro (AF) correspondiente a partículas ≤ 4,7 micrómetros.

- 40 La "dosis entregada" es el porcentaje de la dosis dosificada de medicamento entregada a los pulmones de un paciente. Para ingredientes activos de baja concentración de dosificación tales como formoterol, dicho porcentaje se considera teóricamente del 75 %.

La expresión "preciso" con referencia a la dosis del ingrediente activo se refiere a la variación entre la dosis entregada teórica y la dosis entregada real. Cuanto menor es la variación, mayor es la precisión. Para un ingrediente activo de baja concentración de dosificación, una buena precisión está dada por una variación igual a inferior a ± 5 %, preferentemente inferior a ± 2,5 %.

- 45 El término "reproducibilidad" se refiere al grado de proximidad de las mediciones y se expresa mediante el coeficiente de variación (CV) también conocido como desviación típica relativa (DTR).

Cuanto menor es el CV, mayor es la reproducibilidad. Una buena reproducibilidad está dada por un CV inferior al 10 %, preferentemente inferior al 5 %, más preferentemente inferior al 2,5 %.

- 50 El término "revestimiento" se refiere a la cobertura de la superficie de las partículas de excipiente mediante la formación de una película delgada de estearato de magnesio alrededor de dichas partículas.

Figuras

Figura 1 - Energía superficial de partículas micronizadas y materiales de referencia determinada por CGI.

Figura 2 - Una comparación de la banda de tensión OD en los espectros de TF-Raman de las muestras n.º 1, n.º 2, n.º 3, n.º 4 y n.º 7.

5 **Descripción detallada de la invención**

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de partículas de vehículo para una formulación de polvo seco para inhalación que comprende i) una fracción de partículas comicronizadas constituidas por una mezcla de un excipiente y un aditivo, ii) una fracción de partículas de excipiente gruesas, y uno o más ingredientes activos, comprendiendo dicho procedimiento las siguientes etapas:

- 10 a) comicronizar las partículas de excipiente y las partículas de aditivo;
 b) añadir y mezclar las partículas comicronizadas obtenidas con las partículas de excipiente gruesas; caracterizadas porque las partículas comicronizadas de la etapa a) se acondicionan en primer lugar mediante la exposición a condiciones particulares.

15 Como resultado de la etapa de acondicionamiento, la adquisición de carga de las partículas comicronizadas y, por tanto, de todas las partículas de vehículo, se reduce. Las formulaciones de polvo correspondientes que comprenden dichas partículas de vehículo presentan mejores propiedades de flujo que las que comprende un vehículo que comprende las partículas comicronizadas no acondicionadas.

20 Además, las formulaciones que comprenden partículas de vehículo sometidas al procedimiento de la invención muestran una homogeneidad mejorada del ingrediente activo, así como una mejor precisión de la dosis entregada y una mejor reproducibilidad de la dosis de partículas finas que la formulación no sometida a acondicionamiento.

Incluso cuando comprende un ingrediente activo de baja concentración de dosis, para la formulación que comprende partículas de vehículo sometidas al procedimiento de la invención, la precisión de la dosis entregada es por lo general superior a $\pm 5\%$, preferentemente a $\pm 2,5\%$.

25 Sorprendentemente, tras el acondicionamiento, la fracción de partículas comicronizadas también muestra una reducción en las interacciones cohesivas entre partículas como se sugiere por la disminución de la energía de flujo básico y la energía necesaria para superar la resistencia del material a fluidificarse como se mide mediante la energía de fluidificación.

Como consecuencia de todas estas ventajas, la fracción respirable de la formulación pertinente también resultó ligeramente mejorada.

30 Tras el acondicionamiento, el material amorfo generado durante la etapa de micronización también disminuye significativamente, lo que sugiere que dicha etapa induce una recristalización eficaz de las partículas de excipiente.

Por otro lado, las condiciones identificadas de exposición no afectan de manera significativa al tamaño de partícula y al contenido de agua de las partículas comicronizadas.

35 Este último aspecto es beneficioso para la estabilidad del ingrediente o ingredientes activos en la formulación pertinente ya que se sabe que un aumento de la sorción de humedad podría afectar a su estabilidad físicoquímica, en particular, en ingredientes activos higroscópicos y/o hidrófilos.

Las partículas comicronizadas deben acondicionarse mediante la exposición a temperatura ambiente a una humedad relativa comprendida entre el 50 y el 75 % durante un tiempo comprendido entre 24 y 60 horas.

La temperatura ambiente corresponde a una temperatura de 22 ± 2 °C, preferentemente ± 1 °C.

40 Ventajosamente, la exposición se realiza a una humedad relativa de entre el 55 y el 70 % durante un tiempo comprendido entre 24 y 48 horas, más preferentemente durante 48 horas. En una realización preferida, dicha exposición se realiza a una humedad relativa del 55 % durante 24 horas, mientras que, en otra realización preferida, la exposición se realiza a una humedad relativa del 75 % durante 24 horas. En realizaciones preferidas adicionales, la exposición se realiza a una humedad relativa de al menos el 55 % durante 48 horas ya que se ha observado que la reducción de la energía superficial de las partículas comicronizadas es mayor partiendo de dicho valor de humedad relativa y durante tiempos más largos.

Los valores de humedad relativa podrían variar en $\pm 5\%$.

Sin limitarse por teoría alguna, puede plantearse la hipótesis de que cuanto mayor es la energía superficial, mayor es la reactividad del material y, por tanto, mayor es la probabilidad de la formación de cargas electrostáticas.

50 Ventajosamente, las partículas de excipiente finas y gruesas pueden estar constituidas por cualquier material inerte farmacológicamente aceptable o combinación de los mismos; son excipientes preferidos los fabricados con azúcares

cristalinos, en particular lactosa; los más preferidos son los fabricados con monohidrato de α -lactosa.

Preferentemente, las partículas de excipiente gruesas y las partículas de excipiente finas están constituidas por el mismo material farmacológicamente inerte fisiológicamente aceptable.

- 5 La fracción de partículas comicronizadas constituidas por una mezcla de un excipiente y un aditivo debe tener una MDM inferior a 20 micrómetros, ventajosamente igual o inferior a 15 micrómetros, preferentemente igual a inferior a 10 micrómetros, incluso más preferentemente igual o inferior a 6 micrómetros.

Ventajosamente, el diámetro de masa del 90 % de las partículas es inferior a 35 micrómetros, más ventajosamente inferior a 25 micrómetros, preferentemente inferior a 15 micrómetros, incluso más preferentemente inferior a 10 micrómetros.

- 10 La relación entre el excipiente y el aditivo dentro de la fracción de partículas micronizadas variará dependiendo de la composición de la formulación y la naturaleza y propiedades del material aditivo.

Ventajosamente, dicha fracción de partículas comicronizadas se compone del 90 al 99,5 % en peso del excipiente y del 0,5 al 10 % en peso del material aditivo, de preferencia del 95 al 99 % del excipiente y del 1 al 5 % del aditivo. Una relación preferida es un 98 % del excipiente y un 2 % del aditivo.

- 15 Ventajosamente, el material aditivo puede incluir o consistir en uno o más lubricantes seleccionados entre el grupo que consiste en ácido esteárico y sales del mismo, tales como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, alcohol estearílico, monopalmitato de sacarosa.

Preferentemente, el lubricante es estearato de magnesio.

- 20 Como alternativa, el material aditivo puede ser un material antiadherente tal como un aminoácido, preferentemente seleccionado entre el grupo que consiste en leucina, isoleucina, lisina, valina, metionina, fenilalanina. El aditivo puede ser una sal de un derivado de un aminoácido, por ejemplo, aspartamo o acesulfamo K.

El material aditivo también puede incluir o consistir en uno o más materiales tensioactivos hidrosolubles, por ejemplo, lecitina, en particular lecitina de soja.

Otros materiales aditivos posibles incluyen talco, dióxido de titanio, dióxido de aluminio y dióxido de silicio.

- 25 Ventajosamente, al menos el 90 % en peso de las partículas de aditivo tiene un diámetro en masa de partida de no más de 35 micrómetros y una MDM no superior a 15 micrómetros, preferentemente no superior a 10 micrómetros.

- 30 Las partículas de excipiente y partículas de aditivo que constituyen la fracción de partículas micronizadas se comicronizan mediante molienda, ventajosamente en un molino de bolas. En algunos casos, la comicronización durante al menos dos horas puede encontrarse ventajosa, aunque se apreciará que el tiempo de tratamiento dependerá generalmente del tamaño de partícula de partida de las partículas de excipiente y de la reducción de tamaño que se desea obtener.

- 35 En una realización preferida de la invención, las partículas se comicronizan a partir de partículas de excipiente que tienen un diámetro en masa inferior a 250 micrómetros y un aditivo que tiene un diámetro en masa inferior a 35 micrómetros usando un molino de chorro, preferentemente en atmósfera inerte, por ejemplo, en atmósfera de nitrógeno.

Como un ejemplo, podría usarse monohidrato de alfa-lactosa disponible en el mercado tal como Meggle D 30 o Spherolac 100 (Meggle, Wasserburg, Alemania) como excipiente de partida.

- 40 Las partículas de excipiente gruesas del procedimiento de la invención deben tener una MDM de al menos 80 micrómetros, más ventajosamente superior a 90 micrómetros, preferentemente superior a 100 micrómetros, más preferentemente superior a 175 micrómetros.

Ventajosamente, todas las partículas gruesas tienen un diámetro en masa en el intervalo de 50-1000 micrómetros, preferentemente comprendido entre 60 y 500 micrómetros.

- 45 En ciertas realizaciones de la invención, el diámetro en masa de dichas partículas gruesas puede estar comprendido entre 80 y 200 micrómetros, preferentemente entre 90 y 150 micrómetros, mientras que, en otra realización, el diámetro en masa puede estar comprendido entre 200 y 400 micrómetros, preferentemente entre 210 y 355 micrómetros.

En general, el experto en la materia seleccionará el tamaño más apropiado de las partículas del excipiente gruesas mediante tamizaje, usando un clasificador apropiado.

- 50 Cuando el diámetro en masa de las partículas gruesas está comprendido entre 200 y 400 micrómetros, las partículas de excipiente gruesas tienen preferentemente una superficie relativamente muy fisurada, es decir, en la que hay

- 5 hendiduras y valles y otras regiones rebajadas, denominados en el presente documento colectivamente como fisuras. Las partículas gruesas "relativamente muy fisuradas" pueden definirse en términos de índice de fisura o coeficiente de rugosidad como se describe en el documento WO 01/78695 y el documento WO 01/78693, incorporados en el presente documento por referencia, y pueden caracterizarse de acuerdo con la descripción publicada en los mismos. Dichas partículas gruesas también pueden caracterizarse en términos de densidad de compactación o volumen de intrusión total medidos como se publica en el documento WO 01/78695.
- La densidad de compactación de dichas partículas gruesas es ventajosamente inferior a $0,8 \text{ g/cm}^3$, preferentemente de entre $0,8$ y 5 g/cm^3 . El volumen de intrusión total es de al menos $0,8 \text{ cm}^3$ preferentemente de al menos $0,9 \text{ cm}^3$.
- 10 La relación entre la fracción de partículas micronizadas y la fracción de partículas gruesas está comprendida entre el 1:99 y el 40:60 % en peso, preferentemente entre el 2:98 y 3 el 0:70 % en peso, incluso más preferentemente entre el 5:95 y el 20:80 % en peso. En una realización preferida, la relación está comprendida entre el 10:90 y el 15:85 % en peso.
- 15 La etapa de mezcla de las partículas de excipiente gruesas y la fracción de partículas micronizadas se realiza normalmente en un mezclador adecuado, por ejemplo, mezcladores de tambor giratorio, tales como Turbula, mezcladores rotativos o mezclador instantáneos tales como Diosna durante al menos 5 minutos, preferentemente durante al menos 30 minutos, más preferentemente durante al menos dos horas. De una manera general, el experto en la materia ajustará el tiempo de mezcla y la velocidad de rotación del mezclador para obtener una mezcla homogénea.
- 20 Cuando se desean partículas de excipiente gruesas esferonizadas con el fin de obtener microgránulos duros, la etapa de mezcla normalmente se realizará durante al menos cuatro horas.
- En una realización preferida, la invención se refiere a un procedimiento para preparar partículas de vehículo para la formulación de polvo seco para inhalación que comprende: i) una fracción de partículas comicronizadas que tienen una MDM igual o inferior a 10 micrómetros constituidas por una mezcla del 98 al 99 % en peso de monohidrato de α -lactosa y del 1 al 2 % en peso de estearato de magnesio; ii) una fracción de partículas gruesas constituidas por monohidrato de α -lactosa que tienen un diámetro en masa comprendido entre 212 y 355 micrómetros, estando comprendida la relación entre las partículas comicronizadas y las partículas gruesas entre el 10:90 y el 15:85 % en peso, comprendiendo dicho procedimiento las siguientes etapas:
- 25 a) comicronizar las partículas de monohidrato de α -lactosa y las partículas de estearato de magnesio;
 b) añadir y mezclar las partículas comicronizadas obtenidas con las partículas gruesas; caracterizadas porque las partículas comicronizadas de la etapa a) se acondicionan mediante la exposición a temperatura ambiente a una humedad relativa de entre el 55 y el 75 % durante un tiempo comprendido entre 24 y 48 horas.
- 30 La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de una formulación de polvo seco para inhalación que comprende la etapa de mezclar las partículas de vehículo obtenibles mediante el procedimiento reivindicado con uno o más ingredientes activos.
- 35 Ventajosamente, al menos el 90 % de las partículas del fármaco (ingrediente activo) tienen un tamaño de partícula inferior a 10 micrómetros, preferentemente inferior a 8 micrómetros, más preferentemente inferior a 6 micrómetros.
- En ciertas realizaciones de la invención, en particular cuando se usan ingredientes activos de baja concentración de dosificación, no más del 50 % de las partículas tienen un diámetro en volumen inferior a 1,7 micrómetros; y al menos el 90 % de las partículas tienen un diámetro en volumen inferior a 8 micrómetros.
- 40 La mezcla de las partículas de vehículo con las partículas de ingrediente activo puede prepararse mezclando los componentes en mezcladores adecuados como los descritos anteriormente.
- Opcionalmente, cuando se usan al menos dos ingredientes activos, un ingrediente activo se mezcla en primer lugar con una porción de las partículas de vehículo y la mezcla resultante se fuerza a través de un tamiz, después, los ingredientes activos adicionales y la parte restante de las partículas de vehículo se mezclan con la mezcla tamizada; y, por último, la mezcla resultante se tamiza a través de un tamiz y se mezcla de nuevo.
- 45 El experto seleccionará el tamaño de malla del tamiz en función del tamaño de partícula de las partículas de excipiente gruesas.
- La relación entre las partículas de vehículo y el ingrediente activo dependerá del tipo de dispositivo inhalador utilizado y la dosis requerida.
- 50 La cantidad del ingrediente activo deberá ser capaz de permitir la entrega en el pulmón de una dosis terapéuticamente eficaz.
- Los agentes activos adecuados pueden ser fármacos para su uso terapéutico y/o profiláctico. Los agentes activos que pueden incluirse en la formulación incluyen aquellos productos que por lo general se administran por vía oral mediante inhalación para el tratamiento de una enfermedad tal como una enfermedad respiratoria.

Por tanto, los agentes activos adecuados incluyen, por ejemplo, agonistas del receptor adrenérgico β_2 , tales como salbutamol, terbutalina, rimiterol, fenoterol, reproterol, bitolterol, salmeterol, formoterol, clembuterol, procaterol, broxaterol, picumeterol, carmoterol, indacaterol, mabuterol milveterol, olodaterol, vilanterol y similares; corticoesteroides tales como budesonida, fluticasona, en particular como propionato o éster de furoato, mometasona, en particular como éster de furoato, beclometasona, en particular como ésteres de 17-propionato o 17,21-dipropionato, ciclesonida, acetónido de triamcinolona, flunisolida, zoticasona, flumoxonida, rofleponida, butixocort como éster de propionato, prednisolona, prednisona, tipredano; broncodilatadores anticolinérgicos tales como bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, bromuro de glicopirronio en forma de enantiómero (3R,2R') o mezcla racémica (3S,2R') y (3R,2S'), cloruro de oxibutinina, bromuro de aclidinio, cloruro de tropio, los compuestos conocidos con los códigos GSK 573719 y GSK 1160274 o los descritos en el documento WO 2010/015324; inhibidores de la fosfodiesterasa IV (PDE-IV) tales como filaminast, piclamilast, roflumilast o los desvelados en el documento WO 2008/006509 y en el documento WO 2009/018909; antihistamínicos; expectorantes; mucolíticos; inhibidores de la ciclooxigenasa; inhibidores de la síntesis de leucotrienos; antagonistas de leucotrienos; inhibidores de la fosfolipasa-A2; antagonistas del factor de agregación plaquetaria (FAP).

Otros agentes activos que pueden utilizarse para la entrega por inhalación incluyen medicamentos antiarrítmicos, tranquilizantes, estatinas, glucósidos cardíacos, hormonas, medicamentos antihipertensivos, antidiabéticos, medicamentos antiparasitarios y antineoplásicos, sedantes y medicamentos analgésicos, antibióticos, medicamentos antirreumáticos, inmunoterápicos, antifúngicos y medicamentos antihipertensivos, vacunas, medicamentos antivirales, proteínas, polipéptidos y péptidos, por ejemplo, hormonas peptídicas y factores de crecimiento, vacunas polipeptídicas, enzimas, endorfinas, lipoproteínas y polipéptidos implicados en la cascada de coagulación de la sangre, vitaminas y otros, por ejemplo, bloqueantes de receptores de la superficie celular, antioxidantes y eliminadores de radicales libres. Varios de estos compuestos pueden administrarse en forma de ésteres, acetales, sales, solvatos, tales como hidratos, o solvatos de dichos ésteres o sales, si los hay, farmacológicamente aceptables. Ambas mezclas racémicas, así como uno o más isómeros ópticos de los compuestos anteriores están dentro del ámbito de la invención.

Las sales fisiológicamente aceptables adecuadas incluyen sales de adición de ácido derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo, la sal de cloruro, bromuro, sulfato, fosfato, maleato, fumarato, citrato, tartrato, benzoato, 4-metoxibenzoato, 2- o 4-hidroxibenzoato, 4-clorobenzoato, p-toluenosulfonato, metanosulfonato, ascorbato, acetato, succinato, lactato, glutarato, tricarbailato, hidroxinaftaleno-carboxilato (xinafoato) u oleato o solvatos de las mismas.

Muchas de las clases mencionadas anteriormente de compuestos farmacológicamente activos pueden administrarse en combinación.

Se prefieren formulaciones que comprenden ingredientes activos de baja concentración de dosificación y combinaciones de los mismos.

Formulaciones que comprenden un agonista β_2 , un anticolinérgico o un corticoesteroide para inhalación, solos o en cualquier combinación de los mismos, constituyen una realización particular de la invención.

Las combinaciones preferidas incluyen dihidrato de fumarato de formoterol/dipropionato de beclometasona, vilanterol/furoato de fluticasona, xinafoato de salmeterol/propionato de fluticasona, dihidrato de fumarato de formoterol/ciclesonida, dihidrato de fumarato de formoterol/furoato de mometasona, dihidrato de fumarato de formoterol/budesonida, dihidrato de fumarato de formoterol/propionato de fluticasona, dihidrato de fumarato de formoterol/bromuro de tiotropio, dihidrato de fumarato de formoterol/bromuro de glicopirronio y dihidrato de fumarato de formoterol/bromuro de glicopirronio/dipropionato de beclometasona, dihidrato de fumarato de formoterol/bromuro de tiotropio/dipropionato de beclometasona.

Se prefieren en particular las combinaciones que comprenden dihidrato de fumarato de formoterol, dipropionato de beclometasona y opcionalmente un broncodilatador anticolinérgico tal como bromuro de tiotropio o bromuro de glicopirronio.

La invención también desvela una mezcla de partículas comicronizadas constituidas por un excipiente y un aditivo que tiene un residual muy bajo de cargas electrostáticas negativas, pudiéndose obtener dicha mezcla mediante un procedimiento que comprende el acondicionamiento mediante exposición a una humedad relativa del 50-75 % a temperatura ambiente durante un tiempo comprendido entre 24 y 60 horas. La densidad de carga de masa debe estar comprendida entre -9×10^{-10} y -5×10^{-8} nC/g, preferentemente entre -9×10^{-9} y -1×10^{-9} .

La densidad de carga de masa se determinará usando una jaula de Faraday como se describe en el Ejemplo 2.

Las mezclas desveladas también se caracterizan mediante propiedades de fluidificación mejoradas como se evidencia por su energía de flujo básico (EFB) y su energía de fluidificación que son inferiores que las de la mezcla no acondicionada.

La EFB está comprendida ventajosamente entre 15 y 30 mJ, preferentemente entre 18 y 26 mJ, mientras que la energía de fluidificación está comprendida ventajosamente entre 5 y 15 mJ, preferentemente entre 8 y 12 mJ.

Tras el acondicionamiento, la cantidad de material amorfo es ventajosamente inferior al 5 % p/p, preferentemente inferior al 3 % p/p, más preferentemente inferior al 2 % p/p, incluso más preferentemente igual o inferior al 1 % p/p. La cantidad de material amorfo puede determinarse mediante procedimientos conocidos.

5 Por ejemplo, puede determinarse como se notifica en el Ejemplo 4 por un enfoque de espectroscopia que implica intercambio H/D y espectroscopia TF-Raman. De lo contrario, puede determinarse mediante experimentos de sorción dinámica de vapor (SDV) usando, por ejemplo, una balanza de humedad Hiden Igasorb o mediante Calorimetría de Perfusión de Gas Isotérmica (CPGI) usando, por ejemplo, un calorímetro 2277 Thermal Activity Monitor (TA Instrument Ltd).

10 En general, la cantidad de aditivo no será superior al 10 % en peso, basándose en el peso total de la mezcla de las partículas comicronizadas.

Sin embargo, se cree que para la mayoría de los aditivos la cantidad de material aditivo no debería ser superior al 5 %, preferentemente no superior al 2 % o incluso no superior al 1 % en peso o no superior al 0,5 % basándose en el peso total de la mezcla. En general, la cantidad de material aditivo es de al menos el 0,01 % en peso basándose en el peso total de la mezcla.

15 En una de las realizaciones preferidas de la invención, el excipiente es un monohidrato de α -lactosa y el material aditivo es estearato de magnesio presente en una cantidad comprendida entre el 0,5 y el 2 %, preferentemente del 2 % en peso basándose en el peso total de la mezcla.

El aditivo puede formar un revestimiento alrededor de la superficie de las partículas de excipiente o puede formar una cobertura discontinua como se publicó en el documento WO 96/23485.

20 Si se usa estearato de magnesio, el aditivo reviste la superficie de las partículas de excipiente de manera que el grado de recubrimiento superficial sea de al menos el 5 %, preferentemente superior al 10 %, más preferentemente superior al 15 %, incluso más preferentemente igual o superior al 35 %.

25 El grado de revestimiento de la superficie, que indica el porcentaje de la superficie total de las partículas de excipiente revestidas por estearato de magnesio, puede determinarse por medición del ángulo de contacto con el agua y después aplicando la ecuación conocida en la bibliografía como de Cassie y Baxter, citada en la página 338 de Colombo I y col. *Il Farmaco* 1984, 39 (10), 328-341 y que se notifica a continuación.

$$\cos\vartheta_{mezcla} = f_{MgEst} \cos\vartheta_{MgEst} + f_{lactosa} \cos\vartheta_{lactosa}$$

en la que f_{MgEst} y $f_{lactosa}$ son las fracciones de área superficial de estearato de magnesio y de lactosa;

ϑ_{MgEst} es el ángulo de contacto con el agua del estearato de magnesio;

$\vartheta_{lactosa}$ es el ángulo de contacto con el agua de la lactosa

ϑ_{mezcla} son los valores del ángulo de contacto experimentales.

35 Para el fin de la invención, el ángulo de contacto puede determinarse con procedimientos que se basan esencialmente en una medición goniométrica. Ésta implica la observación directa del ángulo formado entre el sustrato sólido y el líquido sometido a ensayo. Por tanto, es muy sencilla de realizar, estando la única limitación relacionada con el posible sesgo derivado de la variabilidad intra-operador. Debe señalarse, sin embargo, que este inconveniente puede superarse mediante la adopción de un procedimiento totalmente automatizado, tal como un análisis de imagen asistido por ordenador. Un enfoque particularmente útil es el procedimiento de la gota sésil o estática que se realiza normalmente mediante depositando una gota de líquido sobre la superficie del polvo en forma de disco obtenido por compactación (procedimiento del disco de polvo comprimido).

40 El grado en que el estearato de magnesio reviste la superficie de las partículas de lactosa también puede determinarse mediante microscopía electrónica de barrido (MEB), una técnica analítica versátil bien conocida.

45 Dicha microscopía puede estar equipada con un analizador XDE (un analizador de Rayos X dispersivo de electrones), que puede producir una imagen selectiva para ciertos tipos de átomos, por ejemplo, átomos de magnesio. De esta manera, es posible obtener un conjunto claro de datos acerca de la distribución de estearato de magnesio sobre la superficie de partículas de vehículo.

La MEB puede combinarse, como alternativa, con espectroscopía de IR o Raman para determinar el grado de revestimiento, de acuerdo con procedimientos conocidos.

50 Otra técnica analítica que puede usarse ventajosamente es la espectroscopia fotoelectrónica de rayos X (EFX), mediante la que se ha podido calcular tanto el grado de revestimiento como la profundidad de la película de estearato de magnesio alrededor de las partículas de lactosa.

La mezcla desvelada de partículas comicronizadas puede usarse en cualquier formulación de polvo seco para inhalación.

Preferentemente, se usa en formulaciones de polvo seco que comprenden adicionalmente las partículas de excipiente gruesas mencionadas anteriormente y uno o más ingredientes activos seleccionados entre las clases mencionadas anteriormente.

Dichas formulaciones de polvo seco pueden usarse con cualquier inhalador de polvo seco.

5 Los inhaladores de polvo seco pueden dividirse en dos tipos básicos:

- i) inhaladores de dosis única, para la administración de dosis subdivididas individuales de compuesto activo; cada dosis individual por lo general se carga en una cápsula;
- ii) inhaladores de múltiples dosis precargado con cantidades de ingredientes activos suficientes para ciclos de tratamiento más largos.

10 Dicha formulación de polvo seco para inhalación es particularmente adecuada para inhaladores de polvo seco de múltiples dosis que comprenden un depósito desde el que se pueden retirar dosis terapéuticas individuales a demanda a través del accionamiento del dispositivo, por ejemplo, el descrito en el documento WO 2004/012801. Otros dispositivos de múltiples dosis que pueden utilizarse son, por ejemplo, el DISKUS™ de GlaxoSmithKline, el TURBOHALER™ de AstraZeneca, el TWISTHALER™ de Schering y el CLICKHALER™ de Innovata. Como
15 ejemplos comercializados de dispositivos de una sola dosis, pueden mencionarse ROTOHALER™ de GlaxoSmithKline y HANDIHALER™ de Boehringer Ingelheim.

El procedimiento de la invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Preparación de las partículas comicronizadas constituidas por excipiente y aditivo

20 Se prepararon aproximadamente 40 kg de partículas comicronizadas.

Se comicronizaron partículas de monohidrato de α -lactosa que tenían un tamaño de partícula inferior a 250 micrómetros (Meggle D 30, Meggle) y partículas de estearato de magnesio que tenían un tamaño de partícula inferior a 35 micrómetros en una relación del 98:2 por ciento en peso mediante molienda en un molino de chorro que operaba en nitrógeno para obtener la fracción de partículas comicronizadas.

25 Al final del tratamiento, dichas partículas comicronizadas tenían una mediana del diámetro en masa (MDM) de aproximadamente 6 micrómetros.

Después, una parte del lote se mantuvo por separado como control y el resto se sometió a acondicionamiento a una temperatura de 22 ± 1 °C en diferentes condiciones de humedad y tiempo relativo notificadas en la Tabla 1.

Los valores de humedad relativa podían variar en ± 5 %.

30 Todas las muestras se almacenaron en bolsas de polietileno.

Tabla1

Muestra	Humedad relativa	Tiempo
n.º 1	55 %	24 h
n.º 2	55 %	48 h
n.º 3	60 %	24 h
n.º 4	60 %	48 h
n.º 5	65 %	24 h
n.º 6	65 %	48 h
n.º 7	70 %	24 h
n.º 8	75 %	24 h

Ejemplo 2 - Determinación de cargas electrostáticas y propiedades de fluidificación

Se realizaron mediciones aplicando la tecnología Nanoer™ (Nanopharm Ltd, Bath, Reino Unido).

35 Una cubeta de Faraday Pail conectada a un electrómetro se usó para medir la carga electrostática de las partículas micronizadas. El electrómetro se conectó a un ordenador para la obtención de datos. Se colocaron 10 g de material en la jaula de Faraday, después de lo cual se obtuvo la carga específica dividiendo la carga neta medida en el electrómetro entre la masa de material que entró en la jaula de Faraday.

Las partículas micronizadas se caracterizaron usando el reómetro de polvo FT4 (Freeman Technologies, Welland, Reino Unido) para determinar la resistencia a la aireación cuantificada como energía de fluidificación de los

diferentes polvos. En cada caso, se analizaron 10 ml de polvo de muestra en un cilindro de 25 mm de diámetro interior. Las muestras se acondicionaron para retirar el historial de compactación usando una hoja de 23,5 mm que se atravesó con un pasaje helicoidal a 20 mm/s. A medida que se registraron la masa, el volumen, la altura y la fuerza aplicada experimentada por el lecho de polvo, también se determinó la densidad aparente de los polvos respectivos.

5

Los resultados de la medición de la carga electrostática se notifican en la Tabla 2.

Tabla 2 - Datos de carga electrostática

Muestra	Carga específica (nC/g) ± D.T.
n.º 1	$-6,7 \times 10^{-9} \pm 3,7 \times 10^{-9}$
n.º 2	$-3,9 \times 10^{-9} \pm 3,3 \times 10^{-9}$
n.º 5	$-9,7 \times 10^{-9} \pm 6,9 \times 10^{-9}$
n.º 6	$-4,8 \times 10^{-9} \pm 5,4 \times 10^{-10}$

Los valores indican que las muestras sometidas a acondicionamiento presentaron cierta carga electronegativa residual muy baja, mientras que la muestra no acondicionada presentó carga bipolar.

10 Los resultados en términos de Energía de Flujo Básico (EFB) y energía de fluidificación se notifican en la Tabla 3.

Tabla 3 - Datos de EFB y Energía de Fluidificación

Muestra	Energía de Flujo Básico (mJ ± D.T.)	Energía de Fluidificación (mJ ± D.T.)
No acondicionada	25,8 (1,3)	11,9 (1,3)
n.º 1	22,0 (1,4)	11,3 (1,2)
n.º 2	19,3 (2,3)	10,7 (1,1)
n.º 5	16,9 (0,3)	6,7 (0,6)
n.º 6	18,0 (1,5)	8,6 (0,5)

Tras el acondicionamiento, hubo una reducción de las interacciones cohesivas dentro de las partículas comicronizadas. Eso se demostró mediante la disminución en la Energía de Flujo Básico (medida del comportamiento de flujo del polvo) y Energía de Fluidificación (energía necesaria para superar la resistencia a la fluidificación).

15

Fue posible advertir una disminución de la EFB con el aumento del porcentaje de humedad relativa.

Ejemplo 3 - Determinación de la energía superficial

Las energías superficiales se midieron mediante cromatografía de gases inversa (CGI).

20

Todos los análisis se realizaron usando el SMS-iGC 2000 y el paquete de análisis convencional SMS-iGC v1.3 y el paquete de análisis avanzado de macros SMS-iGC v1.21. Se usó un detector de ionización de llama (DIL) para determinar los tiempos de retención.

25

Las muestras se almacenaron en un entorno frío (~5 °C) y seco hasta que se ejecutó la CGI. Para todos los experimentos, los polvos se compactaron en una columna de vidrio silanizado (300 mm de largo por 4 mm de diámetro) usando el Accesorio de Compactación de Columna SMS. Todas las columnas se analizaron 3 veces secuencialmente para comprobar efectos de quimisorción irreversibles y el equilibrio después del preacondicionamiento.

30

En este estudio las columnas se pretrataron durante 2 horas a 25 °C y una humedad relativa del 0 % en un gas vehículo de helio para acondicionar la muestra. Después, las mediciones de energía de superficie se realizaron a 25 °C (3 veces secuencialmente con un acondicionamiento de 2 horas entre ejecuciones). Todos los experimentos se realizaron a 10 sccm de caudal total de helio y una concentración de vapor de inyección de 0,03 P/0 para todos los eluyentes.

Los resultados se notifican en la Figura 1.

35

La Figura 1 muestra la energía superficial dispersiva de cada muestra acondicionada, junto con las referencias Meggle D30 y estearato de magnesio (MgEst). La figura ilustra que, con respecto a Maggle D30, cada muestra acondicionada se sometió a un aumento de la energía superficial dispersiva, lo que demuestra que el procedimiento de micronización indujo y aumentó la energía superficial de la lactosa.

La inspección reveló que las energías superficiales dispersivas de las mezclas Maggie D30 - MgEst procesadas variaban en función de sus condiciones de almacenamiento. A una HR del 55 % se observó poco cambio en la energía superficial dispersiva de las mezclas micronizadas almacenadas durante 24 horas (48,7 mJm⁻²) y 48 horas

(49,5 mJm⁻²). Sin embargo, a una HR del 60 %, se observó un cambio significativo entre las mezclas micronizadas almacenadas durante 24 y 48 horas (48,3 y 42,6 mJm⁻² respectivamente). La reducción de la energía superficial dispersiva observada a una HR del 60 % indicó que las muestras tenían una humedad más fácilmente adsorbida del medio ambiente circundante. A este % de HR mayor, los sitios de alta energía presentes de las mezclas Maggle D30 - MgEst pudieron haberse inactivado por la humedad, posiblemente iniciando la recristalización de las regiones de lactosa amorfa. Esto se respalda mediante la similitud en la energía superficial dispersiva de las mezclas reposadas a 60 % durante 48 horas y la energía superficial dispersiva de la referencia Meggle D30 (42,6 mJm⁻² frente a 41,8 mJm⁻²).

De forma interesante, la mezcla micronizada reposada durante 24 horas a una HR del 75 % presentó una energía superficial más baja que las otras mezclas reposadas durante 24 horas (46,0 mJm⁻² frente a 48,7 mJm⁻² y 48,3 mJm⁻²). Esto demostró adicionalmente que un aumento de la humedad es un factor importante en la reducción de la dispersión de energía si las mezclas Meggle D30 - MgEst micronizadas. Sin embargo, la energía superficial de la muestra reposada a una HR del 75 % durante 24 horas, fue todavía mayor que la mezcla reposada a una HR del 60 % durante 48 horas, ilustrando cómo una reducción en la energía superficial dispersiva de estas mezclas parece ser dependiente tanto del tiempo como de la humedad relativa.

La energía superficial dispersiva para la lactosa (41,8 mJm⁻²) y el estearato de magnesio (42,1 mJm⁻²) estuvieron ambas bien de acuerdo con los valores notificados en la bibliografía (por ejemplo, 41 mJm⁻² para la lactosa y 41 mJm⁻² para el estearato de magnesio).

Ejemplo 4 Determinación del contenido amorfo

Un enfoque espectroscópico que implica intercambio H/D y espectroscopia TF-Raman se usó para someter a ensayo el contenido amorfo de las partículas micronizadas. El procedimiento aprovecha el hecho de que los grupos hidroxilo en la lactosa amorfa son susceptibles de deuteración en un ambiente de vapor de óxido de deuterio, mientras que la lactosa cristalina no lo es. La deuteración de la fase amorfa da como resultado un desplazamiento en la intensidad desde la región de tensión OH (3400 3150 cm⁻¹) a la región de tensión OD (2600 2300 cm⁻¹). La banda de tensión OD después puede usarse como una indicación directa del nivel de contenido amorfo.

Se obtuvieron espectros de TF-Raman de las muestras antes y después de la exposición a vapor de óxido de deuterio. Se obtuvieron espectros individuales durante 5 minutos con una potencia de láser de 450 mW (a 1064 nm) y una resolución de 8 cm⁻¹. Para cada muestra, antes y después de la deuteración, se obtuvieron un total de diez espectros y se promediaron para dar cuenta de cualquier falta de homogeneidad de las muestras.

Las muestras se expusieron a un flujo dinámico de vapor de óxido de deuterio (HR del 25 %) generado y controlado por un Generador de humedad Triton (Triton. Technology, Reino Unido) durante >12 horas. Se usó nitrógeno inerte, seco, como vehículo gaseoso. Después de la deuteración las muestras se expusieron a un flujo de nitrógeno gaseoso durante dos horas con el fin de retirar el óxido de deuterio residual.

Se analizaron cinco muestras de partículas comiconizadas (n.º 1, n.º 2, n.º 3, n.º 4 y n.º 7) en comparación con muestras de referencia no acondicionadas y no micronizadas.

La Figura 2 muestra las bandas de tensión OD de las muestras de partículas comiconizadas sometidas a acondicionamiento después de la exposición a vapor de D₂O (humedad relativa del 25 % durante más de 12 horas).

Los resultados indican que todos los lotes contenían una cantidad significativamente menor de material amorfo en las muestras acondicionadas con respecto a las no acondicionadas.

Esto indica que el procedimiento de acondicionamiento empleado recristalizó eficazmente una cantidad significativa de material amorfo que estaba presente en la muestra preacondicionada.

Ejemplo 5 - Preparación del vehículo

Cada una de las muestras de partículas comiconizadas del Ejemplo 1 se mezclaron con partículas gruesas fisuradas de monohidrato de α-lactosa que tenían un diámetro en masa comprendido entre 212 - 355 micrómetros y obtenido por tamizaje, en una relación del 90:10 por ciento por peso.

La mezcla se realizó en un mezclador Turbula durante 4 horas.

Las mezclas resultantes de partículas, denominadas en lo sucesivo en el presente documento el VEHÍCULO, se analizaron para determinar el tamaño de partícula, con un sistema de tamizaje y fluidez.

El tamaño de partícula se determinó mediante tamizaje.

Las propiedades de flujo se sometieron a ensayo de acuerdo con el procedimiento descrito en la Eur. Ph.

En pocas palabras, se vertieron mezclas de polvo (aproximadamente 110 g) en un embudo seco equipado con un orificio de diámetro adecuado que estaba bloqueado por un medio adecuado. La apertura inferior del embudo se

desbloqueó y se registró el tiempo necesario para que toda la muestra fluyera fuera del embudo. La fluidez se expresó en segundos y décimas de segundo con respecto a 100 g de muestra.

Aunque la densidad y el tamaño de partícula no se vieron afectados por el acondicionamiento, la fluidez se redujo en los vehículos que comprendían las partículas comicronizadas acondicionadas.

- 5 Para dichas muestras, el caudal a través de un diámetro de 4 mm resultó estar comprendido entre 136 y 134 s/100 g, mientras que el del vehículo que comprende las partículas comicronizadas no acondicionadas resultó ser de aproximadamente 142 s/100 g.

Ejemplo 6 - Preparación de la formulación de polvo seco

- 10 Se usaron partículas de VEHÍCULO que comprendían partículas comicronizadas no acondicionadas, partículas comicronizadas de la muestra n.º 2 y de la muestra n.º 8.

Una porción de cada VEHÍCULO como se obtuvo en el Ejemplo 5 se mezcló con dihidrato de fumarato de formoterol (FF) micronizado en un mezclador Turbula durante 30 minutos a 32 rpm y la mezcla resultante se forzó a través de un tamiz con tamaño de malla de 0,3 mm (300 micrómetros).

- 15 Se mezclaron dipropionato de beclometasona (BDP) micronizado y la parte restante del VEHÍCULO en un mezclador Turbula durante 60 minutos a 32 rpm con la mezcla tamizada para obtener la formulación final.

La relación de los ingredientes activos con respecto a 10 mg de VEHÍCULO fue de 6 microg de dihidrato de FF (dosis entregada teórica de 4,5 microg) y de 100 microg de BDP.

No se observaron aglomerados durante la fabricación.

- 20 Las formulaciones de polvo se caracterizaron en términos de uniformidad de la distribución del ingrediente activo y de funcionamientos del aerosol después de cargarlo en el inhalador de polvo seco de múltiples dosis descrito en el documento WO 2004/012801.

La uniformidad de la distribución de los ingredientes activos se evaluó mediante la retirada de 20 muestras de diferentes partes de la mezcla y se evaluaron mediante HPLC.

- 25 La evaluación del funcionamiento del aerosol se realizó usando el Impactador en Cascada Andersen (Aparato D) de acuerdo con las condiciones descritas en la Farmacopea Europea 6ª Ed 2008, par 2.9.18, páginas 293-295.

- 30 Después de la aerosolización de 10 dosis, el aparato ICA se desmontó y las cantidades de fármaco depositado en las etapas se recuperaron mediante lavado con una mezcla de disolventes y después se cuantificaron mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Se calcularon los siguientes parámetros: *i*) la dosis administrada que es la cantidad de fármaco entregada desde el dispositivo recuperada en el impactador; *ii*) la dosis de partículas finas (DPF), que es la cantidad de dosis entregada recuperada en las etapas S3-AF que tienen un tamaño de partícula igual o inferior a 5,0 micrómetros; *iii*) la fracción de partículas finas (FPF) que es el porcentaje de la dosis de partículas finas; *iv*) el MDM.

Los resultados en términos de uniformidad de distribución y de funcionamientos del aerosol (valor medio ± D.T.) se presentan en las Tablas 4 y 5, respectivamente.

35

Tabla 4 - Uniformidad de distribución

Uniformidad de distribución	no acondicionadas	n.º 2	n.º 8
% de FF (D.T.)	97,9 (2,5 %)	101,6 (1,8 %)	103,0 (1,1 %)
CV en %	2,6	1,8	1,1 %
% de BDP (D.T.)	97,9 (2,1 %)	101,5 (1,5 %)	101,3 (1,1 %)
CV en %	2,1	1,5	1,1

Tabla 5 - Funcionamientos del aerosol

Muestra	no acondicionadas	n.º 2	n.º 8
FF			
Dosis entregada [ug]	3,77 (± 1,1)	4,45 (± 0,3)	4,58 (± 0,1)
Dosis de partículas finas [ug]	2,85 (± 1,0)	2,73 (± 0,1)	2,90 (± 0,08)
Fracción de partículas finas [%]	59,36 (± 8,5)	61,49 (± 0,7)	63,32 (± 1,3)
MDM [um]	1,77	1,78	1,8
BDP			
Dosis entregada [ug]	78,81 (± 13,8)	78,54 (± 2,7)	78,19 (± 2,1)
Dosis de partículas finas [ug]	47,16 (± 8,5)	46,49 (± 2,8)	48,85 (± 1,1)

(continuación)

Muestra	no acondicionadas	n.º 2	n.º 8
BDP			
Fracción de partículas finas [%]	59,82 (± 0,3)	59,20 (± 1,5)	62,49 (± 0,3)
MDM [um]	1,38	1,4	1,31

A partir de los datos de la Tabla 4, puede apreciarse que las formulaciones preparadas usando las partículas comicronizadas acondicionadas mostraron una mayor uniformidad de distribución de ambos ingredientes activos en comparación con las que comprendían las partículas comicronizadas no acondicionadas.

- 5 A partir de los datos de la Tabla 5, también puede apreciarse que las formulaciones preparadas usando las partículas comicronizadas acondicionadas proporcionaron una dosis entregada más precisa de FF, el ingrediente activo presente en una dosis menor. Por otra parte, las formulaciones preparadas usando las partículas comicronizadas acondicionadas mostraron una tendencia de mejora de la fracción respirable, para ambos ingredientes activos.

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento de preparación de partículas de vehículo para una formulación de polvo seco para inhalación que comprende i) una fracción de partículas comicronizadas constituidas por una mezcla de un excipiente y un aditivo, teniendo la mezcla una mediana de diámetro en masa (MDM) inferior a 20 micrómetros; ii) una fracción de partículas de excipiente gruesas que tiene una MDM igual o superior a 80 micrómetros, comprendiendo dicho procedimiento las siguientes etapas:
- a) comicronizar las partículas de excipiente y las partículas de aditivo;
- b) añadir y mezclar las partículas comicronizadas obtenidas con las partículas de excipiente gruesas;
- 10 **caracterizado porque** las partículas comicronizadas de la etapa a) se acondicionan en primer lugar por la exposición a una humedad relativa del 50-75 % a 22 ± 2 °C durante un tiempo comprendido entre 24 y 60 horas.
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que las partículas comicronizadas se acondicionan durante un tiempo de 48 horas.
3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el aditivo es estearato de magnesio.
- 15 4. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el excipiente es monohidrato de alfa-lactosa.
5. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el diámetro en masa de las partículas de excipiente gruesas está comprendido entre 212 y 355 micrómetros.
- 20 6. Un procedimiento de preparación de una formulación de polvo seco para inhalación que comprende la etapa de mezclar las partículas de vehículo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores con uno o más ingredientes activos.
7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6 en el que el ingrediente activo se selecciona entre el grupo que consiste en agonista de receptor adrenérgico β_2 , un corticoesteroide, un anticolinérgico solo o en cualquier combinación de los mismos.
- 25 8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el ingrediente activo es un agonista de receptor adrenérgico β_2 seleccionado entre el grupo que consiste en salbutamol, terbutalina, fenoterol, salmeterol, formoterol, indacaterol, vilanterol y milveterol.
9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el ingrediente activo es un corticoesteroide seleccionado entre el grupo que consiste en budesonida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, furoato de mometasona, dipropionato de beclometasona y ciclesonida.
- 30 10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el ingrediente activo es un broncodilatador anticolinérgico seleccionado entre el grupo que consiste en, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio y bromuro de glicopirronio.
- 35 11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el agonista de receptor adrenérgico β_2 es dihidrato de fumarato de formoterol, el corticoesteroide es dipropionato de beclometasona y el anticolinérgico es bromuro de glicopirronio o bromuro de tiotropio.

Figura 1

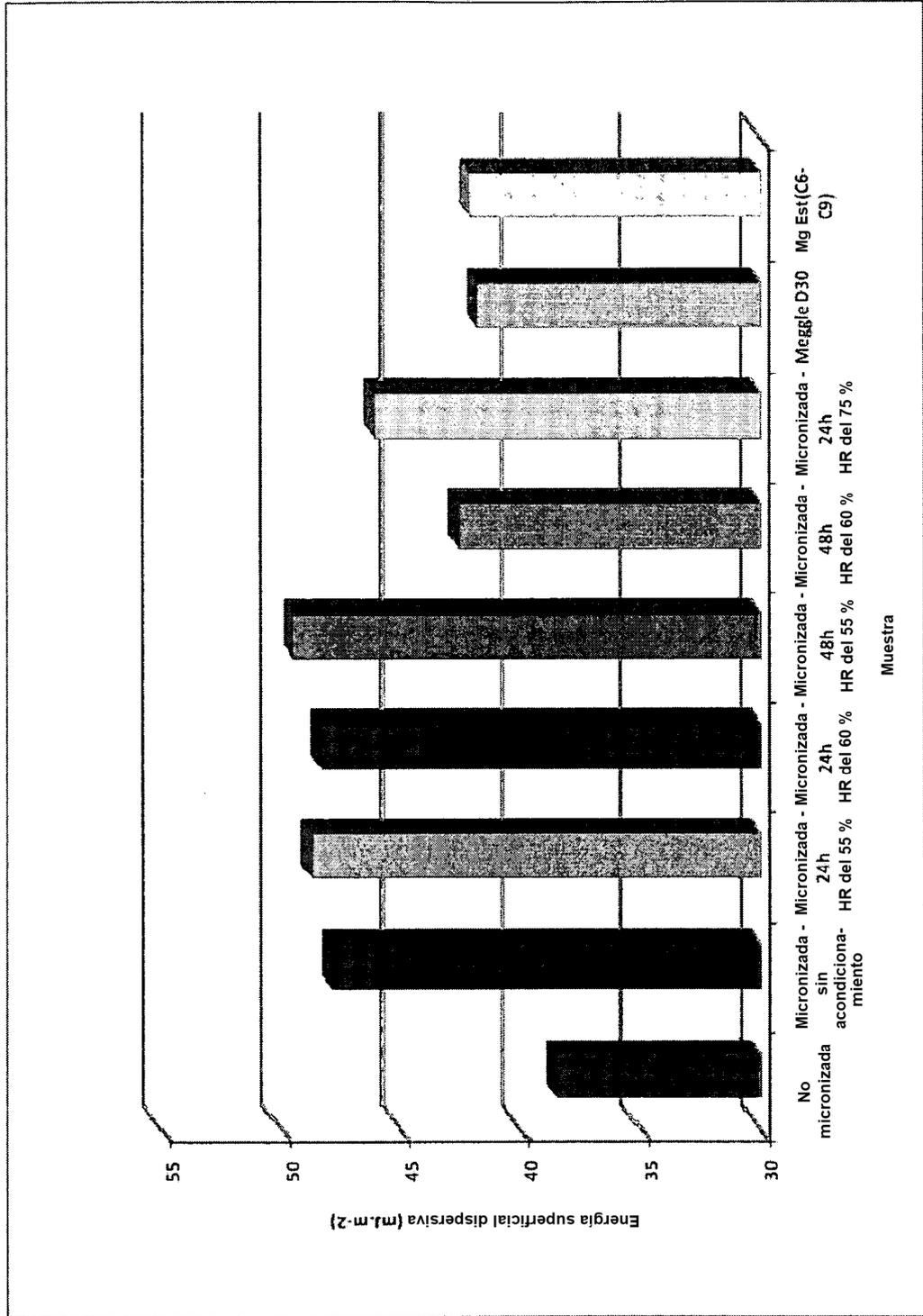


Figura 2

