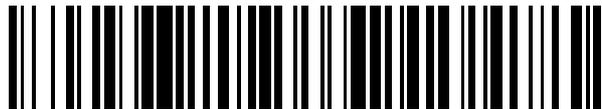


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 403**

51 Int. Cl.:

**B02C 17/02** (2006.01)  
**B01F 9/00** (2006.01)  
**B01F 13/00** (2006.01)  
**A61J 3/02** (2006.01)  
**A61K 9/14** (2006.01)  
**B01F 15/02** (2006.01)  
**B01F 3/18** (2006.01)  
**B01F 3/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.10.2014 PCT/EP2014/071414**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **16.04.2015 WO15052169**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2014 E 14790017 (9)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017 EP 3055069**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de formulaciones farmacéuticas para inhalación, que comprenden un ingrediente activo con alta fuerza de dosificación**

30 Prioridad:

**10.10.2013 EP 13188042**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**09.03.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CAFIERO, CLAUDIO y**  
**TOSINI, FEDERICO**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 658 403 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 la preparación de formulaciones farmacéuticas para inhalación, que comprenden un ingrediente activo con alta fuerza de dosificación

5 La presente invención suministra un proceso para dispersar un ingrediente activo cohesivo micronizado con alta fuerza de dosificación, en formulaciones en polvo para inhalación, que comprende partículas de vehículo y un aparato del mismo.

Base de la invención

10 El documento WO-95/11666-A1 divulga un proceso para dispersar un ingrediente activo en partículas de vehículo, en el que las partículas de vehículo y las partículas activas están mezcladas en un contenedor hecho de un material plástico.

El documento EP-2457645-A1 divulga un contenedor adecuado para actuar como una cápsula de dispersión, que tiene una cámara cilíndrica, que contiene bolas de molienda y está cerrado por una tapa de rosca en la parte superior.

15 La administración de ingredientes farmacológicamente activos mediante inhalación a las vías respiratorias es una técnica ampliamente usada, especialmente para el tratamiento de obstrucción reversible de las vías respiratorias, inflamación e hipersensibilidad.

20 Algunos de los sistemas más ampliamente usados para la administración de fármacos a las vías respiratorias están representados por inhaladores de polvo seco (DPIs) que, a su vez, pueden dividirse en dos tipos básicos: i) inhaladores de dosificación individual, para la administración de dosificaciones individuales subdivididas del compuesto activo; donde cada dosificación individual está empacada en una cápsula; ii) inhaladores de varias dosificaciones, cargados previamente con cantidades de ingredientes activos, suficientes para ciclos de tratamiento más largos.

25 Los fármacos de los que se pretende inhalación como polvos secos por medio de DPIs deberían ser usados en la forma de partículas micronizadas. La micronización es lograda generalmente mediante procesos de molienda convencional, conocidos por la persona experta.

30 Aunque la micronización del fármaco es esencial para la deposición dentro del tracto respiratorio inferior durante la inhalación, también se sabe que cuanto más finas son las partículas, mayores son las fuerzas de cohesión entre ellas. Las fuerzas de cohesión fuertes impiden la manipulación del polvo durante el proceso de manufactura (trasvase, llenado). Además, reducen la capacidad de fluir de las partículas, mientras en los DPI's de varias dosificaciones favorecen su aglomeración y adhesión a las paredes del recipiente. Dicho fenómeno perjudica la carga del polvo desde el recipiente hacia la cámara de medición y por ello, dan lugar a problemas de manipulación y exactitud en la medición.

35 La pobre capacidad para fluir genera también detrimento en la fracción respirable de la dosificación entregada, siendo las partículas activas incapaces de abandonar apropiadamente el inhalador, esencialmente debido a que ellas permanecen adheridas al interior del inhalador y/o abandonan el inhalador como aglomerados grandes; a su vez, las partículas aglomeradas no pueden alcanzar los sitios bronquiales y alveolares de los pulmones. La incertidumbre en cuanto a la extensión de la aglomeración de las partículas entre cada actuación del inhalador y, también, entre inhaladores y diferentes lotes de partículas, conduce también a una pobre reproducibilidad de la dosificación.

40 Por estas razones, los polvos para inhalación son formulados comúnmente diluyendo el fármaco micronizado en un excipiente fisiológicamente aceptable farmacológicamente inerte de partículas más gruesas, para dar las denominadas "mezclas ordenadas interactivas".

45 Sin embargo, se ha hallado que ingredientes activos particularmente cohesivos que van a ser entregados en dosificaciones relativamente altas, por ejemplo iguales o mayores a 100 µg por actuación, presentan dificultad para dispersarse, y forman aglomerados incluso aunque están diluidos mediante mezcla con partículas gruesas de excipiente.

La presencia de los aglomerados conduce a problemas en la fabricación de formulaciones inhalables en polvo, con una buena distribución de uniformidad del ingrediente activo en la mezcla, así como una buena reproducibilidad de dosificación y elevada fracción respirable mediante administración por DPI's.

50 En vista de los problemas delineados anteriormente, sería altamente ventajoso suministrar un proceso para preparar formulaciones en polvo para inhalación, que comprendan ingredientes activos cohesivos que van a ser

entregados con elevadas dosificaciones por actuación, capaces de lograr una buena dispersión de partículas activas cuando están diluidos apropiadamente con partículas gruesas de vehículo.

El problema es resuelto mediante el proceso y aparato de la presente invención.

#### Resumen de la invención

5 De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención suministra un proceso para dispersar un ingrediente activo cohesivo micronizado con alta fuerza de dosificación, en formulaciones de polvo seco que comprenden partículas de vehículo, donde dicho proceso comprende los pasos de:

10 (i) suministro de una cápsula de dispersión que comprende una cámara (1) cilíndrica con una frontera lateral hecha de una malla (2) de cribado, donde dicha cámara contiene bolas (3) de molienda, está cerrada por una tapa (4) de rosca en la parte superior, dos barras (6) longitudinales, y un disco (5) en el que la cápsula está conectada con dicho disco mediante dichas dos barras longitudinales;

(ii) carga de dicho ingrediente activo y una alícuota de las partículas de vehículo en la cápsula del paso (i);

(iii) ajuste de dicha cápsula a un tambor, lleno con la parte remanente del vehículo;

(iv) inserción del tambor dentro de un aparato mezclador de cuerpo rotativo; y

15 (v) operación de dicho mezclador de cuerpo rotativo para mezclar la totalidad del polvo.

La invención se dirige también a un aparato en forma de cápsula para dispersar un ingrediente activo cohesivo micronizado de alta fuerza de dosificación, donde dicha cápsula comprende una cámara (1) cilíndrica con una frontera lateral hecha de una malla (2) de cribado, donde dicha cámara (1) contiene bolas (3) de molienda, está cerrada por una tapa (4) de rosca en la parte superior, dos barras (6) longitudinales, y un disco (5), en el que la cápsula está conectada a dicho disco por dichas dos barras longitudinales.

#### Definiciones

25 "Tambor" se refiere a un tanque de capacidad variable, hecho de un material inerte, usualmente de acero, preferiblemente de acero inoxidable, que tiene un orificio de entrada (apertura) que puede ajustarse con la tapa (4) de rosca. Típicamente el tambor es usado para el transporte, manipulación en el proceso y almacenamiento del producto.

"Ingrediente activo cohesivo" significa un polvo micronizado que tiene un valor de Energía Específica igual a o mayor a 10 mJ/g. La Energía Específica puede ser determinada aplicando la tecnología de Freeman y el reómetro universal de polvo FT4 que mide propiedades de granel, flujo y corte. Durante la prueba dinámica, se miden las fuerzas rotacional y axial que actúan sobre una cuchilla helicoidal a medida que ella pasa a través de una muestra. 30 La energía de flujo básico (BFE) es determinada a partir de estos datos y es mirada como una medida de la reología o resistencia del polvo a fluir. La Energía Específica (SE) es una medida de cómo el polvo fluirá en un ambiente no confinado o de baja tensión y se considera que es un índice de la cohesión del polvo. [véase Zauner J et al., Quantitative Study of Process and Material Parameters on Flow Behavior and Powder Binder Separation of Feedstocks: Experimental Design 3D Simulation Model and Balance Model for Separation in Suspensions; en ADVANCES IN POWDER METALLURGY AND PARTICULATE MATERIALS V 1-4 PTS 1-13 2008, 1-13). La Energía Superficial es calculada a partir de la energía requerida para establecer un patrón particular de flujo en un volumen preciso acondicionado de polvo, como se reporta en Freeman R, Measuring the flow properties of consolidated, conditioned and aerated powders-a comparative study using a powder rheometer and a rotational shear cell, - Powder Technology, 2007, 174, 25 -33). El patrón de flujo es un movimiento ascendente de la cuchilla 35 en el sentido de las mesillas del reloj, que genera un ascenso suave y baja tensión de flujo del polvo.

"Mezclador de cuerpo rotativo" se refiere a un aparato que crea movimiento de partículas mediante rotación de la totalidad de la concha o cuerpo del mezclador.

"Partículas de vehículo" se refiere a partículas constituidas por cualquier material fisiológicamente aceptable, farmacológicamente inerte (no activo terapéuticamente).

45 Para el propósito de la invención, "ingredientes activos de alta fuerza de dosificación" son aquellos que van a ser entregados usando un dispositivo inhalador de polvo seco (DPI) cuya dosificación nominal entregada después de cada actuación de inhalador es igual a o mayor a 100 microgramos ( $\mu\text{g}$ ). "Actuación" indica la liberación de ingredientes activos desde el dispositivo mediante una activación individual (por ejemplo mecánica o respiración).

El término "dispersión", se refiere a la obtención de buena homogeneidad del ingrediente activo en la formulación

de polvo, en el que están presentes aglomerados de partículas micronizadas de dicho ingrediente activo, como se determina visualmente o como se determina por otros métodos conocidos por la persona experta en la técnica, tales como cribado o Espectrofotometría de Infrarrojo Cercano suministrada con un sistema de formación de imágenes por microscopía (formación cercana de imágenes).

- 5 La expresión "buena homogeneidad" se refiere a un polvo en el que, mediante mezcla, la uniformidad de distribución de un componente, expresada como coeficiente de variación (CV), también conocida como desviación estándar relativa (RSD), es inferior a 5.0%. Es determinada usualmente de acuerdo con métodos conocidos por la persona experta, por ejemplo tomando muestras de diferentes partes del polvo y probando el componente mediante HPLC u otros métodos analíticos equivalentes. El término "grueso" indica una sustancia que tiene un tamaño de por lo menos unas pocas décimas de micrón.

En términos generales, el tamaño de partícula de las partículas es determinado cuantitativamente midiendo un diámetro característico de esfera equivalente, conocido como diámetro volumétrico, por difracción láser.

El tamaño de partícula puede ser cuantificado también midiendo el diámetro másico por medio de un instrumento adecuado conocido tal como, por ejemplo, el analizador de tamiz.

- 15 El diámetro volumétrico (VD) está relacionado con el diámetro másico (MD) por la densidad de las partículas (asumiendo una densidad independiente del tamaño para las partículas).

El tamaño de partícula de los ingredientes activos y de la fracción de partículas finas de excipiente es expresado en términos del diámetro volumétrico, mientras el de las partículas gruesas es expresado en términos de diámetro másico.

- 20 Las partículas tienen una distribución normal (gaussiana) que se define en términos de la mediana del diámetro volumétrico o másico (VMD o MMD) que corresponde al diámetro volumétrico o másico de 50% en peso de las partículas, y, opcionalmente, en términos de diámetro volumétrico o másico de 10% y 90% de las partículas, respectivamente.

- 25 Otra aproximación común para definir la distribución de tamaño de partículas es mediante tres valores: i) la mediana de diámetro  $d(0.5)$  que es el diámetro donde 50% de la distribución está por encima y 50% está por debajo; ii)  $d(0.9)$ , donde 90% de la distribución está por debajo de este valor; iii)  $d(0.1)$ , donde 10% de la distribución está por debajo de este valor.

- 30 En la formación de aerosoles, el tamaño de partícula es expresado como diámetro aerodinámico másico (MAD), mientras la distribución de tamaño de partículas se expresa en términos de mediana de diámetro aerodinámico másico (MMAD) y Desviación Estándar Geométrica (GSD). El MAD indica la capacidad que tienen las partículas para ser transportadas suspendidas en una corriente de aire. La MMAD corresponde al diámetro aerodinámico másico de 50% en peso de las partículas.

El término "pellas duras" se refiere a unidades esféricas o semiesféricas cuyo núcleo está hecho de partículas gruesas de excipiente.

- 35 El término "esferonización" se refiere al proceso en el que se redondean las partículas, que ocurre durante el tratamiento.

El término "buena fluidez" se refiere a una formulación que es fácilmente manipulada durante el proceso de manufactura y es capaz de asegurar una entrega exacta y reproducible de la dosificación terapéuticamente efectiva.

- 40 Las características de flujo pueden ser evaluadas mediante diferentes pruebas, tales como ángulo de reposo, índice de Carr, relación de Hausner o rata de flujo a través de un orificio.

Las propiedades de flujo fueron probadas midiendo la rata de flujo a través de un orificio, de acuerdo con el método descrito en European Pharmacopeia (Eur. Ph.) 7.3, 7ª edición.

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

La fracción respirable es evaluada usando un aparato adecuado *in vitro* tal como el aparato de impacto de cascada de Andersen (ACI), aparato de choque líquido de varias etapas (MLSI), aparato de impacto de próxima generación (NGI) u otros aparatos conocidos por la persona experta, de acuerdo con los procedimientos reportados en las farmacopeas comunes, en particular en la farmacopea europea (Eur. Ph.) 7.3, 7ª edición.

Se calcula mediante la relación de porcentaje de la masa de partículas finas (anteriormente dosificación de partícula fina) a la dosificación entregada.

5 La dosificación entregada es calculada a partir de la deposición acumulada en el aparato, mientras la masa de partícula fina es calculada a partir de la deposición de partículas que tienen un diámetro < 5.0 micrón o mediante otros métodos conocidos por la persona experta en la técnica.

#### Figuras

La Figura 1 muestra una vista con elevación frontal de la cápsula de dispersión de acuerdo con la invención;

la Figura 2 es una vista en perspectiva de la cápsula de dispersión de la figura 1.

#### Descripción detallada de la invención

10 La presente invención se refiere al proceso para la preparación de una formulación en polvo para inhalación, que comprende partículas de vehículo, donde dicho proceso suministra una buena dispersión de ingredientes activos cohesivos, micronizados de alta fuerza de dosificación, en la formulación en polvo, y por ello buena homogeneidad.

15 El proceso de la invención resultó ser más rápido y más reproducible que los procesos basados en otros sistemas de mezcla.

En la formulación en polvo obtenida mediante el proceso de la invención, no están presentes aglomerados del ingrediente activo, dando lugar a una uniformidad mejorada de distribución del ingrediente activo, y por ello de la reproducibilidad de la dosificación entregada.

Tampoco se observó pérdida del ingrediente activo.

20 Además, las formulaciones en polvo obtenidas mediante el proceso de la invención resultaron tener mayor fluidez que aquellas procesadas con base en los diferentes sistemas de mezcla, dado que durante el paso de dispersión se produce una menor cantidad de partículas finas de vehículo.

25 Las partículas de vehículo pueden comprender cualquier sustancia farmacológicamente inerte, fisiológicamente aceptable, amorfa o cristalina, o combinación de ellas; los materiales preferidos son azúcares cristalinos y por ejemplo monosacáridos tales como glucosa o arabinosa, o disacáridos tales como maltosa, sacarosa, dextrosa y lactosa. Pueden usarse también polialcoholes tales como manitol, sorbitol, maltitol, lactitol.

El material preferido es lactosa, más preferiblemente monohidrato de  $\alpha$ -lactosa. Son ejemplos de monohidrato de  $\alpha$ -lactosa comercial Capsulac® y Pharmatose®. Un ejemplo de manitol comercial es Pearlitol®.

Las partículas de vehículo comprenden usualmente partículas gruesas de vehículo.

30 Dichas partículas gruesas tendrán una mediana de diámetro másico igual a o mayor a 80 micrones, preferiblemente igual a o mayor a 125 micrones, más preferiblemente igual a o mayor a 150 micrones, incluso más preferiblemente igual a o mayor a 175 micrones.

De manera ventajosa, todas las partículas gruesas tienen un diámetro másico en el intervalo de 50-1000 micrones, comprendido preferiblemente entre 60 y 500 micrones.

35 En ciertas realizaciones de la invención, el diámetro másico de dichas partículas gruesas podría estar comprendido entre 80 y 200 micrones, preferiblemente entre 90 y 150 micrones, mientras en otras realizaciones el diámetro másico podría estar comprendido entre 200 y 400 micrones, preferiblemente entre 210 y 355 micrones.

Preferiblemente, el diámetro másico de las partículas gruesas está comprendido entre 210 y 355 micrones.

40 En general, la persona experta seleccionará mediante cribado el tamaño más apropiado de las partículas gruesas de excipiente, usando un clasificador apropiado.

45 Cuando el diámetro másico de las partículas gruesas está comprendido entre 200 y 400 micrones, las partículas gruesas de excipiente tienen preferiblemente una superficie fisurada relativamente alta, esto es, sobre la cual hay grietas y valles y otras regiones deprimidas, denominadas colectivamente aquí como fisuras. Las partículas gruesas "fisuradas de modo relativamente alto" pueden ser definidas en términos de índice de fisura o coeficiente de rugosidad, como se describe en los documentos WO 01/78695 y WO 01/78693, los cuales se incorporan aquí como referencia, y podrían ser caracterizadas de acuerdo con la descripción reportada aquí. De manera ventajosa, el índice de fisura de dichas partículas gruesas es de por lo menos 1.25, preferiblemente de por lo menos 1.5, más

preferiblemente de por lo menos 2.0, mientras el coeficiente de rugosidad es de por lo menos 1.25.

5 El vehículo puede comprender también partículas finas de un material fisiológicamente aceptable, en mezcla con partículas gruesas. Típicamente, dichos materiales fisiológicamente aceptables son aquellos reportados anteriormente para las partículas gruesas de vehículo, y preferiblemente, tanto las partículas gruesas como las finas están constituidas del mismo material activo fisiológicamente aceptable, más preferiblemente monohidrato de alpha-lactosa.

Generalmente, las partículas finas de vehículo tienen un MMD inferior a 35 micrones, preferiblemente inferior a 15 micrones.

10 El vehículo puede comprender además uno o más aditivos para promover la liberación de las partículas activas desde las partículas de vehículo, por actuación del inhalador. El aditivo puede incluir un material dado o una combinación de más materiales.

De manera ventajosa el aditivo es un material con propiedades antiadherentes, tal como los aminoácidos leucina e isoleucina. El aditivo puede consistir también en uno o más materiales solubles en agua con actividad superficial, por ejemplo lecitina, en particular lecitina de soja.

15 Preferiblemente, el aditivo es un lubricante insoluble en agua, tal como estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, lauril sulfato de sodio, estearil alcohol, ácido esteárico y monopalmitato de sacarosa. Más preferiblemente, el aditivo es estearato de magnesio.

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

20 i) una fracción de micropartículas que tienen un MMD inferior a 15 micrones, constituida por una mezcla de partículas de monohidrato de alfa lactosa y partículas de estearato de magnesio (la fracción fina de vehículo);

ii) una fracción de partículas de monohidrato de alpha lactosa que tienen un diámetro mayor a 175 micrones.

Las micropartículas (i) podrían ser preparadas de acuerdo con los métodos divulgados en el documento WO 01/78693, el cual es incorporado aquí como referencia.

25 Por ejemplo, dichas micropartículas podrían ser preparadas mediante mezcla y luego micronización de los dos componentes, conjuntamente mediante molienda. De modo alternativo, cada componente puede ser micronizado individualmente y luego combinado mediante mezcla.

30 En ciertas realizaciones de la invención, la fracción de micropartículas está compuesta por 90 a 99% en peso de partículas de monohidrato de  $\alpha$ -lactosa y por 10 a 1% en peso de partículas de estearato de magnesio; en una realización particularmente preferida, la fracción de micropartículas está compuesta por 98% de partículas de monohidrato de  $\alpha$ -lactosa y por 2% de partículas de estearato de magnesio. La relación en peso entre la fracción de micropartículas y las partículas gruesas es de 15:85 a 5:95 respectivamente, incluso más preferiblemente 10:90.

35 Como un primer paso, el proceso de la invención comprende el uso de una cápsula de dispersión que comprende una cámara (1) cilíndrica con una frontera lateral hecha de una malla (2) para cribado, donde dicha cámara contiene bolas (3) de molienda y está cerrada mediante una tapa de rosca en la parte superior (4), en la que la cápsula de dispersión está conectada con un disco (5) mediante dos barras (6) longitudinales.

La persona experta usará una cámara cilíndrica y una tapa (4) de rosca de un tamaño capaz de pasar a través del orificio de entrada del tambor.

Ventajosamente, la cápsula de dispersión está conectada al tambor, mediante pinza de fijación.

40 La persona experta ajustará también la longitud de la cámara (1) cilíndrica y de las barras (6) dependiendo del tamaño de carga de producto.

La persona experta seleccionará de manera adecuada el tamaño de las mallas de la malla de cribado, dependiendo del tamaño de las partículas gruesas de vehículo. Preferiblemente, el tamaño de malla está comprendido entre 600  $\mu\text{m}$  y 1200  $\mu\text{m}$  (micrones).

45 El disco (5) y las barras (6) pueden ser hechos de cualquier material inerte adecuado, de manera ventajosa de acero, preferiblemente de acero inoxidable.

También las bolas dentro de la cápsula de dispersión pueden ser hechas de cualquier material inerte adecuado, tal como acero o Teflon® duro, preferiblemente de acero inoxidable, más preferiblemente de acero inoxidable tipo AISI

316.

De manera ventajosa, su diámetro es inferior a 5 cm, preferiblemente de 2 cm.

En un segundo paso, uno o más ingredientes activos micronizados y una alícuota de las partículas de vehículo, son cargados en la cápsula de dispersión.

- 5 La relación entre las partículas de ingrediente activo micronizado y dicha parte de las partículas de vehículo, podría estar comprendida ventajosamente entre 1:0.5 y 1:10 en peso, preferiblemente entre 1:2 y 1:5 en peso.

En un tercer paso, la cápsula de dispersión de la invención es ajustada a un tambor lleno con la parte remanente del vehículo y fijada con una pinza.

Dependiendo del tamaño de la carga, la persona experta seleccionará un tambor con la capacidad apropiada.

- 10 Entonces se inserta el tambor en un aparato de mezcla.

Puede usarse de manera adecuada cualquier aparato mezclador de cuerpo rotativo disponible comercialmente. Dichos mezcladores incluyen aparatos en forma de V y con doble cono.

Mezcladores de este tipo tales como Turbula<sup>MR</sup> o DynaMIX<sup>MR</sup> están comercialmente disponibles de Bachofen AG (Muttenz, Suiza).

- 15 Después de ello, se mezcla todo el polvo por un tiempo no mayor a 40 minutos, ventajosamente mayor a 30 minutos, preferiblemente no mayor a 20 minutos, de manera que la porción que comprende el/los ingrediente(s) activo(s) es forzada a través de las mallas de la malla de cribado.

De manera adecuada, la persona experta ajustará de manera adecuada la velocidad de rotación del mezclador, dependiendo del tamaño del lote procesado.

- 20 Al final del proceso, el polvo resultante puede ser recuperado y usado como tal.

De otra manera, opcionalmente, el polvo puede ser colocado dentro de una máquina de cribado disponible de Frewitt (Friburgo, Suiza).

La persona experta seleccionará el tamaño apropiado de malla de la malla de cribado, dependiendo del tamaño de partícula de las partículas gruesas de vehículo.

- 25 El polvo recolectado de la máquina Frewitt puede ser sometido a un paso adicional de mezcla en aparatos conocidos adecuados, tales como un mezclador Turbula<sup>MR</sup> o mezclador DynaMIX<sup>MR</sup>. De modo general, la persona experta ajustará el tiempo de mezcla y la velocidad de rotación del mezclador, dependiendo del grado deseado de homogeneidad.

- 30 Cuando el tamaño de partícula de las partículas gruesas de vehículo está comprendido entre 150 y 400 micrones, preferiblemente entre 212 y 355 micrones, las formulaciones en polvo están preferiblemente en la forma de "pellas duras". Esto puede ser obtenido sometiendo la mezcla de polvo a un paso de esferonización que será llevado a cabo durante por lo menos dos horas, incluso más preferiblemente por cuatro horas.

- 35 Las partículas de ingrediente activo referidas a través de todo el documento comprenderán una cantidad efectiva de por lo menos una sustancia activa de alta fuerza de dosificación, que puede ser entregada a los pulmones en forma de un polvo para inhalación por medio de un DPI. De manera ventajosa, los agentes activos de alta fuerza de dosificación son aquellos ingredientes activos cuya dosificación nominal es igual a o mayor a 100 µg (microgramos), de manera más ventajosa igual a o mayor a 200 µg, preferiblemente igual a o mayor a 400 µg.

En algunas realizaciones de la invención, la dosificación nominal podría ser de 600 µg, 800 µg o 1200 µg.

- 40 Los agentes terapéuticamente activos adecuados incluyen fármacos que son administrados usualmente mediante inhalación, para la prevención y/o tratamiento de enfermedades respiratorias. Son ejemplos de dichos fármacos inhibidores respiratorios los inhibidores de fosfodiesterasa divulgados en los documentos WO 2008/006509, WO 2009/077068, WO 2009/127320, WO 2009/018909 y WO 2010/089107 o los agentes anti-muscarínicos divulgados en los documentos WO 2011/161018, WO 2011/160918, WO 2011/160919, WO 2010/015324 y WO 2010/072338.

- 45 En ciertas realizaciones de la invención, los agentes activos mencionados anteriormente pueden ser usados en combinación con ingredientes activos adicionales seleccionados del grupo de corticoesteroides y/o agonistas beta2, siempre que ellos sean compatibles uno con otro, bajo las condiciones de almacenamiento y uso.

Típicamente, por lo menos 90% de las partículas de cada ingrediente activo micronizado tiene un diámetro igual a

o menor a 6 micrones.

De manera ventajosa, el proceso de la invención es aplicado a ingredientes activos micronizados que tienen una cohesividad expresada como valor de Energía Específica, igual a o mayor a 10 mJ/g, preferiblemente mayor a 15 mJ/g, más preferiblemente mayor a 20 mJ/g. La energía específica estará determinada de acuerdo con lo que está reportado en el párrafo de "Definiciones".

En los siguientes ejemplos se ilustra la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1 -preparación de una formulación en polvo que comprende un agente anti-muscarínico como ingrediente activo

10 En la tabla 1 se reporta la composición de la formulación polvo.

Tabla 1 - formulación C1 seca en polvo

Componentes	Cantidades		
	Por disparo del dosificador		Dosificación individual
	mg	%	µg
Compuesto C1	0.2	2.0	200
Monohidrato de alpha-lactosa 212-355 µm	8.82	88.2	
Micropartículas	0.98	9.8	
Peso total	10		

Se preparó un tamaño de lote de 4 kg de la formulación seca en polvo, como se describe a continuación.

15 De acuerdo con las técnicas estándar de molienda, se sometió a micronización el compuesto anti-muscarínico cloruro de (R)-3-[bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarbonilo]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-iletil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano, citado como C1 en el documento WO 2010/015324.

20 Se sometieron a micronización conjunta partículas de monohidrato de α-lactosa que tenían un promedio de tamaño de partícula inferior a 250 micrones, y partículas de estearato de magnesio que tenían un promedio de tamaño de partícula inferior a 35 micrones en una relación de 98:2 por ciento en peso, en un molino de chorro que operaba bajo nitrógeno, para obtener la fracción de partículas comicronizadas indicada como micropartículas.

Dichas micropartículas fueron mezcladas en un mezclador Turbula por 4 horas con partículas gruesas fisuradas de monohidrato de α-lactosa que tenían un diámetro másico comprendido entre 212-355 micrones, en la relación 90:10 por ciento en peso, para obtener el Vehículo.

25 Se cargaron el compuesto C1 micronizado y una alícuota del vehículo en una relación 1:1 en peso con C1, en la cápsula de dispersión ajustada con la malla (2) de cribado con tamaño de 1 mm. La totalidad del aparato está hecha con acero inoxidable. Las bolas de molienda están hechas de acero inoxidable también y tienen un diámetro de 2 cm.

La cápsula de dispersión estaba ajustada a un tambor de acero inoxidable 22 1, lleno con una alícuota de la parte remanente del vehículo.

30 Se insertó el tambor dentro de un aparato mezclador DynaMIX<sup>MR</sup> que fue operado por 20 minutos.

Por inspección visual, el polvo recogido no muestra ningún aglomerado. Fue caracterizado en términos de la uniformidad de distribución de los ingredientes activos y desempeño del aerosol, después de la carga en el inhalador de varias dosificaciones de polvo seco, descrito en el documento WO 2004/012801.

35 La uniformidad de distribución de los ingredientes activos fue evaluada retirando 20 muestras de las diferentes partes del polvo y determinada mediante HPLC. Cada muestra tenía una unidad másica comprendida entre 1 y 3 dosificaciones del ingrediente activo.

En la tabla 2 se reportan los resultados (valor medio +/- RSD).

La evaluación del desempeño del aerosol fue llevada a cabo usando el aparato de Impacto de Nueva Generación (NGI) de acuerdo con las condiciones reportadas en la European Pharmacopeia 6ª edición 2008, parágrafo 2.9.18.

Después de formar aerosol de 3 dosificaciones desde el dispositivo inhalador, se desmontó el aparato ACI y se recuperaron las cantidades de fármaco depositadas en las etapas, mediante lavado con una mezcla solvente y luego se cuantificó mediante Cromatografía Líquida de Alto Desempeño (HPLC). Se calcularon los siguientes parámetros: i) la dosificación entregada que es la cantidad de fármaco entregado desde el dispositivo, recuperada en todas las partes del aparato de impacto; ii) la masa de partícula fina (FPM) que es la cantidad de dosificación entregada que tiene un tamaño de partícula igual a o menor a 5.0 micrones; iii) la fracción de partícula fina (FPF) que es el porcentaje de la dosificación de partícula fina; iv) la MMAD.

En la tabla 2 se reportan los resultados (media +/- RSD).

Tabla 2

Uniformidad de distribución	98.2 (+/- 1.1)
Dosificación entregada [µg]	160.4
Masa de partícula fina < 5 µm [µg]	81.5
Fracción de partícula fina < 5 µm [%]	50.8

Como puede apreciarse, la formulación en polvo procesada de acuerdo con el proceso de la invención muestra una buena uniformidad de distribución del ingrediente activo, como se demuestra por la baja RSD así como buenos desempeños del aerosol performances.

Ejemplo 2 -preparación de una formulación en polvo que comprende un inhibidor de fosfodiesterasa como ingrediente activo

En la tabla 3 se reporta la composición de la formulación en polvo.

Tabla 3 - formulación C2 seca en polvo

Componentes	Cantidades		
	Por disparo del dosificador		Dosificación individual
	mg	%	µg
Compuesto C2	0.4	4.0	400
Monohidrato de alpha-lactosa 212-355 µm	9.0	90.0	
Micropartículas	0.96	9.6	
Peso total	10		

Se prepara un tamaño de lote de la formulación seca en polvo, como se describe a continuación.

El inhibidor de fosfodiesterasa 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etil éster de ácido (-)-3-ciclopropilmetoxi-4-metanesulfonilamino-benzoico citado como C2 en el documento WO 2010/089107 es micronizado mediante métodos conocidos en la técnica, para preparar la sustancia activa en la forma de partículas que tienen un tamaño de partícula típico adecuado para inhalación.

Se prepara el vehículo como se reporta en el Ejemplo 1.

Se procesan el ingrediente activo micronizado y el vehículo, como se reporta en el Ejemplo 1.

**REIVINDICACIONES**

1. Un proceso para dispersar un ingrediente activo cohesivo micronizado de alta fuerza de dosificación, en formulaciones secas en polvo que comprenden partículas de vehículo, donde dicho proceso comprende los pasos de:
- 5 (i) suministro de una cápsula de dispersión que comprende una cámara (1) cilíndrica con una frontera lateral hecha de una malla (2) de cribado, donde dicha cámara contiene bolas (3) de molienda, está cerrada por una tapa (4) de rosca en la parte superior, dos barras (6) longitudinales, y un disco (5) en el que la cápsula está conectada con dicho disco mediante dichas dos barras longitudinales;
- (ii) carga de dicho ingrediente activo y una alícuota de las partículas de vehículo en la cápsula del paso (i);
- 10 (iii) ajuste de dicha cápsula a un tambor, lleno con la parte remanente del vehículo;
- (iv) inserción del tambor dentro de un aparato mezclador de cuerpo rotativo; y
- (v) operación de dicho mezclador de cuerpo rotativo para mezclar la totalidad del polvo.
2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el ingrediente activo es entregado en una dosificación nominal igual a o mayor a 100 µg.
- 15 3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la dosificación nominal es igual a o mayor a 200 µg.
4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la dosificación nominal es igual a o mayor a 400 µg.
5. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el ingrediente activo es seleccionado de entre los fármacos que son administrados usualmente por inhalación, para la prevención y/o tratamiento de enfermedades respiratorias.
- 20 6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el fármaco es un inhibidor de fosfodiesterasa o un agente anti-muscarínico.
7. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el vehículo comprende una sustancia fisiológicamente aceptable, farmacológicamente inerte.
- 25 8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la sustancia es un azúcar cristalino seleccionado del grupo que consiste en glucosa, arabinosa, maltosa, sacarosa, dextrosa y lactosa.
9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el azúcar es monohidrato de alpha-lactosa.
10. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que las partículas de vehículo tienen una mediana de diámetro másico igual a o mayor a 80 micrones.
- 30 11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la mediana de diámetro másico es igual a o mayor a 175 micrones.
12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el vehículo comprende además uno o más aditivos.
13. un aparato en forma de cápsula para dispersar un ingrediente activo cohesivo micronizado de alta fuerza de dosificación, donde dicha cápsula de dispersión comprende una cámara (1) cilíndrica con una frontera lateral hecha de una malla de cribado, donde dicha cámara (1) contiene bolas (3) de molienda y está cerrada por una
- 35 tapa (4) de rosca en la parte superior, dos barras (6) longitudinales, y un disco (5) en el que la cápsula está conectada con dicho disco mediante dichas dos barras longitudinales.
14. El aparato de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la malla de cribado tiene un tamaño comprendido entre 600 µm y 1200 µm (micrones).
- 40 15. El aparato de acuerdo con las reivindicaciones 13 o 14, en el que las bolas (3) de molienda, el disco (5) y las barras (6) están hechos de acero inoxidable.

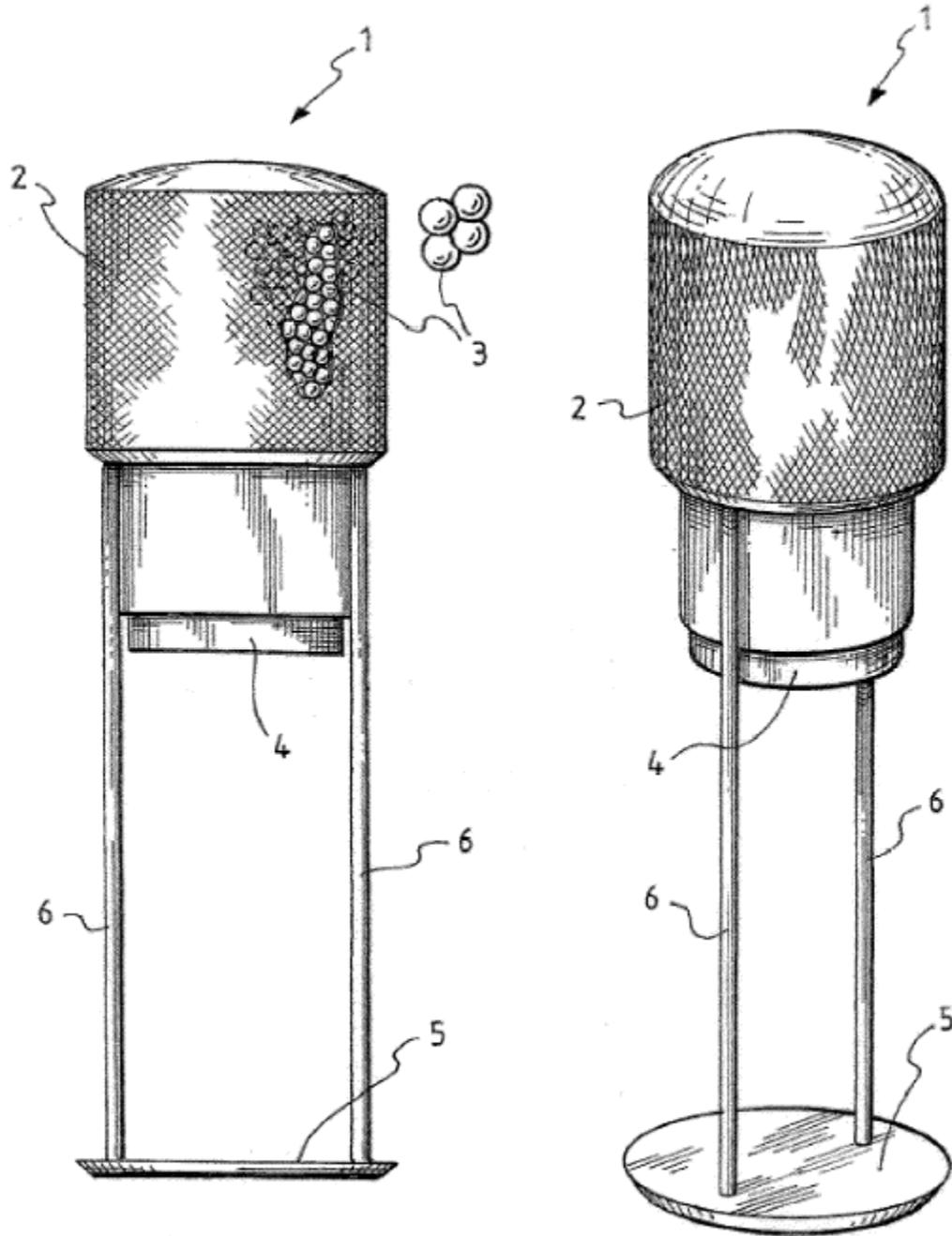


Fig.1

Fig.2